

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 988**

51 Int. Cl.:
C07D 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06837387 .7**
96 Fecha de presentación: **13.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1957482**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2008**

54 Título: **Quinazolinás útiles como moduladores de canales iónicos controlados por voltaje**

30 Prioridad:
14.11.2005 US 737330 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.04.2012

73 Titular/es:
**VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.
130 WAVERLY STREET
CAMBRIDGE, MA 02139, US**

72 Inventor/es:
**WILSON, Dean;
FANNING, Lev T. D.;
KRENITSKY, Paul;
TERMIN, Andreas;
JOSHI, Pramod y
SHETH, Urvi**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 377 988 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

Quinazolinas útiles como moduladores de canales iónicos controlados por voltaje

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de canales iónicos. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención, y procedimientos para utilizar las composiciones para el tratamiento de diversos trastornos.

Antecedentes de la invención

10 Los canales de Na son fundamentales para la generación de potenciales de acción en todas las células excitables, tales como neuronas y miocitos. Desempeñan un papel clave en tejidos excitables, tales como cerebro, músculos lisos del tracto gastrointestinal, músculo esquelético, sistema nervioso periférico, médula espinal y vías respiratorias. Como tales, desempeñan papeles clave en estados de enfermedad, tales como epilepsia (véase, Moulard, B. y D. Bertrand (2002), "Epilepsy and sodium channel blockers", *Expert Opin. Ther. Patents.* 12(1):85-91), dolor (véase, Waxman, S.G., S. Dib-Hajj, et al. (1999), "Sodium channels and pain", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96(14):7635-7639; y Waxman, S.G., T.R. Cummins, et al. (2000), "Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review", *J. Rehabil. Res. Dev.*, 37(5):517-528), miotonía (véase, Meola, G. y V. Sansone (2000), "Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies", *Neurol. Sci.*, 21(5):S953-961; y Mankodi, A. y C.A. Thornton (2002), "Myotonic syndromes", *Curr. Opin. Neurol.*, 15(5):545-552), ataxia (véase, Meisler, M.H., J.A. Kearney, et al. (2002), "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy", *Novartis Found. Symp.*, 241:72-81), esclerosis múltiple (véase, Black, J.A., S. Dib-Hajj, et al. (2000), "Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97(21):11598-11602; y Renganathan, M., M. Gelderblom, et al. (2003), "Expression of Na(v)1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells", *Brain Res.*, 959(2):235-242), intestino irritable (véase, Su, X., R.E. Wachtel, et al. (1999), "Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia", *Am. J. Physiol.*, 277(6, pt 1):G1180-1188; y Laird, J.M., V. Souslova, et al. (2002), "Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN3)-null mice", *J. Neurosci.*, 22(19):8352-8356), incontinencia urinaria y dolor visceral (véase, Yoshimura, N., S. Seki, et al. (2001), "The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.8 (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain", *J. Neurosci.*, 21(21):8690-8696), así como en una serie de disfunciones psiquiátricas, tales como ansiedad y depresión (véase, Hurley, S.C. (2002), "Lamotrigine update and its use in mood disorders", *Ann. Pharmacother.*, 36(5):860-873).

15 Los canales de Na controlados por voltaje comprenden una familia de genes que consiste en 9 subtipos diferentes (Nav1.1-Nav1.9). Estos subtipos muestran una localización específica de tejido y diferencias funcionales (véase, Goldin, A.L. (2001), "Resurgence of sodium channel research", *Annu. Rev. Physiol.*, 63:871-894). Tres miembros de la familia de genes (Nav1.8, 1.9, 1.5) son resistentes al bloqueo por el conocido bloqueante del canal de Na TTX, lo cual demuestra una especificidad de subtipo dentro de esta familia de genes. El análisis mutacional ha identificado el glutamato 387 como un resto crítico para la unión a TTX (véase, Noda, M., H. Suzuki, et al. (1989), "A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel II", *FEBS Lett.*, 259(1):213-216).

20 En general, los canales de sodio controlados por voltaje (Nav) son responsables del inicio de la rápida ascensión de los potenciales de acción en el tejido excitable en el sistema nervioso, que transmite las señales eléctricas que componen y codifican las sensaciones de dolor normales y aberrantes. Los antagonistas de los canales de Na pueden atenuar estas señales de dolor y son útiles para tratar una diversidad de trastornos de dolor que incluyen, pero no se limitan a dolor agudo, crónico, inflamatorio, y neuropático. Los antagonistas de Nav conocidos, tales como TTX, lidocaína (véase, Mao, J. y L.L. Chen (2000), "Systemic lidocaine for neuropathic pain relief", *Pain*, 87(1):7-17) bupivacaína, fenitoína (véase, Jensen, T.S. (2002), "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence", *Eur. J. Pain*, 6 (supl. A):61-8), lamotrigina (véase, Rozen, T.D. (2001), "Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia", *Headache*, 41, supl. 1: S25-32; y Jensen, T.S. (2002), "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence", *Eur. J. Pain.*, 6 (supl. A):61-8), y carbamazepina (véase, Backonja, M.M. (2002), "Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain", *Neurology*, 59 (5, supl. 2):S14-17), han demostrado ser útiles para atenuar el dolor en seres humanos y en modelos animales.

25 La hiperalgesia (extrema sensibilidad a algo doloroso) que se desarrolla en presencia de lesiones tisulares o de inflamación refleja, al menos en parte, un aumento en la excitabilidad de neuronas aferentes primarias de umbral alto que inervan el sitio de la lesión. La activación de los canales de sodio sensibles al voltaje resulta crítica para la generación y la propagación de los potenciales de acción neuronales. Cada vez existen más pruebas que indican que la modulación de las corrientes de Nav es un mecanismo endógeno utilizando para controlar la excitabilidad

neuronal (véase, Goldin, A.L. (2001)), "Resurgence of sodium channel research", *Annu. Rev. Physiol.*, 63:871-894). En las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) se encuentran varios canales de sodio controlados por voltaje diferenciados desde el punto de vista cinético y farmacológico. La corriente resistente al TTX es insensible a concentraciones micromolares de tetrodotoxina, y muestra una cinética de activación y desactivación lenta y un umbral de activación más despolarizado cuando se compara con otros canales de sodio controlados por voltaje. Las corrientes de sodio resistentes al TTX están principalmente limitadas a una subpoblación de neuronas sensoriales posiblemente implicadas en la nocicepción. De modo específico, las corrientes de sodio resistentes al TTX se expresan casi exclusivamente en neuronas que tiene un diámetro pequeño del cuerpo celular, y producen axones de conducción lenta de pequeño diámetro y que responden a la capsaicina. Una gran cantidad de pruebas experimentales demuestran que los canales de sodio resistentes al TTX se expresan en fibras C y son importantes para la transmisión de la información nociceptiva hacia la médula espinal.

La administración intratecal de oligodesoxinucleótidos antisentido dirigidos a una región exclusiva del canal de sodio resistente al TTX (Nav1.8) produce una reducción significativa en la hiperalgesia inducida por PGE₂ (véase, Khasar, S.G., M.S. Gold, et al. (1998), "A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat", *Neurosci. Lett.*, 256(1):17-20). En fechas más recientes, Wood et al. han generado una línea de ratones con genes inactivados que carece de Nav1.8 funcional. La mutación tiene un efecto analgésico en ensayos que evalúan la respuesta del animal al agente inflamatorio carragenano (véase, Akopian, A.N., V. Souslova, et al. (1999), "The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways", *Nat. Neurosci.*, 2(6):541-548). Además, en estos animales se observó un déficit en la mecanorrecepción y la termorrecepción. La analgesia que muestran los mutantes Nav1.8-inactivado resulta coherente con las observaciones acerca del papel de las corrientes resistentes a TTX en la nocicepción.

Experimentos inmunohistoquímicos, de hibridación *in situ* y electrofisiológicos *in situ* han demostrado que el canal de sodio Nav1.8 se localiza de modo selectivo en las pequeñas neuronas sensoriales de los ganglios de la raíz dorsal y los ganglios trigéminos (véase, Akopian, A.N., L. Sivilotti, et al. (1996), "A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons", *Nature*, 379(6562):257-262). El papel principal de estas neuronas es la detección y la transmisión de estímulos nociceptivos. Pruebas antisentido e inmunohistoquímicas también apoyan el papel de Nav1.8 en el dolor neuropático (véase, Lai, J., M.S. Gold, et al. (2002), "Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8", *Pain*, 95(1-2):143-152; y Lai, J., J.C. Hunter, et al. (2000), "Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons", *Methods Enzymol.*, 314:201-213). La proteína Nav1.8 está sobrerregulada a lo largo de las fibras C no dañadas adyacentes a la lesión nerviosa. Un tratamiento antisentido evita la redistribución de Nav1.8 a lo largo del nervio y revierte el dolor neuropático. Tomados conjuntamente, los datos de la inactivación de genes y antisentido apoyan el papel de Nav1.8 en la detección y la transmisión del dolor inflamatorio y neuropático.

En la actualidad se emplean o se están ensayando varios bloqueantes del canal de Na a nivel clínico para tratar la epilepsia (véase, Moulard, B. y D. Bertrand (2002), "Epilepsy and sodium channel blockers", *Expert Opin. Ther. Patents*, 12(1):85-91), el dolor agudo (véase, Wiffen, P., S. Collins, et al. (2000), "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain", *Cochrane Database Syst. Rev.* 3), el dolor crónico (véase, Wiffen, P., S. Collins, et al. (2000), "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain", *Cochrane Database Syst. Rev.* 3; y Guay, D.R. (2001), "Adjunctive agents in the management of chronic pain", *Pharmacotherapy*, 21(9):1070-1081), el dolor inflamatorio (véase, Gold, M.S. (1999), "Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96(14):7645-7649), y el dolor neuropático (véase, Strichartz, G.R., Z. Zhou, et al. (2002), "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain", *Novartis Found. Symp.*, 241:189-201; y Sandner-Kiesling, A., G. Rumpold Seitlinger, et al. (2002), "Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section", *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 46(10):1261-1264), las arritmias cardíacas (véase, An, R.H., R. Bangalore, et al. (1996), "Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na⁺ channels", *Circ. Res.*, 79(1):103-108; y Wang, D.W., K. Yazawa, et al. (1997), "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels", *J. Clin. Invest.*, 99(7):1714-1720), la neuroprotección (véase, Taylor, C.P. y L.S. Narasimhan (1997), "Sodium channels and therapy of central nervous system diseases", *Adv. Pharmacol.*, 39:47-98), y como anestésicos (véase, Strichartz, G.R., Z. Zhou, et al. (2002), "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain", *Novartis Found. Symp.*, 241:189-201).

Se han desarrollado diversos modelos animales con importancia clínica para el estudio de los moduladores de los canales de calcio para numerosas indicaciones de dolor diferentes, por ejemplo, dolor crónico maligno, véase, Kohase, H., et al., *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2004, 48(3):382-383; dolor óseo crónico no maligno (véase, Ciocon, J.O. et al., *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1994, 42(6):593-596); artritis reumatoide (véase, Calvino, B. et al., *Behav. Brain Res.*, 1987, 24(1):11-29); osteoartritis (véase, Guzman, R.E., et al., *Toxicol. Pathol.*, 2003, 31(6):619-624); estenosis espinal (véase, Takenobu, Y. et al., *J. Neurosci. Methods*, 2001, 104(2):191-198); dolor lumbar neuropático (véase, Hines, R., et al., *Pain Med.*, 2002, 3(4):361-365; Massie, J.B., et al., *J. Neurosci. Methods*, 2004, 137(2):283-289; síndrome del dolor miofascial (véase, Dalpiaz y Dodds, J. *Pain Palliat. Care Pharmacother.*, 2002, 16(1):99-104;

- Sluka K.A. et al., *Muscle Nerve*, 2001, 24(1):37-46); fibromialgia (véase, Bennet y Tai, *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 1995, 15(3):115-119); dolor de la articulación temporomandibular (véase, Ime H., Ren K., *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 1999, 67(1):87-97); dolor visceral crónico, incluyendo dolor abdominal (véase, Al-Chaer, E.D., et al., *Gastroenterology*, 2000, 119(5):1276-1285); dolor pélvico/perineal (véase, Wesselmann et al., *Neurosci Lett.*, 1998, 246(2):73-76); dolor pancreático (véase, Vera-Portocarrero, L.B., et al., *Anesthesiology*, 2003, 98(2):474-484); dolor del síndrome del intestino irritable (véase, Verne, G.N., et al., *Pain*, 2003, 105(1-2):223-230; La J.H. et al., *World Gastroenterol.*, 2003, 9(12):2791-2795); dolor de cabeza crónico (véase, Willimas y Stark, *Cephalalgia*, 2003, 23(10):963-971); migraña (véase, Yamamura, H., et al., *J. Neurophysiol.*, 1999, 81(2):479-493); cefalea tensional, incluyendo cefaleas en racimo (véase, Costa, A., et al., *Cephalalgia*, 2000, 20(2):85-91); dolor neuropático crónico, incluyendo neuralgia postherpética (véase, Attal, N., et al., *Neurology*, 2004, 62(2):218-225; Kim y Chung, 1992, *Pain*, 50:355); neuropatía diabética (véase, Beidoun A. et al., *Clin. J. Pain*, 2004, 20(3):174-178; Courteix, C., et al., *Pain*, 1993, 53(1):81-88); neuropatía asociada al VIH (véase, Portegies y Rosenberg, *Ned Tijdschr Geneesk*, 2001, 145(15):731-735; Joseph E.K. et al., *Pain*, 2004, 107(1-2):147-158; Oh, S.B., et al., *J. Neurosci.*, 2001, 21(14):5027-5035); neuralgia del trigémino (véase, Sato, J., et al., *Oral Surg. Oral Med. Oral Radiol. Endod.*, 2004, 97(1):18-22; Imamura Y. et al., *Exp. Brain Res.*, 1997, 116(1):97-103); neuropatía de Charcot-Marie-Tooth (véase, Sereda, M., et al., *Neuron*, 1996, 16(5):1049-1060); neuropatías sensoriales hereditarias (véase, Lee, M.J., et al., *Hum. Mol. Genet.*, 2003, 12(15):1917-1925); lesiones en nervios periféricos (véase, Attal, N., et al., *Neurology*, 2004, 62(2):218-225; Kim y Chung, 1992, *Pain*, 50:355; Bennett y Xie, 1988, *Pain*, 33:87; Decostered, I. y Woolf, C.J., 2000, *Pain*, 87:149; Shir, Y. y Seltzer, Z., 1990, *Neurosci. Lett.*, 115:62); neuromas dolorosos (véase, Nahabedian y Johnson, *Ann. Plast. Surg.*, 2001, 46(1):15-22; Devor y Raber, *Behav. Neural Biol.*, 1983, 37(2):276-283); descargas ectópicas proximales y distales (véase, Liu, X. et al., *Brain Res.*, 2001, 900(1):119-127); radiculopatía (véase, Devers y Galer, *Clin. J. Pain*, 2000, 16(3):205-208; Hayashi N. et al., *Spine*, 1998, 23(8):877-885); dolor neuropático inducido por quimioterapia (véase, Aley, K.O., et al., *Neuroscience*, 1996, 73(1):259-265); dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor postmastectomía (véase, Devers y Galer, *Clin. J. Pain*, 2000, 16(3):205-208); dolor central (Cahana, A., et al., *Anesth. Analg.*, 2004, 98(6):1581-1584); dolor por lesiones en la médula espinal (véase, Hains, B.C., et al., *Exp. Neurol.*, 2000, 164(2):426-437); dolor postictus; dolor talámico (véase, LaBuda, C.J., et al., *Neurosci. Lett.*, 2000, 290(1):79-83); síndrome de dolor regional complejo (véase, Wallace, M.S., et al., *Anesthesiology*, 2000, 92(1):75-83; Xantos, D. et al., *J. Pain*, 2004, 5(3, supl. 2):S1); dolor fantasma (véase, Weber, W.E., *Ned Tijdschr Geneesk*, 2001, 145(17):813-817; Levitt y Heyback, *Pain*, 1981, 10(1):67-73); dolor intratable (véase, Yokoyama, M., et al., *Can. J. Anaesth.*, 2002, 49(8):810-813); dolor agudo; dolor agudo postoperatorio (véase, Koppert, W., et al., *Anesth. Analg.*, 2004, 98(4):1050-1055; Brennan, T.J., et al., *Pain*, 1996, 64(3):493-501); dolor musculoesquelético agudo; dolor de articulaciones (véase, Gotoh, S., et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 1993, 52(11):817-822); dolor lumbar mecánico (véase, Kehl, L.J., et al., *Pain*, 2000, 85(3):333-343); dolor de cuello; tendinitis; dolor por lesiones/ejercicio (véase, Sesay, M., et al., *Can. J. Anaesth.*, 2002, 49(2):137-143); dolor visceral agudo, incluyendo dolor abdominal; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias, etc. (véase, Giambardino, M.A., et al., *Pain*, 1995, 61(3):459-469); dolor de pecho, incluyendo dolor cardíaco (véase, Vergona, R.A., et al., *Life Sci.*, 1984; 35(18):1877-1884); dolor pélvico; dolor de cólico renal; dolor obstructivo agudo, incluyendo dolor de parto (véase, Segal, S., et al., *Anesth. Analg.*, 1998; 87(4):864-869); dolor por cesárea; dolor agudo inflamatorio, por quemaduras y traumatismos; dolor intermitente agudo, incluyendo endometriosis (véase, Cason, A.M., et al., *Horm. Behav.*, 2003, 44(2):123-131); dolor agudo por herpes zoster; anemia de células falciformes; pancreatitis aguda (véase, Toma, H., *Gastroenterology*, 2000, 119(5):1373-1381); dolor intercurrente; dolor orofacial, incluyendo dolor de sinusitis, dolor dental (véase, Nusstein, J., et al., *J. Endod.*, 1998, 24(7):487-491; Chidiac, J.J., et al., *Eur. J. Pain*, 2002; 6(1):55-67); dolor de esclerosis múltiple (MS) (véase, Sakurai y Kanazawa, *J. Neurol. Sci.*, 1999, 162(2):162-168); dolor en la depresión (véase, Greene, B., *Curr. Med. Res. Opin.*, 2003, 19(4):272-277); dolor de lepra; dolor de la enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa (véase, Devillers y Oranje, *Clin. Exp. Dermatol.*, 1999, 24(3):240-241); dolor flebítico; dolor de Guillain-Barre; síndrome de movimientos involuntarios de piernas y dedos asociado a dolor; síndrome de Haglund; dolor de eritromelalgia (véase, Legroux-Crespel, E., et al., *Ann. Dermatol. Venerol.*, 2003, 130(4):429-433); dolor de enfermedad de Fabry (véase, Germain, D.P., *J. Soc. Biol.*, 2002, 196(2):183-190); enfermedad de vejiga y urogenital, incluyendo incontinencia urinaria (véase, Berggren, T., et al., *J. Urol.*, 1993, 150(5, pt. 1):1540-1543); vejiga hiperactiva (véase, Chuang, Y.C., et al., *Urology*, 2003, 61(3):664-670); síndrome de vejiga dolorosa (véase, Yoshimura, N., et al., *J. Neurosci.*, 2001, 21(21):8690-8696); cistitis intersticial (IC) (véase, Giannakopoulos y Campilomatos, *Arch. Ital. Urol. Nefrol. Androl.*, 1992, 64(4):337-339; Boucher, M., et al., *J. Urol.*, 2000, 164(1):203-208); y prostatitis (véase, Mayersak, J.S., *Int. Surg.*, 1998, 83(4):347-349; Keith, I.M., et al., *J. Urol.*, 2001, 166(1):323-328).
- 55 Por desgracia, tal como se describió anteriormente, la eficacia de los bloqueantes del canal de sodio y los bloqueantes del canal de calcio que se utilizan en la actualidad para los estados de enfermedad descritos anteriormente se ha visto limitada en gran medida debido a una serie de efectos secundarios. Estos efectos secundarios incluyen diversos trastornos del SNC, tales como visión borrosa, mareos, náuseas, y sedación, así como arritmias e insuficiencia cardíaca que son potencialmente letales. Estos efectos secundarios indeseables pueden evitarse utilizando un bloqueante del canal de Na que muestre un grado de selectividad en su actividad

frente a un subtipo de canal de Na. Sin embargo, los bloqueantes del canal de Na que se encuentran actualmente en el mercado carecen de esta selectividad. Quizás debido a esta falta de selectividad molecular, los fármacos actualmente en el mercado muestra un bloqueo dependiente del uso y, en general, muestra una mayor afinidad en potenciales despolarizados que resulta en que se dirigen de modo preferente a neuronas activamente encendidas, lo cual se cree que es un factor clave en la ventana terapéutica de los fármacos bloqueantes del canal de Na existentes. Aunque cada fármaco tiene su propio perfil terapéutico exclusivo, los bloqueantes del canal de Na actuales están asociados en general con unos efectos secundarios sobre el sistema nervioso central (SNC) y cardiovascular (CV), incluyendo cambios en la presión sanguínea, que a menudo limitan la dosis. Mareos, sedación, náuseas, ataxia y confusión son algunos efectos secundarios específicos observados para la fenitoína™, mexiletina™, y lidocaína™.

También es necesario desarrollar unos bloqueantes del canal de Na que tenga una actividad inhibitoria mínima o que no tengan actividad inhibitoria frente al canal de hERG. hERG (gen relacionado con ether-a-go-go humano) codifica un canal iónico de potasio (canal hERG) que está implicado en la repolarización cardíaca. Véase, por ejemplo, Pearlstein, R., R. Vaz, et al. (2003), "Understanding the Structure-Activity Relationship of the Human Ether-a-go-go-Related Gene Cardiac K(+) Channel. A Model for Bad Behavior", J. Med. Chem., 46(11):2017-2022. La interacción con el canal de hERG es un indicador de la toxicidad cardíaca potencial. El bloqueo de hERG aumenta la probabilidad de la dispersión y la prolongación de intervalo QT cardíaco. Un subconjunto de compuestos que prolongan el intervalo QT puede provocar fibrilación ventricular e insuficiencia cardíaca (Belardinelli, L., C. Antzelevitch y M.A. Vos (2003), "Assessing predictors of drug-induced torsade de pointes", Trends Pharmacol. Sci., 24(12):619-625; Al-Khatib, S.M., N.M. LaPointe, et al. (2003), "What clinicians should know about the QT interval", Jama, 289(16):2120-2127; http://www.fenichel.net/pases/site_map.htm).

También es necesario desarrollar bloqueantes del canal de Na que tengan una actividad inhibitoria mínima o que no tengan actividad inhibitoria frente a la familia de enzimas del citocromo P450. Dentro de esta familia, se cree que la isoforma CYP 3A4 es la principal isoforma presente en el hígado y en el intestino delgado. Otras isoformas clave incluyen CYP 2D6, CYP 2C9, y CYP 1A2. Véase, por ejemplo, la patente de EEUU 6.514.687, cuya descripción se incorpora en la presente por referencia. Un bloqueante del canal de Na que inhiba una o más de las isoformas puede provocar efectos secundarios indeseables o puede provocar interacciones entre fármacos indeseables cuando se administra junto con otro fármaco que interaccione con esta isoforma. Véase, por ejemplo, Davit, B., et al. (1999), "FDA Evaluations Using In Vitro Metabolism to Predict and Interpret In Vivo Metabolic Drug-Drug Interactions: Impact on Labeling", J. Clin. Pharmacol., 39:899-910; "Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies In Vitro", Dept. of Health and Human Services, U.S.F.D.A (<http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>).

También es necesario desarrollar bloqueantes del canal de Na que muestren selectividad frente a ciertos subtipos de canales de Na. Resultan particularmente útiles los compuestos que tengan una actividad baja deseable frente a NaV 1.2.

También es necesario desarrollar bloqueantes del canal de Na que tengan una actividad baja deseable frente al canal de calcio de tipo L 1.2. Los canales de calcio CaV1.2 se expresan con abundancia en el músculo liso y estriado, en especial en el corazón, el cerebro y las células endocrinas. El bloqueo de estos canales puede resultar terapéuticamente útil, pero también puede producir efectos secundarios significativos. Los problemas más importantes son una alteración de la contractilidad cardíaca (es decir, un efecto inotrópico negativo) y la ralentización de la conducción eléctrica en las regiones de marcapasos del corazón. Véase, por ejemplo, Kizer, J.R., et al., "Epidemiologic Review of the Calcium Channel Blocker Drugs", Arch. Intern. Med., 2001, 161:1145-1158.

También es necesario desarrollar bloqueantes del canal de Na que tengan una actividad baja deseable frente al canal de potasio 1.5 ("Kv1.5", también conocido como KCNA5). Kv1.5 se encuentra principalmente en células atriales humanas, pero también en el cerebro. Véase, por ejemplo, Gutman, G.A., et al., "Compendium of Voltage-Gated Ion Channels: Potassium Channels", Pharmacol. Rev., 55:583-585 (2003). El bloqueo no deseado de Kv1.5 puede producir convulsiones o ataxia.

También es necesario desarrollar bloqueantes del canal de Na que tengan mejores propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas y, por tanto, que sean más adecuados para la administración *in vivo* para fines terapéuticos. Estas propiedades incluyen solubilidad acuosa, biodisponibilidad, cinética de eliminación, etc. Véase, por ejemplo, Shargel, L., Yu, A., eds., "Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics", 4ª ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1999; Yacobi, A., Skelly, J.P., Shah, V.P., Benet, L.Z., eds., "Integration of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicokinetics in Rational Drug Development", Plenum Press, Nueva York, 1993; Lee, J.S., Obach, R.S., Fisher, M.B., eds., "Drug Metabolizing Enzymes Cytochrome P450 and Other Enzymes in Drug Discovery and Development", Marcel Dekker, Nueva York, 2003; Birkett, D.J. "Pharmacokinetics Made Easy", McGraw-Hill Australia, Roseville, Australia, 2002; Katzung, B.G. "Basic & Clinical Pharmacology", McGraw-Hill, Nueva York, 2001; Welling, P.G., Tse, F.L.S., eds., "Pharmacokinetics", Marcel Decker, Nueva York, 1988; Thomas, G., "Medicinal Chemistry An Introduction", Wiley &

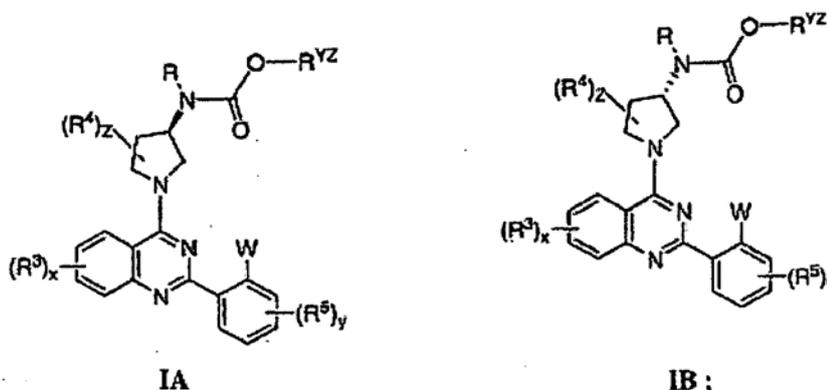
Sons, Nueva York, 2000; y Gennaro, A. R., et al., "Remington: The Science and Practice of Phacmacy", 20ª ed., Lippincott, Williams, & Wilkins (2003).

El documento WO 2004/078733 A1 describe quinazolinas y su uso como inhibidores de canales de sodio y canales de calcio controlados por voltaje.

- 5 Un bloqueante del canal de Na que satisfaga una o más de las necesidades no cubiertas anteriores sería una mejora muy deseable frente a los bloqueantes del canal de Na actualmente en el mercado y beneficiaría en gran medida a los pacientes que necesitan una terapia con ellos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula IA o fórmula IB:



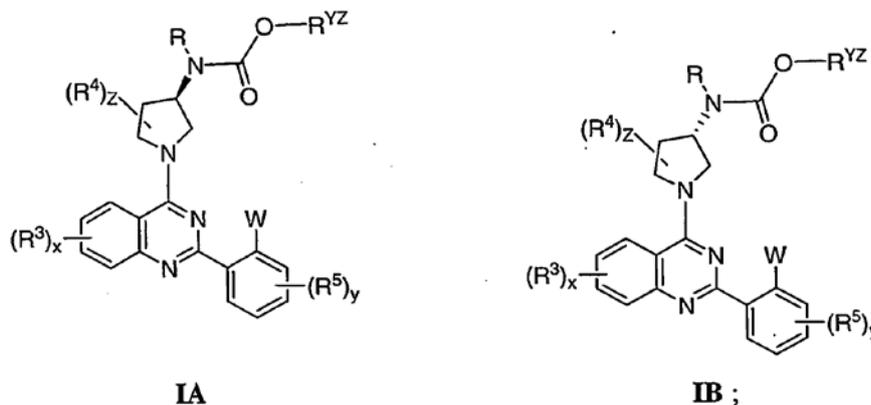
- 10 o su derivado o sal farmacéuticamente aceptable.

Estos compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o disminuir la gravedad de una diversidad de enfermedades, trastornos, o afecciones que incluyen, pero no se limitan a dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o trastornos epilépticos, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miontonia, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor grave o intratable, dolor nociceptivo, dolor intercurrente, dolor postquirúrgico, o dolor del cáncer.

Descripción detallada de la invención

- 20 *I. Descripción general de los compuestos de la invención*

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula IA o fórmula IB:



o su derivado o sal farmacéuticamente aceptable, en las que:

z es 0-3;

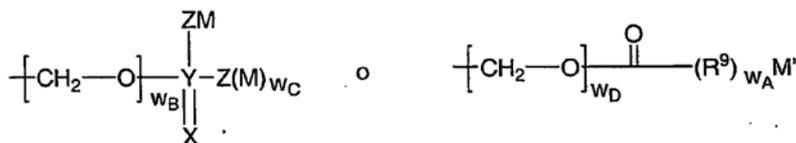
R^{YZ} es un grupo alifático C₁-C₆, opcionalmente sustituido con w₄ apariciones independientes de -R¹⁴, en el que w₄ es

0-3;

en el que hasta dos unidades metileno en R^{YZ} están opcionalmente reemplazadas por -NR-, -O-, -COO-, -OCO-, -NRCO-, -CONR-, -SO₂NR-, o -NRSO₂-;

x e y son cada uno independientemente 0-4;

5 W es halógeno, -OR^{XY}, -CHF₂-, o -CF₃;



R^{XY} es hidrógeno o un grupo seleccionado de:

en las que:

cada uno de W_A, W_B, W_C, y W_D es independientemente 0 ó 1;

10 cada M se selecciona independientemente de hidrógeno, Li, Na, K, Mg, Ca, Ba, -N(R⁷)₄, -alquilo-C₁-C₁₂-, -alqueno-C₂-C₁₂-, o -R⁶; en el que 1 a 4 radicales -CH₂ del grupo alquilo o alqueno, distintos del -CH₂ que está unido a Z, están opcionalmente reemplazados por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O₂), o N(R⁷); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alqueno o R⁶ está opcionalmente reemplazado por un sustituyente seleccionado de oxo, -OR⁷, -R⁷, -N(R⁷)₂, -N(R⁷)₃, -R⁷OH, -CN, -CO₂R⁷, -C(O)-N(R⁷)₂, -S(O)₂-N(R⁷)₂, -N(R⁷)-C(O)-R⁷, -C(O)R⁷, -S(O)_n-R⁷, -OCF₃, -S(O)_n-R⁶, -N(R⁷)-S(O)₂(R⁷), halógeno, -CF₃, o -NO₂;

15 n es 0-2;

20 M' es H, -alquilo-C₁-C₁₂-, -alqueno-C₂-C₁₂-, o -R⁶; en el que 1 a 4 radicales -CH₂ del grupo alquilo o alqueno están opcionalmente reemplazados por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O₂), o N(R⁷); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alqueno o R⁶ está opcionalmente reemplazado por un sustituyente seleccionado de oxo, -OR⁷, -R⁷, -N(R⁷)₂, -N(R⁷)₃, -R⁷OH, -CN, -CO₂R⁷, -C(O)-N(R⁷)₂, -S(O)₂-N(R⁷)₂, -N(R⁷)-C(O)-R⁷, -C(O)R⁷, -S(O)_n-R⁷, -OCF₃, -S(O)_n-R⁶, -N(R⁷)-S(O)₂(R⁷), halógeno, -CF₃, o -NO₂;

Z es -CH₂-, -O-, -S-, N(R⁷)₂-; o,

cuando M está ausente, entonces Z es hidrógeno, =O, o =S;

Y es P o S, en el que cuando Y es S, entonces Z no es S;

X es O o S;

25 cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno, o un grupo alifático C₁-C₄, opcionalmente sustituido con hasta dos Q₁; cada Q₁ se selecciona independientemente de un sistema de anillos carbocíclicos insaturados, parcialmente saturados o saturados de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico insaturado, parcialmente saturado o saturado de 5-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos o grupos heteroátomo seleccionados de O, N, NH, S, SO, o SO₂; en el que Q₁ está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de oxo, -OH, -O(grupo alifático C₁-C₄), -grupo alifático C₁-C₄, -NH₂, -NH(grupo alifático C₁-C₄), -N(grupo alifático C₁-C₄)₂, -N(grupo alifático C₁-C₄)-C(O)-(grupo alifático C₁-C₄), -(grupo alifático C₁-C₄)-OH, -CN, -CO₂H-, -CO₂(grupo alifático C₁-C₄), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(grupo alifático C₁-C₄), -C(O)-N(grupo alifático C₁-C₄)₂, halógeno, o -CF₃;

35 R⁶ es un sistema de anillos heterocíclicos o carbocíclicos insaturados, parcialmente saturados o saturados de 5-6 miembros, o un sistema de anillos bicíclico insaturado, parcialmente saturado o saturado de 8-10 miembros; en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos heterocíclicos contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, S, S(O)_n, o N(R⁷); y en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos contiene opcionalmente 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, -alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, o -O-C(O)-alquilo C₁-C₄;

R⁹ es C(R⁷)₂, O, o N(R⁷);

40 cada aparición de R¹⁴, R³, R⁴, y R⁵ es independientemente Q-R^X; en el que Q es un enlace o es una cadena alquilideno C₁-C₆ en el que hasta dos unidades metileno no adyacentes de Q están reemplazadas opcional e independientemente por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -

5 NRSO₂-, -CONNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)-, o -POR-; y cada aparición de R^x se selecciona independientemente de -R', halógeno, =NR', -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, o -OPO(R')₂; y

10 cada aparición de R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁-C₆ que tiene hasta tres sustituyentes; y cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁-C₆, un anillo monocíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un sistema de anillos bicíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 8-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que R' tiene hasta cuatro sustituyentes; o R y R', dos apariciones de R, o dos apariciones de R', se toman conjuntamente con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

15 con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

éster fenilmetílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

monohidrocloreto del éster fenilmetílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

20 éster 1,1-dimetiletílico del ácido [(3S)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

éster 1,1-dimetiletílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

éster 1,1-dimetiletílico del ácido [(3R)-1-[6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

éster 1,1-dimetiletílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

25 (sal) trifluoroacetato del éster 3-piridinilmetílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

(sal) trifluoroacetato del éster 4-piridinilmetílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

(sal) trifluoroacetato del éster 1,3-benzodioxol-4-ilmetílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

30 (sal) trifluoroacetato del éster (tetrahydro-2H-piran-2-il)metílico del ácido [(3R)-1-[6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico; y

éster (tetrahydro-2H-piran-2-il)metílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico.

2. Compuestos y definiciones

35 Los compuestos de esta invención incluyen los descritos en general anteriormente, y se ilustran más a fondo mediante las clases, las subclases y las especies descritas en la presente. Tal como se emplean en la presente, se aplican las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a ed., ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York, 2001, cuyos contenidos totales se incorporan en la presente por referencia.

45 Tal como se describe en la presente, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los ilustrados en general anteriormente, o como los ejemplificados mediante las clases, las subclases y las especies concretas de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se emplea de manera intercambiable con la expresión "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", tanto si está precedido por el término "opcionalmente" como si no, se refiere al reemplazamiento de radicales hidrógeno en una estructura concreta por el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del

grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura concreta pueda estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser idéntico o diferente en cualquier posición. Las combinaciones de sustituyentes contempladas por esta invención son preferiblemente las que producen la formación de compuestos estables o factibles desde el punto de vista químico. El término "estable", tal como se emplea en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, su detección y, preferiblemente, su recuperación, su purificación y su uso para uno o más de los objetivos descritos en la presente. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto factible desde el punto de vista químico es aquel que no se ve sustancialmente alterado cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menor, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término "alifático" o la expresión "grupo alifático", tal como se emplean en la presente, significan una cadena hidrocarbonada sustituida o no sustituida, lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o un hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en la presente "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se indique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C₃-C₈ monocíclico o un hidrocarburo C₈-C₁₂ bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula, en el que cualquier anillo individual en dicho sistema de anillos bicíclico tiene 3-7 miembros. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos, y sus híbridos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término "heterocicloalifático", tal como se emplea en la presente, significa grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono están reemplazados independientemente por uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. Los grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o no sustituidos, estar ramificados o no ramificados, ser cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico".

El término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico", tal como se utiliza en la presente, significa sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos no aromáticos en los que uno o más miembros de los anillos son un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros, en los que uno o más miembros de los anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada del nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término "insaturado", tal como se emplea en la presente, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término "alcoxi" o "tioalquilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió previamente, unido a la cadena carbonada principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo").

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" significan alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, sustituidos con uno o más átomos de halógeno. El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

El término "arilo", utilizado solo o como parte de un resto mayor, como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático, y en los que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término "arilo" puede utilizarse de modo intercambiable con la expresión "anillo de arilo". El término "arilo" también se refiere a sistemas de anillos heteroarilo según se definió anteriormente en la presente.

El término "heteroarilo", utilizado solo o como parte de un resto mayor, como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático, en los que al menos un anillo en el sistema

contiene uno o más heteroátomos, y en los que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término "heteroarilo" puede utilizarse de modo intercambiable con la expresión "anillo de heteroarilo" o el término "heteroaromático".

5 Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes y, por tanto, puede estar "opcionalmente sustituido". A menos que se indique lo contrario en la presente o anteriormente, los sustituyentes adecuados sobre el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan en general de halógeno; -R⁰; -OR⁰; -SR⁰; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R⁰; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R⁰; -(CH₂)₁₋₂(Ph), opcionalmente sustituido con R⁰; -CH=CH(Ph), opcionalmente sustituido con R⁰; -NO₂; -CN; -N(R⁰)₂; -NR⁰C(O)R⁰; -NR⁰C(S)R⁰; -NR⁰C(O)N(R⁰)₂; -NR⁰C(S)N(R⁰)₂; -NR⁰CO₂R⁰; -NR⁰NR⁰C(O)R⁰; -NR⁰NR⁰C(O)N(R⁰)₂; -NR⁰NR⁰CO₂R-C(O)C(O)R⁰; -C(O)CH₂C(O)R⁰; -CO₂R⁰-C(O)R⁰; -C(S)R⁰; -C(O)N(R⁰)₂; -C(S)N(R⁰)₂; -OC(O)N(R⁰)₂; -OC(O)R⁰; -C(O)N(OR⁰)R⁰; -C(NOR⁰)R⁰; -S(O)₂R⁰; -S(O)₃R⁰; -SO₂N(R⁰)₂; -S(O)R⁰; -NR⁰SO₂N(R⁰)₂; -NR⁰SO₂R⁰; -N(OR⁰)R⁰; -C(=NH)-N(R⁰)₂; -P(O)₂R⁰; -PO(R⁰)₂; -OPO(R⁰)₂; -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁰; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R⁰; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R⁰; -(CH₂)₁₋₂(Ph), opcionalmente sustituido con R⁰; o -CH=CH(Ph), opcionalmente sustituido con R⁰; en el que cada aparición independiente de R⁰ se selecciona de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5-6 miembros no sustituido, fenilo, -O(Ph), o -CH₂(Ph) o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R⁰ sobre el mismo sustituyente o sobre diferentes sustituyentes, tomadas conjuntamente con el átomo o átomos a los cuales está unido el grupo R⁰, forman un anillo monocíclico o bicíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático de R⁰ se seleccionan de NH₂, NH(grupo alifático C₁₋₄), N(grupo alifático C₁₋₄)₂, halógeno, grupo alifático C₁₋₄, OH, O(grupo alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(grupo alifático C₁₋₄), O(grupo haloalifático C₁₋₄), o grupo haloalifático C₁₋₄, en el que cada uno de los anteriores grupos alifáticos C₁₋₄ de R⁰ no está sustituido.

Un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo heterocíclico no aromático, puede contener uno o más sustituyentes y, por tanto, puede estar "opcionalmente sustituido". A menos que se indique lo contrario en la presente y anteriormente, los sustituyentes adecuados sobre el átomo de carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático, se seleccionan de los listados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo, y además incluyen los siguientes: =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)₂, =NNHC(O)R*, =NNHCO₂(alquil)=NNHSO₂(alquilo), o =NR*, en los que R* se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

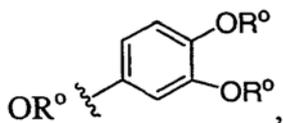
A menos que se indique lo contrario en la presente o anteriormente, los sustituyentes opcionales sobre el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan en general de -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -CO₂R⁺-C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂, o -NR⁺SO₂R⁺; en los que R⁺ es hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(Ph) opcionalmente sustituido, -CH₂(Ph) opcionalmente sustituido, -(CH₂)₁₋₂(Ph) opcionalmente sustituido; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido; o un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R⁺ sobre el mismo sustituyente o sobre diferentes sustituyentes, tomadas conjuntamente con el átomo o átomos a los cuales está unido el grupo R⁺, forman un anillo monocíclico o bicíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes opcionales sobre el grupo alifático o el anillo de fenilo de R⁺ se seleccionan de -NH₂, -NH(grupo alifático C₁₋₄), -N(grupo alifático C₁₋₄)₂, halógeno, grupo alifático C₁₋₄, -OH, -O(grupo alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(grupo alifático C₁₋₄), O(grupo haloalifático C₁₋₄), o grupo haloalifático C₁₋₄, en el que cada uno de los anteriores grupos alifáticos C₁₋₄ de R⁺ no está sustituido.

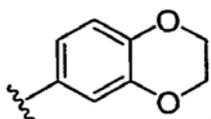
La expresión "cadena de alquilideno" se refiere a una cadena carbonada lineal o ramificada que puede estar totalmente saturada o tener una o más unidades de insaturación, y que tiene dos puntos de unión al resto de la molécula.

Tal como se detalló anteriormente, en algunas realizaciones, dos apariciones independientes de R⁰ (o R⁺, R, R' o cualquier otra variable definida de modo similar en la presente) se toman conjuntamente con el átomo o átomos a los cuales están unidas para formar un anillo monocíclico o bicíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

- Los ejemplos de anillos que se forman cuando dos apariciones independientes de R^0 (o R^+ , R , R' o cualquier otra variable definida de modo similar en la presente) se toman conjuntamente con el átomo o átomos a los cuales está unida cada variable incluyen, pero no se limitan a los siguientes: a) dos apariciones independientes de R^0 (o R^+ , R , R' o cualquier otra variable definida de modo similar en la presente) que están unidas al mismo átomo y se toman conjuntamente con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, $N(R^0)_2$, cuando ambas apariciones de R^0 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R^0 (o R^+ , R , R' o cualquier otra variable definida de modo similar en la presente) que están unidas a diferentes átomos y se toman conjuntamente con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, cuando un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de



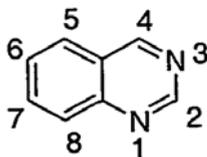
- estas dos apariciones de R^0 se toman conjuntamente con los átomos de oxígeno a los cuales están unidas para formar un anillo que contiene oxígeno de 6 miembros condensado:



- Se apreciará que puede formarse una diversidad de anillos diferentes cuando dos apariciones independientes de R^0 (o R^+ , R , R' o cualquier otra variable definida de modo similar en la presente) se toman conjuntamente con el átomo o átomos a los cuales está unida cada variable, y que los ejemplos detallados anteriormente no pretenden ser limitantes.

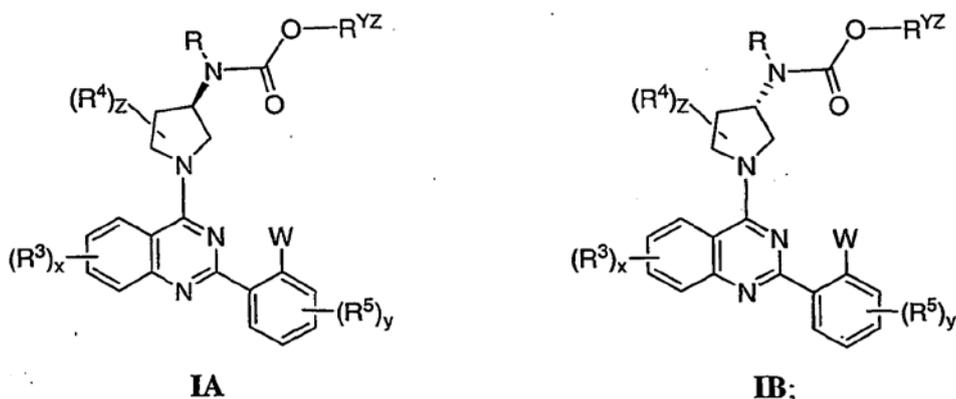
- A menos que se indique lo contrario, las estructuras mostradas en la presente también pretenden incluir todas las formas isómeras (por ejemplo, enantiómeras, diastereómeras y geométricas (o conformacionales)) de la estructura, por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de dobles enlaces (Z) y (E), y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantiómeras, diastereómeras y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras mostradas en la presente también pretenden incluir compuestos que se diferencian sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazamiento del hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazamiento de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. Estos compuestos son útiles, por ejemplo, como sondas o herramientas analíticas en ensayos biológicos.

- Tal como se emplea en la presente, el anillo de quinazolina de fórmula **IA**, fórmula **IB**, fórmula **IA-1**, fórmula **IB-1**, fórmula **IIA**, fórmula **IIB**, fórmula **IIA-1**, fórmula **IIB-1**, fórmula **IIIA**, fórmula **IIIB**, fórmula **IIIA-1**, fórmula **IIIB-1**, y sus realizaciones emplea el siguiente sistema de numeración:



3. Descripción de ejemplos de compuestos

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **IA** o fórmula **IB**:



o su derivado o sal farmacéuticamente aceptable, en las que:

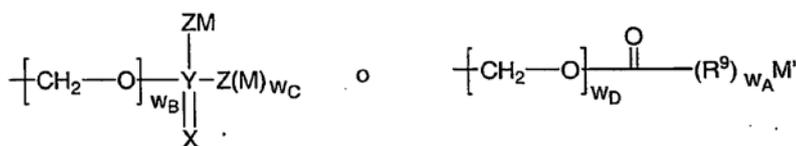
z es 0-3;

5 R^{YZ} es un grupo alifático C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con W_4 apariciones independientes de $-R^{14}$, en el que W_4 es 0-3;

en el que hasta dos unidades metileno en R^{YZ} están opcionalmente reemplazadas por $-NR-$, $-O-$, $-COO-$, $-OCO-$, $-NRCO-$, $-CONR-$, $-SO_2NR-$, o $-NRSO_2-$;

x e y son cada uno independientemente 0-4;

W es halógeno, $-OR^{XY}$, $-CHF_2-$, o $-CF_3$;



10 R^{XY} es hidrógeno o un grupo seleccionado de:

en las que:

cada uno de W_A , W_B , W_C , y W_D es independientemente 0 ó 1;

15 cada M se selecciona independientemente de hidrógeno, Li, Na, K, Mg, Ca, Ba, $-N(R^7)_4$, $-alquilo-C_1-C_{12}-$, $-alqueno-C_2-C_{12}-$, o $-R^6$; en el que 1 a 4 radicales $-CH_2$ del grupo alquilo o alqueno, distintos del $-CH_2$ que está unido a Z, están opcionalmente reemplazados por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O)₂, o N(R⁷); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alqueno o R⁶ está opcionalmente reemplazado por un sustituyente seleccionado de oxo, $-OR^7$, $-R^7$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)_3$, $-R^7OH$, $-CN$, $-CO_2 R^7$, $-C(O)-N(R^7)_2$, $-S(O)_2-N(R^7)_2$, $-N(R^7)-C(O)-R^7$, $-C(O)R^7$, $-S(O)_n-R^7$, $-OCF_3$, $-S(O)_n-R^6$, $-N(R^7)-S(O)_2(R^7)$, halógeno, $-CF_3$, o $-NO_2$;

n es 0-2;

20 M' es H, $-alquilo-C_1-C_{12}-$, $-alqueno-C_2-C_{12}-$, o $-R^6$; en el que 1 a 4 radicales $-CH_2$ del grupo alquilo o alqueno están opcionalmente reemplazados por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O)₂, o N(R⁷); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alqueno o R⁶ está opcionalmente reemplazado por un sustituyente seleccionado de oxo, $-OR^7$, $-R^7$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)_3$, $-R^7OH$, $-CN$, $-CO_2 R^7$, $-C(O)-N(R^7)_2$, $-S(O)_2-N(R^7)_2$, $-N(R^7)-C(O)-R^7$, $-C(O)R^7$, $-S(O)_n-R^7$, $-OCF_3$, $-S(O)_n-R^6$, $-N(R^7)-S(O)_2(R^7)$, halógeno, $-CF_3$, o $-NO_2$;

25 Z es $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $N(R^7)_2-$; o,

cuando M está ausente, entonces Z es hidrógeno, =O, o =S;

Y es P o S, en el que cuando Y es S, entonces Z no es S;

X es O o S;

5 cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno, o un grupo alifático C₁-C₄, opcionalmente sustituido con hasta dos Q₁; cada Q₁ se selecciona independientemente de un sistema de anillos carbocíclicos insaturados, parcialmente saturados o saturados de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico insaturado, parcialmente saturado o saturado de 5-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos o grupos heteroátomo seleccionados de O, N, NH, S, SO, o SO₂; en el que Q₁ está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de oxo, -OH, -O(grupo alifático C₁-C₄), -grupo alifático C₁-C₄, -NH₂, -NH(grupo alifático C₁-C₄), -N(grupo alifático C₁-C₄)₂, -N(grupo alifático C₁-C₄)-C(O)-(grupo alifático C₁-C₄), -(grupo alifático C₁-C₄)-OH, -CN, -CO₂H, -CO₂(grupo alifático C₁-C₄), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(grupo alifático C₁-C₄), -C(O)-N(grupo alifático C₁-C₄)₂, halógeno, o -CF₃;

10 R⁶ es un sistema de anillos heterocíclicos o carbocíclicos insaturados, parcialmente saturados o saturados de 5-6 miembros, o un sistema de anillos bicíclico insaturado, parcialmente saturado o saturado de 8-10 miembros; en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos heterocíclicos contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, S, S(O)_n, o N(R⁷); y en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos contiene opcionalmente 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, -alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, o -O-C(O)-alquilo C₁-C₄;

R⁹ es C(R⁷)₂, O, o N(R⁷);

15 cada aparición de R¹⁴, R³, R⁴, y R⁵ es independientemente Q-R^X; en el que Q es un enlace o es una cadena alquilideno C₁-C₆ en el que hasta dos unidades metileno no adyacentes de Q están reemplazadas opcional e independientemente por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)-, o -POR-; y cada aparición de R^X se selecciona independientemente de -R', halógeno, =NR', -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, o -OPO(R')₂; y

25 cada aparición de R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁-C₆ que tiene hasta tres sustituyentes; y cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁-C₆, un anillo monocíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un sistema de anillos bicíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 8-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que R' tiene hasta cuatro sustituyentes; o R y R', dos apariciones de R, o dos apariciones de R', se toman conjuntamente con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

éster fenilmetílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

35 monohidrocloreto del éster fenilmetílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

éster 1,1-dimetiletílico del ácido [(3S)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

éster 1,1-dimetiletílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

éster 1,1-dimetiletílico del ácido [(3R)-1-[6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

40 éster 1,1-dimetiletílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

(sal) trifluoroacetato del éster 3-piridinilmetílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

(sal) trifluoroacetato del éster 4-piridinilmetílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

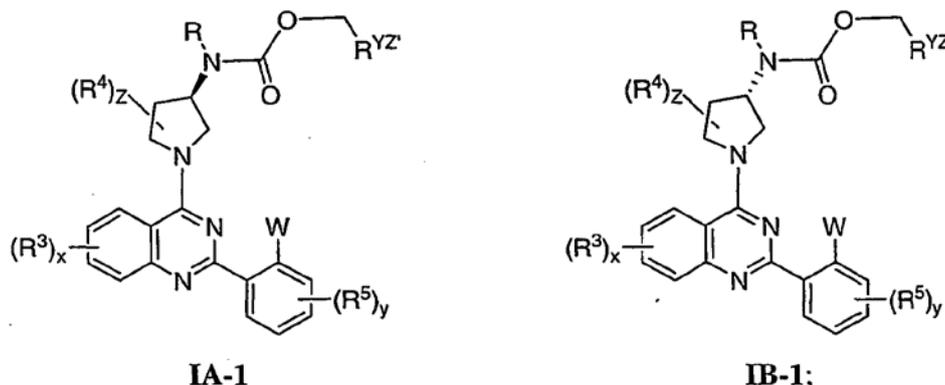
45 (sal) trifluoroacetato del éster 1,3-benzodioxol-4-ilmetílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

(sal) trifluoroacetato del éster (tetrahydro-2H-piran-2-il)metílico del ácido [(3R)-1-[6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico; y

éster (tetrahydro-2H-piran-2-il)metílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-

pirrolidinil]carbámico.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **IA-1** o fórmula **IB-1**:



o su derivado o sal farmacéuticamente aceptable, en el que:

z es 0-3;

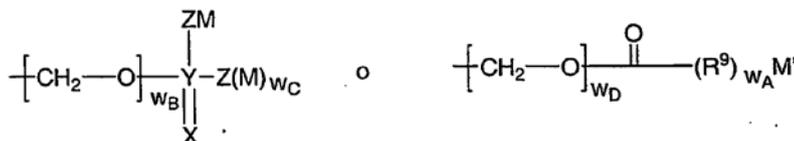
- 5 $R^{YZ'}$ es un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con W_4 apariciones independientes de R^{14} , en el que W_4 es 0-3;

en el que hasta dos unidades metileno en $R^{YZ'}$ están opcionalmente reemplazadas por -O-;

x e y son cada uno independientemente 0-4;

W es halógeno, $-OR^{XY}$, $-CHF_2$, o $-CF_3$;

- 10 R^{XY} es hidrógeno o un grupo seleccionado de:



en el que:

cada uno de W_A , W_B , W_C , y W_D es independientemente 0 ó 1;

- 15 cada M se selecciona independientemente de hidrógeno, Li, Na, K, Mg, Ca, Ba, $-N(R^7)_4$, -alquilo- C_1 - C_{12} , -alqueno- C_2 - C_{12} , o $-R^6$; en el que 1 a 4 radicales $-CH_2$ del grupo alquilo o alqueno, distintos del $-CH_2$ que está unido a Z, están opcionalmente reemplazados por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O)₂, o N(R⁷); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alqueno o R^6 está opcionalmente reemplazado por un sustituyente seleccionado de oxo, $-OR^7$, $-R^7$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)_3$, $-R^7OH$, $-CN$, $-CO_2 R^7$, $-C(O)-N(R^7)_2$, $-S(O)_2-N(R^7)_2$, $-N(R^7)-C(O)-R^7$, $-C(O)R^7$, $-S(O)_n-R^7$, $-OCF_3$, $-S(O)_n-R^6$, $-N(R^7)-S(O)_2(R^7)$, halógeno, $-CF_3$, o $-NO_2$;

n es 0-2;

- 20 M' es H, -alquilo- C_1 - C_{12} , -alqueno- C_2 - C_{12} , o $-R^6$; en el que 1 a 4 radicales $-CH_2$ del grupo alquilo o alqueno están opcionalmente reemplazados por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O)₂, o N(R⁷); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alqueno o R^6 está opcionalmente reemplazado por un sustituyente seleccionado de oxo, $-OR^7$, $-R^7$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)_3$, $-R^7OH$, $-CN$, $-CO_2 R^7$, $-C(O)-N(R^7)_2$, $-S(O)_2-N(R^7)_2$, $-N(R^7)-C(O)-R^7$, $-C(O)R^7$, $-S(O)_n-R^7$, $-OCF_3$, $-S(O)_n-R^6$, $-N(R^7)-S(O)_2(R^7)$, halógeno, $-CF_3$, o $-NO_2$;

- 25 Z es $-CH_2$ -, -O-, -S-, $N(R^7)_2$ -; o,

cuando M está ausente, entonces Z es hidrógeno, =O, o =S;

Y es P o S, en el que cuando Y es S, entonces Z no es S;

X es O o S;

5 cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno, o un grupo alifático C₁-C₄, opcionalmente sustituido con hasta dos Q₁; cada Q₁ se selecciona independientemente de un sistema de anillos carbocíclicos insaturados, parcialmente saturados o saturados de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico insaturado, parcialmente saturado o saturado de 5-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos o grupos heteroátomo seleccionados de O, N, NH, S, SO, o SO₂; en el que Q₁ está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de oxo, -OH, -O(grupo alifático C₁-C₄), -grupo alifático C₁-C₄, -NH₂, -NH(grupo alifático C₁-C₄), -N(grupo alifático C₁-C₄)₂, -N(grupo alifático C₁-C₄)-C(O)-(grupo alifático C₁-C₄), -(grupo alifático C₁-C₄)-OH, -CN, -CO₂H, -CO₂(grupo alifático C₁-C₄), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(grupo alifático C₁-C₄), -C(O)-N(grupo alifático C₁-C₄)₂, halógeno, o -CF₃;

10 R⁶ es un sistema de anillos heterocíclicos o carbocíclicos insaturados, parcialmente saturados o saturados de 5-6 miembros, o un sistema de anillos bicíclico insaturado, parcialmente saturado o saturado de 8-10 miembros; en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos heterocíclicos contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, S, S(O)_n, o N(R⁷); y en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos contiene opcionalmente 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, -alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, o -O-C(O)-alquilo C₁-C₄;

R⁹ es C(R⁷)₂, O, o N(R⁷);

15 cada aparición de R¹⁴, R³, R⁴, y R⁵ es independientemente Q-R^X; en el que Q es un enlace o es una cadena alquilideno C₁-C₆ en el que hasta dos unidades metileno no adyacentes de Q están reemplazadas opcional e independientemente por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)-, o -POR-; y cada aparición de R^X se selecciona independientemente de -R', halógeno, =NR', -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, o -OPO(R')₂; y

25 cada aparición de R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁-C₆ que tiene hasta tres sustituyentes; y cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁-C₆, un anillo monocíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un sistema de anillos bicíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 8-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que R' tiene hasta cuatro sustituyentes; o R y R', dos apariciones de R, o dos apariciones de R', se toman conjuntamente con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

35 En una realización, R es hidrógeno. En otra realización, R es un grupo alifático C₁-C₆. En otra realización, R es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado. Los ejemplos de R incluyen alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, por ejemplo, metilo, etilo, propilo o butilo.

En una realización, R' es hidrógeno. En otra realización, R' es un grupo alifático C₁-C₆.

40 En una realización, R' es un grupo alifático C₁-C₆, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados del halógeno, -CN, -CF₃, -CHF₂, -OCF₃, o -OCHF₂; en el que hasta dos unidades metileno de dicho grupo alifático C₁-C₆ están opcionalmente reemplazadas por -CO-, -CONH(alquilo C₁-C₄)-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquil C₁-C₄)CO₂-, -O-, -N(alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, -OCON(alquilo C₁-C₄)-, -N(alquil C₁-C₄)CO-, -S-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -SO₂N(alquilo C₁-C₄)-, N(alquil C₁-C₄)SO₂, o N(alquil C₁-C₄)SO₂N(alquilo C₁-C₄)-.

45 En una realización, R' es un anillo monocíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R' está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, -CF₃, -CHF₂, -OCF₃, -OCHF₂, o alquilo C₁-C₆, en el que hasta dos unidades metileno de dicho alquilo C₁-C₆ están opcionalmente reemplazadas por -CO-, -CONH(alquilo C₁-C₄)-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquil C₁-C₄)CO₂-, -O-, -N(alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, -OCON(alquilo C₁-C₄)-, -N(alquil C₁-C₄)CO-, -S-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -SO₂N(alquilo C₁-C₄)-, N(alquil C₁-C₄)SO₂, o N(alquil C₁-C₄)SO₂N(alquilo C₁-C₄)-.

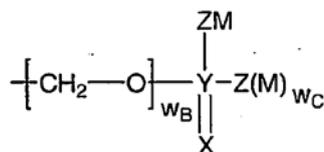
50 En una realización, R' es un sistema de anillos bicíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 8-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que R' está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, -CF₃, -CHF₂, -OCF₃, -OCHF₂, o alquilo C₁-C₆, en el que hasta dos unidades metileno de dicho alquilo C₁-C₆ están opcionalmente reemplazadas por -CO-, -CONH(alquilo C₁-C₄)-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquil C₁-C₄)CO₂-, -O-, -N(alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, -OCON(alquilo C₁-C₄)-, -N(alquil C₁-C₄)CO-, -S-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -SO₂N(alquilo C₁-C₄)-,

N(alquil C₁-C₄)SO₂, o N(alquil C₁-C₄)SO₂N(alquilo C₁-C₄)-.

5 En una realización, dos apariciones de R' se toman conjuntamente con el átomo o átomos a los que están unidas para formar un anillo monocíclico o bicíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que R' está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, -CF₃, -CHF₂, -OCF₃, -OCHF₂, o alquilo C₁-C₆, en el que hasta dos unidades metileno de dicho alquilo C₁-C₆ están opcionalmente reemplazadas por -CO-, -CONH(alquilo C₁-C₄)-, -CO₂-, -OCO-, -N(alquil C₁-C₄)CO₂-, -O-, -N(alquil C₁-C₄)CON(alquilo C₁-C₄)-, -OCON(alquilo C₁-C₄)-, -N(alquil C₁-C₄)CO-, -S-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -SO₂N(alquilo C₁-C₄)-, N(alquil C₁-C₄)SO₂, o N(alquil C₁-C₄)SO₂N(alquilo C₁-C₄)-.

10 En otra realización, W es OH.

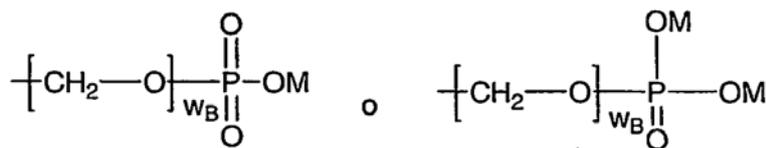
En otra realización, R^{XY} es:



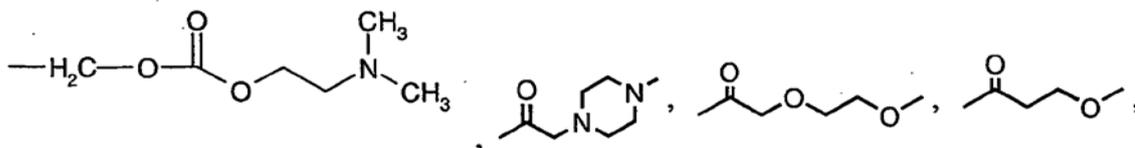
En cierta realización, Y es P, y X es O.

En otra realización, cada Z es -O-.

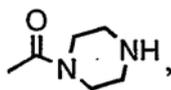
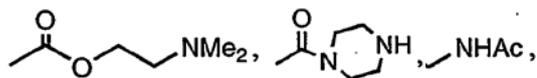
En otra realización, R^{XY} se selecciona de:



15 En otra realización, R^{XY} se selecciona de:



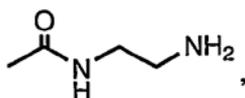
-(L)-lisina, -PO₃Na₂,



-(L)-tirosina,

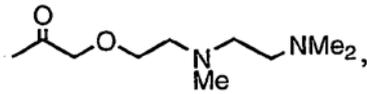
PO₃Mg,

-PO₃(NH₄)₂, -CH₂-OPO₃Na₂,

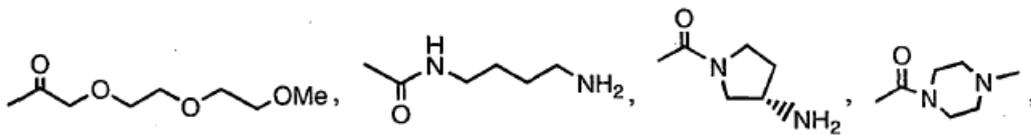
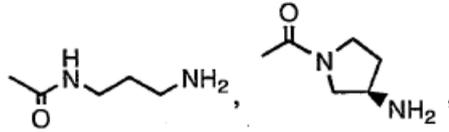


20 -(L)-serina,

-SO₃Na₂,



-SO₃Mg, -SO₃(NH₄)₂,



-CH₂-OSO₃Na₂, -CH₂-OSO₃(NH₄)₂,

acetilo,

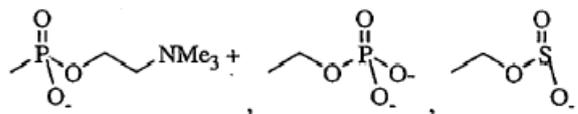
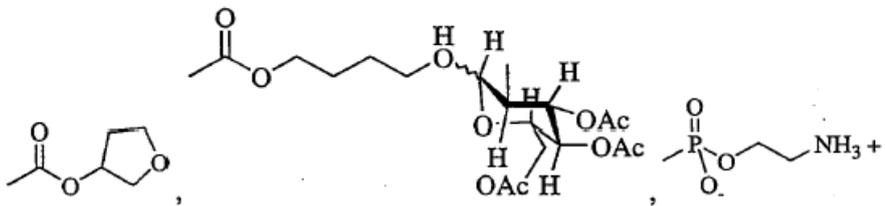
-(L)-valina, -ácido (L)-glutámico, -ácido (L)-aspártico, -ácido (L)-γ-t-butilaspartico,

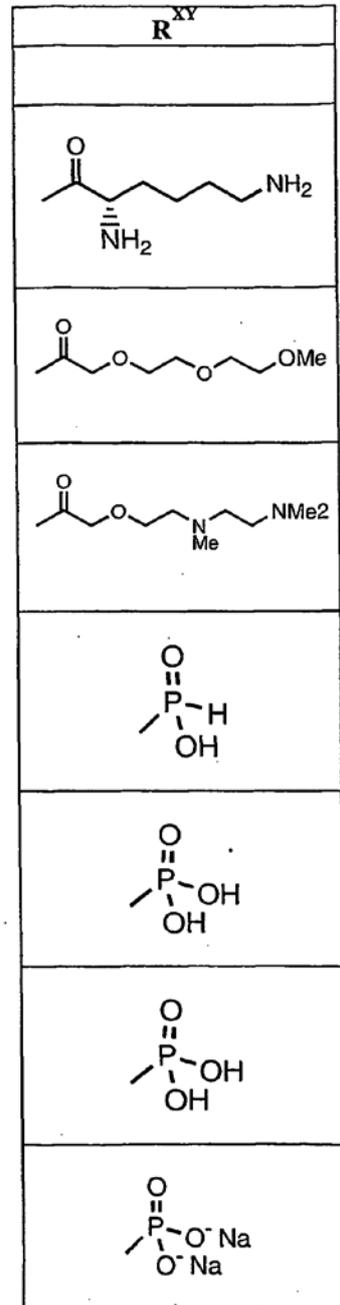
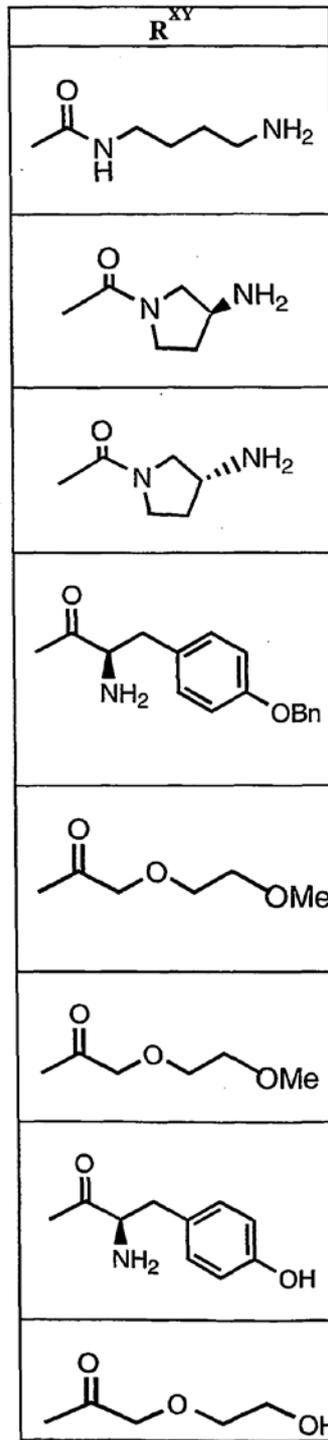
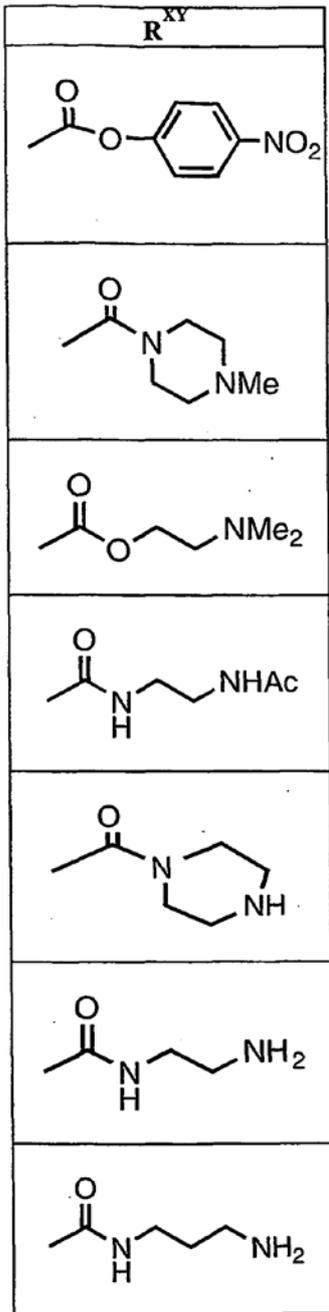
5 -(L)-3-piridilalanina, -(L)-histidina, -CHO,

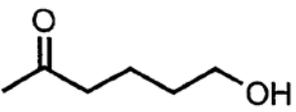
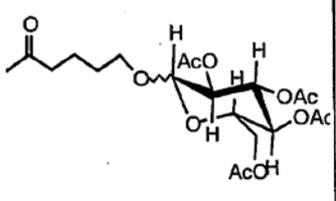
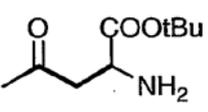
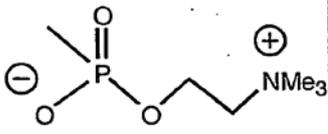
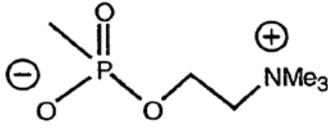
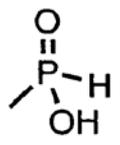
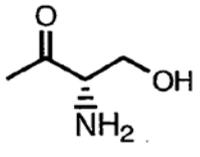
PO₃K₂, PO₃Ca, PO₃-espermina, PO₃-(espermidina)₂ o PO₃-(meglamina)₂.



En otra realización, R^{XY} se selecciona de:





R^{XY}	R^{XY}
	PO_3K_2
	PO_3Ca
$-SO_3H$	PO_3Mg
$-SO_3H$	
	
	
	
	

En una realización, x es 0-2; o, x es 1 ó 2; o, x es 1.

En una realización, R^3 está presente en la posición 6 ó 7 del anillo de quinazolina.

5 En otra realización, R^3 se selecciona de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-COR'$, $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, un grupo cicloalifático, un grupo

heterocicloalifático, aril(alquilo C₁-C₆), heteroaril(alquilo C₁-C₆), un grupo cicloalifático(alquilo C₁-C₆), o un grupo heterocicloalifático(alquilo C₁-C₆).

5 En una realización, R³ es independientemente -Cl, -Br, -F, -CF₃, -OCF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -CONH(ciclopropilo), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de piperidinilo, piperazinilo, morfolino, fenilo, feniloxi, bencilo, o benciloxi.

En otra realización, cada grupo R³ es independientemente halógeno, -CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -OR', -N(R')₂, -CON(R')₂, o -NRCOR'.

10 En una realización, x es 1 ó 2, y cada grupo R³ es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN.

En otra realización, x es 1, y R³ está en la posición 6 del anillo de quinazolina y se selecciona de -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN.

En otra realización, x es 1, y R³ está en la posición 6 del anillo de quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃.

15 En otra realización, R³ está en la posición 6 del anillo de quinazolina y es -CON(R')₂, o -NRCOR'.

En otra realización, x es 1, y R³ está en la posición 7 del anillo de quinazolina y se selecciona de -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN.

En otra realización, x es 1, y R³ está en la posición 7 del anillo de quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃; o, x es 1, y R³ está en la posición 7 del anillo de quinazolina y es -CON(R')₂, o -NRCOR'.

20 En una realización, y es 0-4, y R⁵ es independientemente halógeno, -CN, -NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, un grupo cicloalifático, un grupo heterocicloalifático, aril(alquilo C₁-C₆), heteroaril(alquilo C₁-C₆), un grupo cicloalifático(alquilo C₁-C₆), o un grupo heterocicloalifático(alquilo C₁-C₆).

25 En otra realización R⁵ es independientemente -Cl, -Br, -F, -CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-piperazin-1-ilo, -OCOCH(CH₃)₂, -OCO(ciclopentilo), -COCH₃, fenoxi opcionalmente sustituido, o benciloxi opcionalmente sustituido.

30 En ciertas realizaciones, z es 0-2. En otras realizaciones, z es 0, y el anillo está no sustituido. Los grupos R⁴ preferidos, cuando están presentes, son cada uno independientemente halógeno, -CN, -NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, un grupo cicloalifático, un grupo heterocicloalifático, aril(alquilo C₁-C₆), heteroaril(alquilo C₁-C₆), un grupo cicloalifático(alquilo C₁-C₆), o un grupo heterocicloalifático(alquilo C₁-C₆). Otros ejemplos de grupos R⁴ son -Cl, -Br, -F, -CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CN, -COOH, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCOOCH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de piperidinilo, piperazinilo, morfolino, alcoxi C₁₋₄, fenilo, feniloxi, bencilo, benciloxi, -CH₂ciclohexilo, piridilo, -CH₂piridilo, o -CH₂tiazolilo.

40 En ciertas realizaciones, x es 0-2. En otras realizaciones, x es 1 ó 2. En otras realizaciones, x es 1, y R³ está sustituido en la posición 6 ó 7 del anillo de quinazolina. Cuando el anillo de quinazolina está sustituido (x es 1-4), los grupos R³ son halógeno, -CN, -NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, un grupo cicloalifático, un grupo heterocicloalifático, aril(alquilo C₁-C₆), heteroaril(alquilo C₁-C₆), un grupo cicloalifático(alquilo C₁-C₆), o un grupo heterocicloalifático(alquilo C₁-C₆). En otras realizaciones, cada aparición de R³ es independientemente -Cl, -Br, -F, -CF₃, -OCF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -CONH(ciclopropilo), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de piperidinilo, piperazinilo, morfolino, fenilo, feniloxi, bencilo, o benciloxi. En otras realizaciones, x es 1 ó 2, y cada grupo R³ es independientemente halógeno, -CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -OR', -N(R')₂, -CON(R')₂, o -NRCOR'. En otras realizaciones, x es 1 ó 2, y cada grupo R³ es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN. En otras realizaciones, x es 1, y

- 5 R^3 está en la posición 6 del anillo de quinazolina, y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN. En otras realizaciones, x es 1, y R^3 está en la posición 7 del anillo de quinazolina, y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN. En otras realizaciones, x es 1, y R^3 está en la posición 6 del anillo de quinazolina, y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, o -OCH₂CH₃. En otras realizaciones, x es 1, y R^3 está en la posición 7 del anillo de quinazolina, y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, o -OCH₂CH₃. En otras realizaciones, x es 1, y R^3 está en la posición 6 del anillo de quinazolina, y es -CON(R')₂, o -NRCOR'. En otras realizaciones, x es 1, y R^3 está en la posición 7 del anillo de quinazolina, y es -CON(R')₂, o -NRCOR'.
- 10 En otras realizaciones, y es 0-4, y el grupo R^5 , cuando está presente, es cada vez independientemente halógeno, -CN, -NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, -OPO(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, un grupo cicloalifático, un grupo heterocicloalifático, aril(alquilo C₁-C₆), heteroaril(alquilo C₁-C₆), un grupo cicloalifático(alquilo C₁-C₆), o un grupo heterocicloalifático(alquilo C₁-C₆).
- 15 En otras realizaciones, y es 0-4, y cada aparición de R^5 es independientemente -Cl, -Br, -F, -CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-piperazin-1-ilo, -OCOCH(CH₃)₂, -OCO(ciclopropilo), -COCH₃, fenoxi opcionalmente sustituido, o benciloxi opcionalmente sustituido.
- 20 En otra realización, z es 0-4, y los grupos R^4 , cuando están presentes, son cada uno independientemente halógeno, -CN, -NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR'. -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, un grupo cicloalifático, un grupo heterocicloalifático, aril(alquilo C₁-C₆), heteroaril(alquilo C₁-C₆), un grupo cicloalifático(alquilo C₁-C₆), o un grupo heterocicloalifático(alquilo C₁-C₆).
- 25 En otra realización, z es 0-4, y los grupos R^4 son cada uno independientemente -Cl, -Br, -F, -CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CN, -COOH, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCOOCH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de piperidinilo, piperazinilo, morfolino, alcoxi C₁₋₄, fenilo, feniloxi, bencilo, benciloxi, -CH₂ciclohexilo, piridilo, -CH₂piridilo, o -CH₂tiazolilo.
- 30 Para los compuestos descritos directamente arriba, en algunas realizaciones, x es 0-4, y los grupos R^3 , cuando están presentes, son cada uno independientemente halógeno, -CN, -NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR'. -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático C₁-C₆, arilo, heteroarilo, un grupo cicloalifático, un grupo heterocicloalifático, aril(alquilo C₁-C₆), heteroaril(alquilo C₁-C₆), un grupo cicloalifático(alquilo C₁-C₆), o un grupo heterocicloalifático(alquilo C₁-C₆).
- 35 En otras realizaciones, x es 1 ó 2, y cada aparición de R^3 es independientemente -Cl, -Br, -F, -CF₃, -OCF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -NHCOCH(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -CONH(ciclopropilo), -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de piperidinilo, piperazinilo, morfolino, fenilo, feniloxi, bencilo, o benciloxi.
- 40 En otras realizaciones, x es 1 ó 2, y cada de R^3 es independientemente halógeno, -CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -OR', -N(R')₂, -CON(R')₂, o -NRCOR'.
- En otras realizaciones, x es 1 ó 2, y cada de R^3 es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN.
- 45 En otras realizaciones, x es 1, y R^3 está en la posición 6 del anillo de quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN.
- En otras realizaciones, x es 1, y R^3 está en la posición 7 del anillo de quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN.
- 50 En otras realizaciones, x es 1, y R^3 está en la posición 6 del anillo de quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃.
- En otras realizaciones, x es 1, y R^3 está en la posición 7 del anillo de quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃.

En otras realizaciones, x es 1, y R³ está en la posición 6 del anillo de quinazolina y es -CON(R')₂, o -NRCOR'.

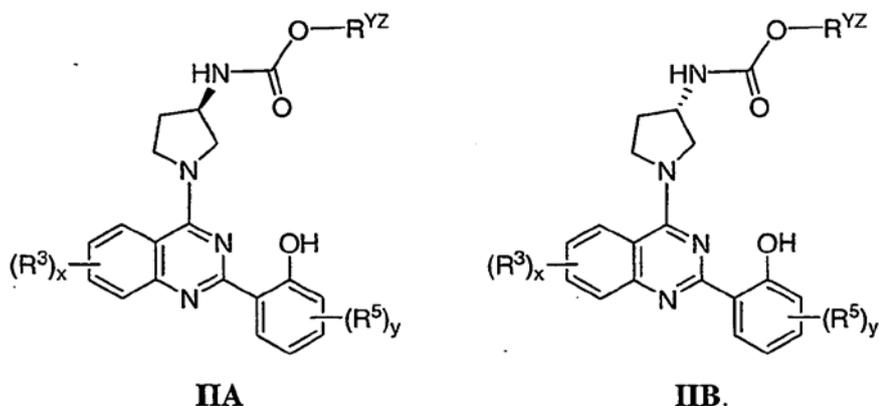
En otras realizaciones, x es 1, y R³ está en la posición 7 del anillo de quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃.

5 En otras realizaciones de los compuestos descritos directamente arriba, x es 1, y R³ está en la posición 6 del anillo de quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN. En otras realizaciones, x es 1, y R³ está en la posición 7 del anillo de quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONH(ciclopropilo), -OCH₃, -NH₂, -OCH₂CH₃, o -CN. En otras realizaciones, x es 1, y R³ está en la posición 6 del anillo de quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃. En otras realizaciones, x es 1, y R³ está en la posición 7 del anillo de quinazolina y es -Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃. En otras realizaciones, x es 1, y R³ está en la posición 6 del anillo de quinazolina y es -CON(R')₂, o -NRCOR'. En otras realizaciones, x es 1, y R³ está en la posición 7 del anillo de quinazolina y es -CON(R')₂, o -NRCOR'.

15 En una realización de la fórmula **IA** o fórmula **IB**, R^{XY} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, o -CH₂C(CH₃)₃. En otra realización de la fórmula **IA** o fórmula **IB**, R^{XY} es un grupo alifático C₁-C₆, en el que una unidad metileno está reemplazada por -O-. En una realización de la fórmula **IA** o fórmula **IB**, R^{XY} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, o -CH₂C(CH₃)₃. En otra realización de la fórmula **IB**, R^{YZ} es -CH(CH₃)₂, o -CH₂CH₂OCH₃.

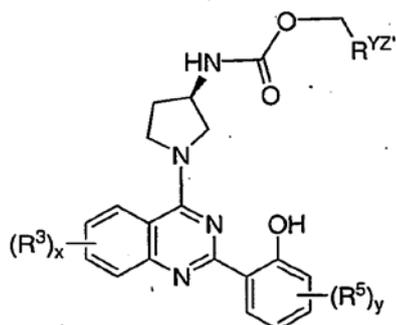
20 En una realización de la fórmula **IA-1**, R^{YZ} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, o -CH₂OCH₃. En una realización de la fórmula **IB-1**, R^{YZ} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, o -CH₂OCH₃. En otra realización de la fórmula **IB-1**, R^{YZ} es -CH(CH₃)₂, o -CH₂OCH₃.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **IIA** o fórmula **IIB**:

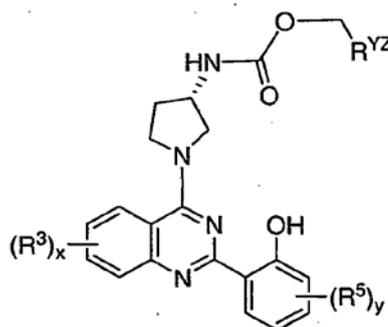


25 En una realización de la fórmula **IIA** o fórmula **IIB**, R^{YZ} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, o -CH₂C(CH₃)₃. En otra realización de la fórmula **IIA** o fórmula **IIB**, R^{YZ} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, o -CH₂C(CH₃)₃. En otra realización de la fórmula **IIB**, R^{YZ} es -CH(CH₃)₂, o -CH₂CH₂OCH₃.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **IIA-1** o fórmula **IIB-1**:



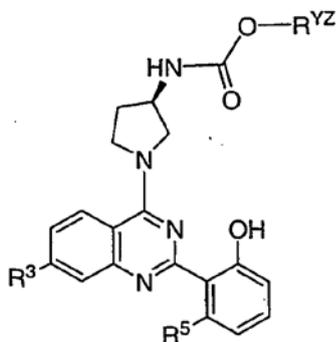
IIA-1



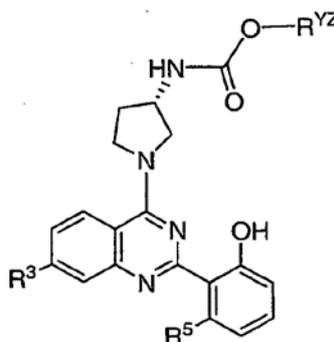
IIB-1.

En una realización de la fórmula **IIA** o fórmula **IIB**, R^{YZ} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, o $-CH_2OCH_3$. En otra realización de la fórmula **IIB**, R^{YZ} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, o $-CH_2OCH_3$. En otra realización de la fórmula **IIB-1**, R^{YZ} es $-CH(CH_3)_2$, o $-CH_2OCH_3$.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **IIIA** o fórmula **IIIB**:



IIIA



IIIB.

5 En una realización de la fórmula **IIIA** o fórmula **IIIB**, R^{YZ} es alquilo C_1-C_6 . En otra realización de la fórmula **IIIA** o fórmula **IIIB**, R^{YZ} es alquilo C_1-C_6 , en el que una unidad metileno está reemplazada por $-O-$.

En una realización de la fórmula **IIIA** o fórmula **IIIB**, R^{YZ} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, o $-CH_2C(CH_3)_3$. En otra realización de la fórmula **IIIA** o fórmula **IIIB**, R^{YZ} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, o $-CH_2C(CH_3)_3$. En otra realización de la fórmula **IIIB**, R^{YZ} es $-CH(CH_3)_2$, o $-CH_2CH_2OCH_3$.

En una realización de la fórmula **IIIA**:

R^3 es alquilo C_1-C_4 ;

R^5 es hidrógeno; y

R^{YZ} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, o $-CH_2C(CH_3)_3$.

En otra realización de la fórmula **IIIA**:

R^3 es alquilo C_1-C_4 ;

R^5 es flúor; y

R^{YZ} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, o $-CH_2C(CH_3)_3$.

En una realización de la fórmula **IIIA**:

R^3 es $-CH_3$;

R^5 es hidrógeno; y

R^{YZ} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, o $-CH_2C(CH_3)_3$.

En una realización de la fórmula **IIIA**:

R³ es -CH₃;

5 R⁵ es flúor; y

R^{YZ} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, o -CH₂C(CH₃)₃.

En una realización de la fórmula **IIIB**:

R³ es alquilo C₁-C₄;

10

R⁵ es hidrógeno; y

R^{YZ} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, o -CH₂C(CH₃)₃.

15 En otra realización de la fórmula **IIIB**:

R³ es alquilo C₁-C₄;

R⁵ es flúor; y

20

R^{YZ} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, o -CH₂C(CH₃)₃.

En una realización de la fórmula **IIIB**:

R³ es -CH₃;

25

R⁵ es hidrógeno; y

R^{YZ} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, o -CH₂C(CH₃)₃.

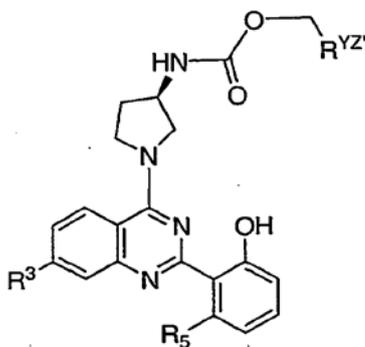
30 En una realización de la fórmula **IIIB**:

R³ es -CH₃;

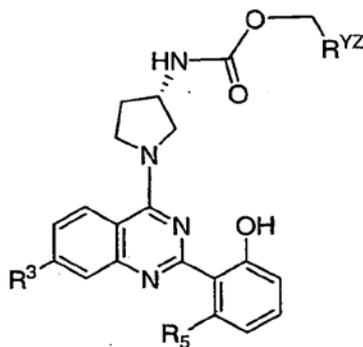
R⁵ es flúor; y

35 R^{YZ} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, o -CH₂C(CH₃)₃.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **IIIA-1** o fórmula **IIIB-1**:



IIIA-1



IIIB-1.

En una realización de la fórmula **IIIA-1** o fórmula **IIIB-1**, R³ es alquilo C₁-C₄. En otra realización, R³ es metilo, etilo, propilo, o butilo.

En otra realización de la fórmula **IIIA-1** o fórmula **IIIB-1**, R⁵ es hidrógeno o halógeno. En una realización, R⁵ es hidrógeno. En otra realización, R⁵ es halógeno.

En una realización de la fórmula **IIIA-1** o fórmula **IIIB-1**, R^{YZ'} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, o -CH₂OCH₃.

- 5 En una realización de la fórmula **IIIA-1**:
R³ es alquilo C₁-C₄;
R⁵ es hidrógeno o flúor; y
R^{YZ'} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, o -CH₂OCH₃.
- 10 En una realización de la fórmula **IIIA-1**:
R³ es alquilo C₁-C₄;
R⁵ es hidrógeno; y
R^{YZ'} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, o -CH₂OCH₃.
- 15 En otra realización de la fórmula **IIIA-1**:
R³ es alquilo C₁-C₄;
R⁵ es flúor; y
R^{YZ'} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, o -CH₂OCH₃.
- 20 En una realización de la fórmula **IIIA-1**:
R³ es -CH₃;
R⁵ es hidrógeno; y
R^{YZ'} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, o -CH₂OCH₃.
- 25 En una realización de la fórmula **IIIB-1**:
R³ es alquilo C₁-C₄;
R⁵ es hidrógeno o flúor; y
R^{YZ'} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, o -CH₂OCH₃.
- 30 En una realización de la fórmula **IIIB-1**:
R³ es alquilo C₁-C₄;
R⁵ es hidrógeno; y
R^{YZ'} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, o -CH₂OCH₃.
- 35 En otra realización de la fórmula **IIIB-1**:
R³ es alquilo C₁-C₄;
R⁵ es flúor; y
R^{YZ'} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, o -CH₂OCH₃.
- 40 En una realización de la fórmula **IIIB-1**:
R³ es alquilo C₁-C₄;
R⁵ es flúor; y
R^{YZ'} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, o -CH₂OCH₃.

R³ es -CH₃;

R⁵ es hidrógeno; y

R^{YZ} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, o -CH₂OCH₃.

5 En una realización de la fórmula **IIIB-1**:

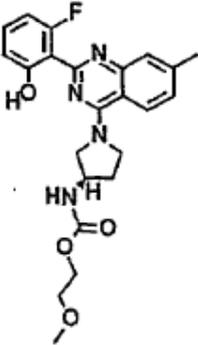
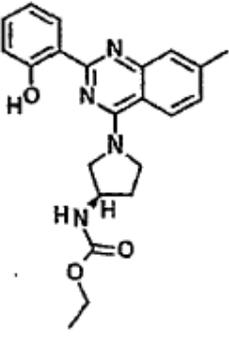
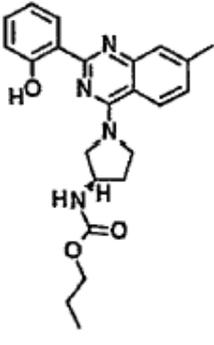
R³ es -CH₃;

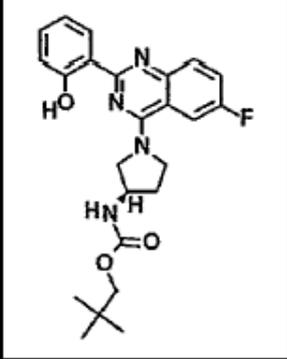
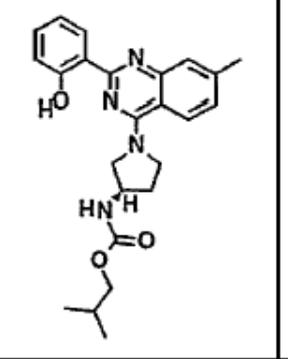
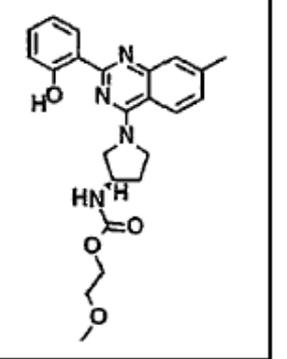
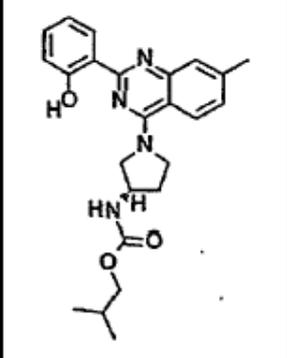
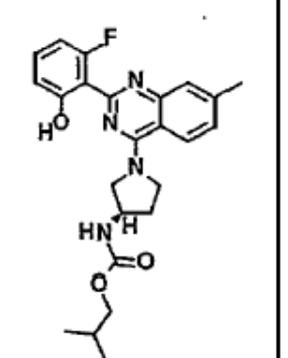
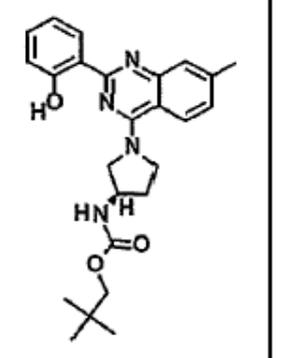
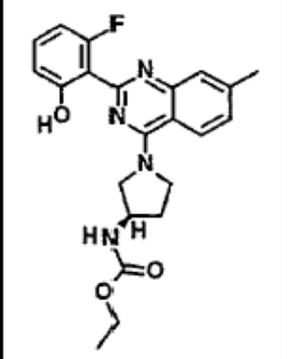
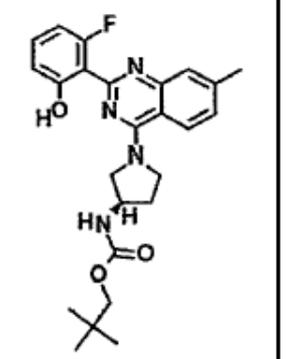
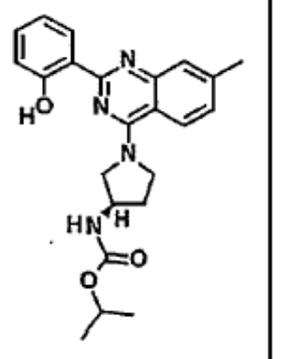
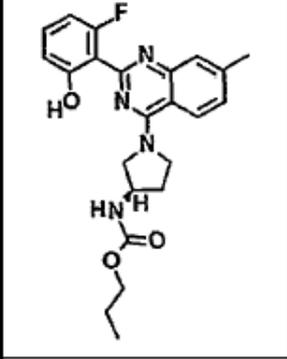
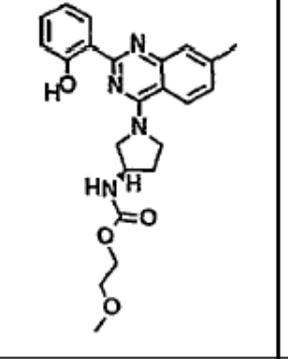
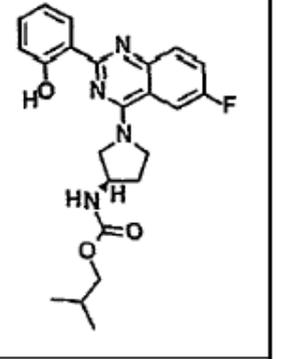
R⁵ es hidrógeno; y

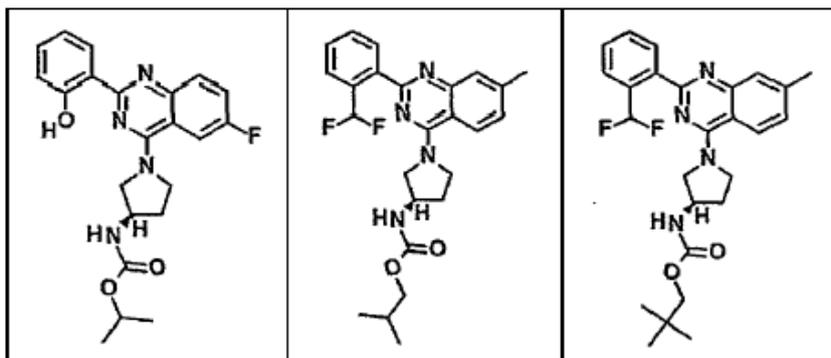
R^{YZ} es -C(CH₃)₂, o -CH₂OCH₃.

10 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto que aparece a continuación en la tabla 2.

Tabla 2

1	2	3
		
4	5	6

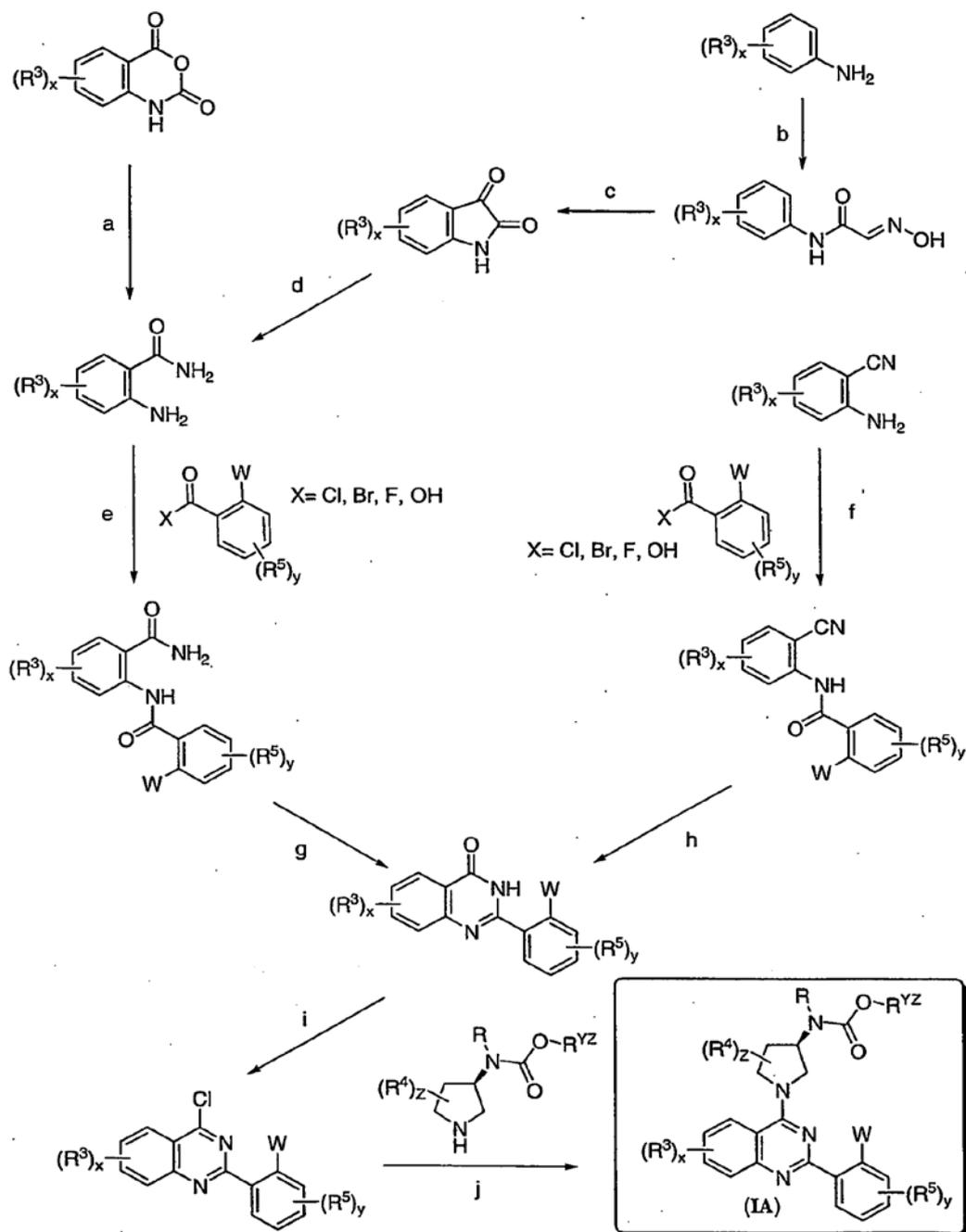
		
7	8	9
		
10	11	12
		
13	14	15
		
16	17	18



4. Metodología sintética general

Los compuestos de esta invención pueden prepararse en general mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para compuestos análogos, tal como se ilustra en los esquemas generales que aparecen a continuación y en los ejemplos preparativos que siguen.

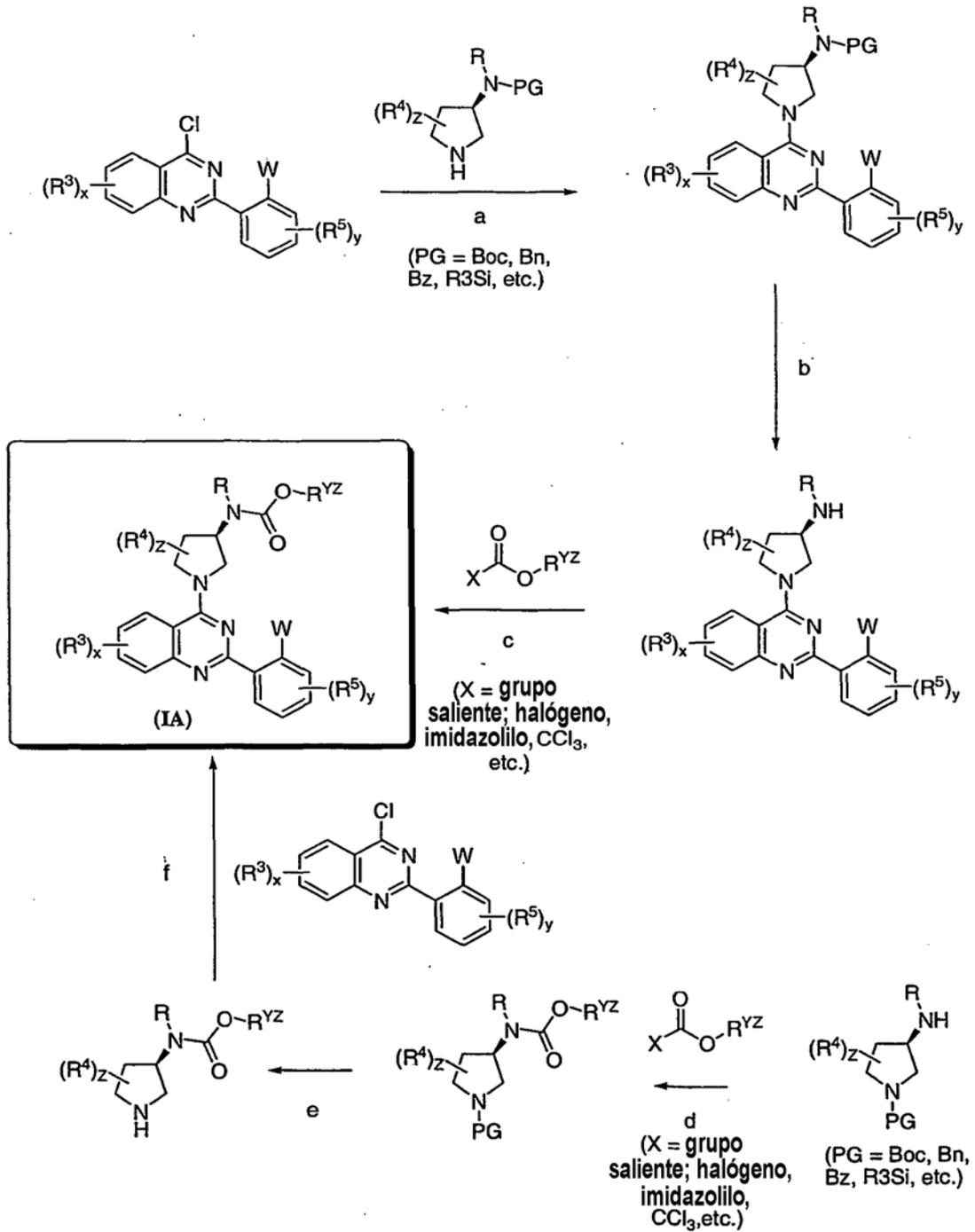
Esquema A: Preparación general de los compuestos de fórmula IA a través de 4-cloroquinazolin



Condiciones: a) NH_4OH ac.; b) hidrato de cloral, HCl , Na_2SO_4 , $HONH_2 \cdot HCl$; c) H_2SO_4 ; d) ácido acético, H_2SO_4 , H_2O_2 ac.; e) para haluros de ácido cuando $X = Cl, Br, o F$, entonces DCM o THF , trietilamina, y para ácidos carboxílicos cuando $X = OH$, EDC , $HOBt$, trietilamina, DMF ; f) para haluros de ácido cuando $X = Cl, Br, o F$, entonces Et_3N , $DMAP$, CH_2Cl_2 , y para ácidos carboxílicos cuando $X = OH$, EDC , $HOBt$, triethylamine, DMF ; g) $NaOH$ ac.; h) $NaOH$ ac., H_2O_2 ac.; i) $POCl_3$, N,N -dimetilanilina, benceno; j) Et_3N , CH_2Cl_2 .

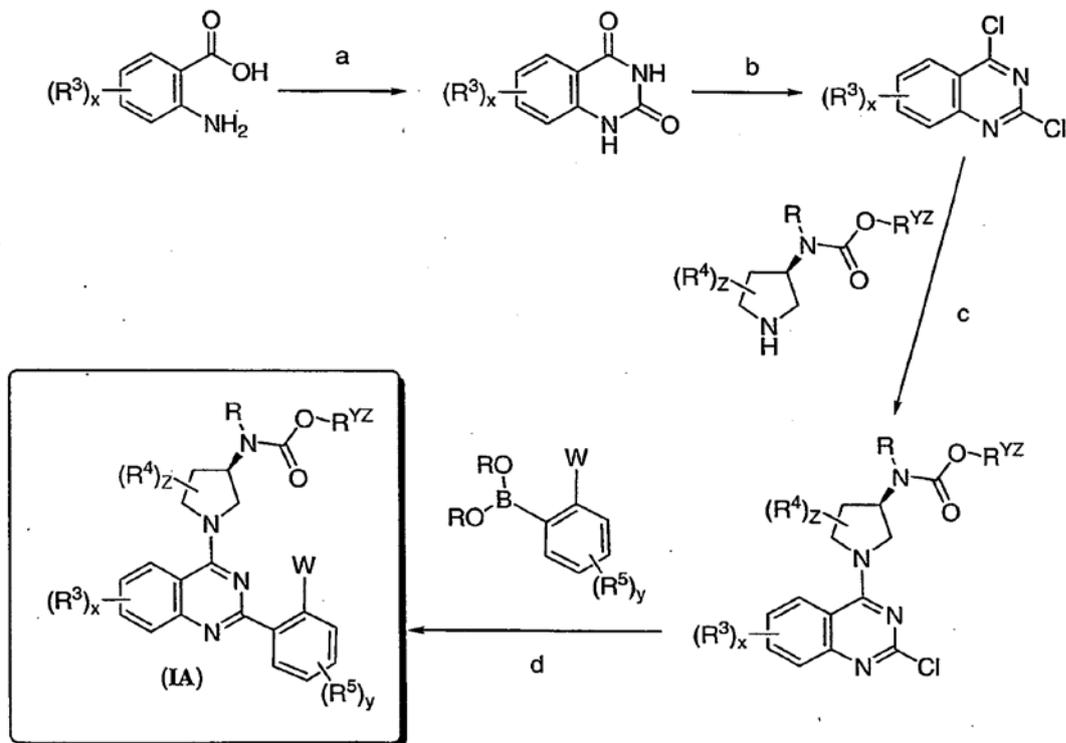
Esquema B: Otras preparaciones de compuestos de fórmula IA a través de 4-cloroquinazolin

5



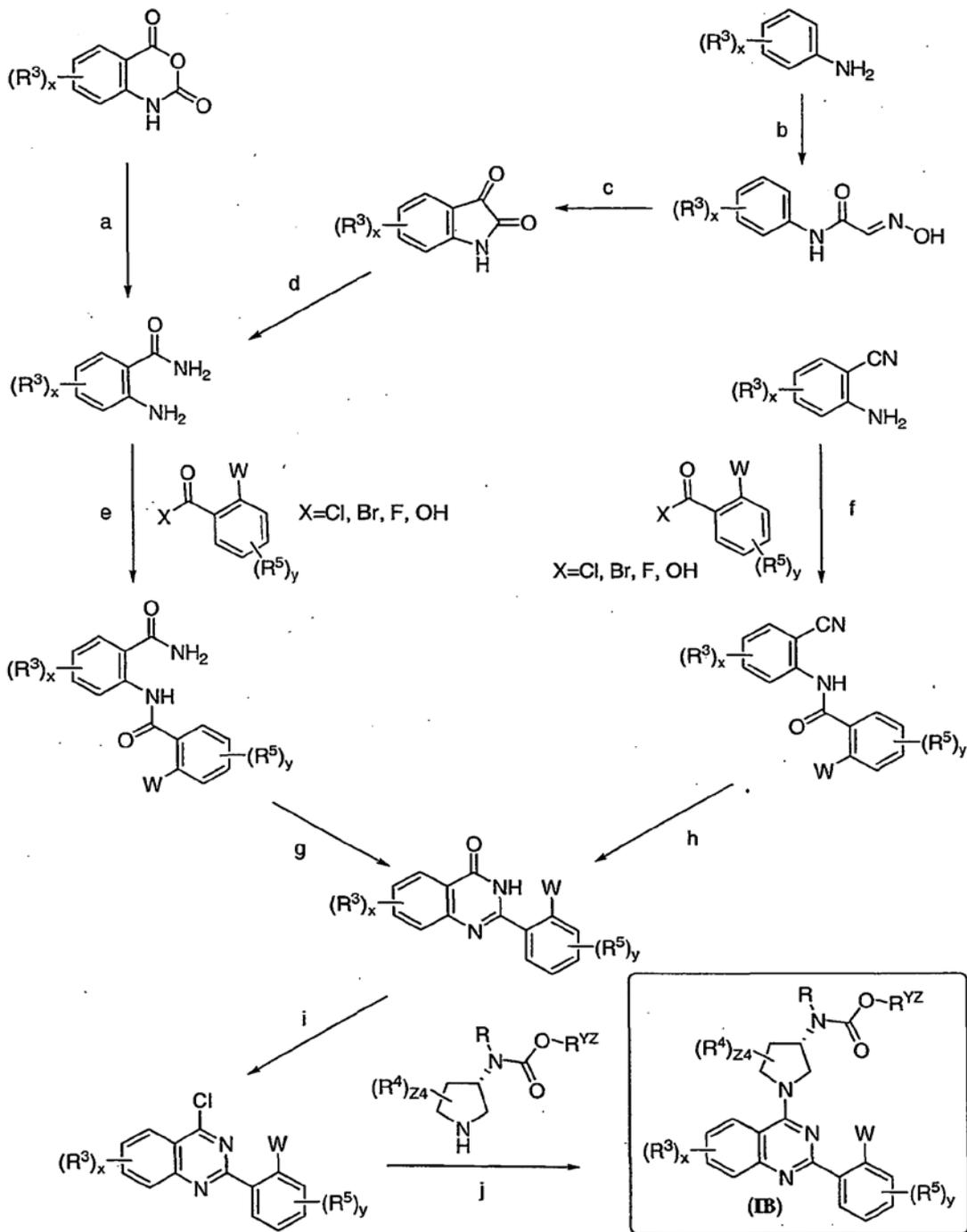
Condiciones: a) DCM o THF, trietilamina, 0 °C hasta la temperatura ambiente; b) desproteger: TFA/DCM 1:1, temperatura ambiente, para Boc; H₂, Pd/C para Bn; NaOH para Bz, TBAF para R₃Si, etc.; c) DCM o THF, trietilamina; d) DCM o THF, trietilamina; e) desproteger: TFA/DCM 1:1, temperatura ambiente, para Boc; H₂, Pd/C para Bn; NaOH para Bz, TBAF para R₃Si, etc.; f) DCM o THF, trietilamina, 0 °C hasta la temperatura ambiente.

Esquema C: Preparación general de compuestos de fórmula **IA** a través de 2,4-dicloroquinazolinas



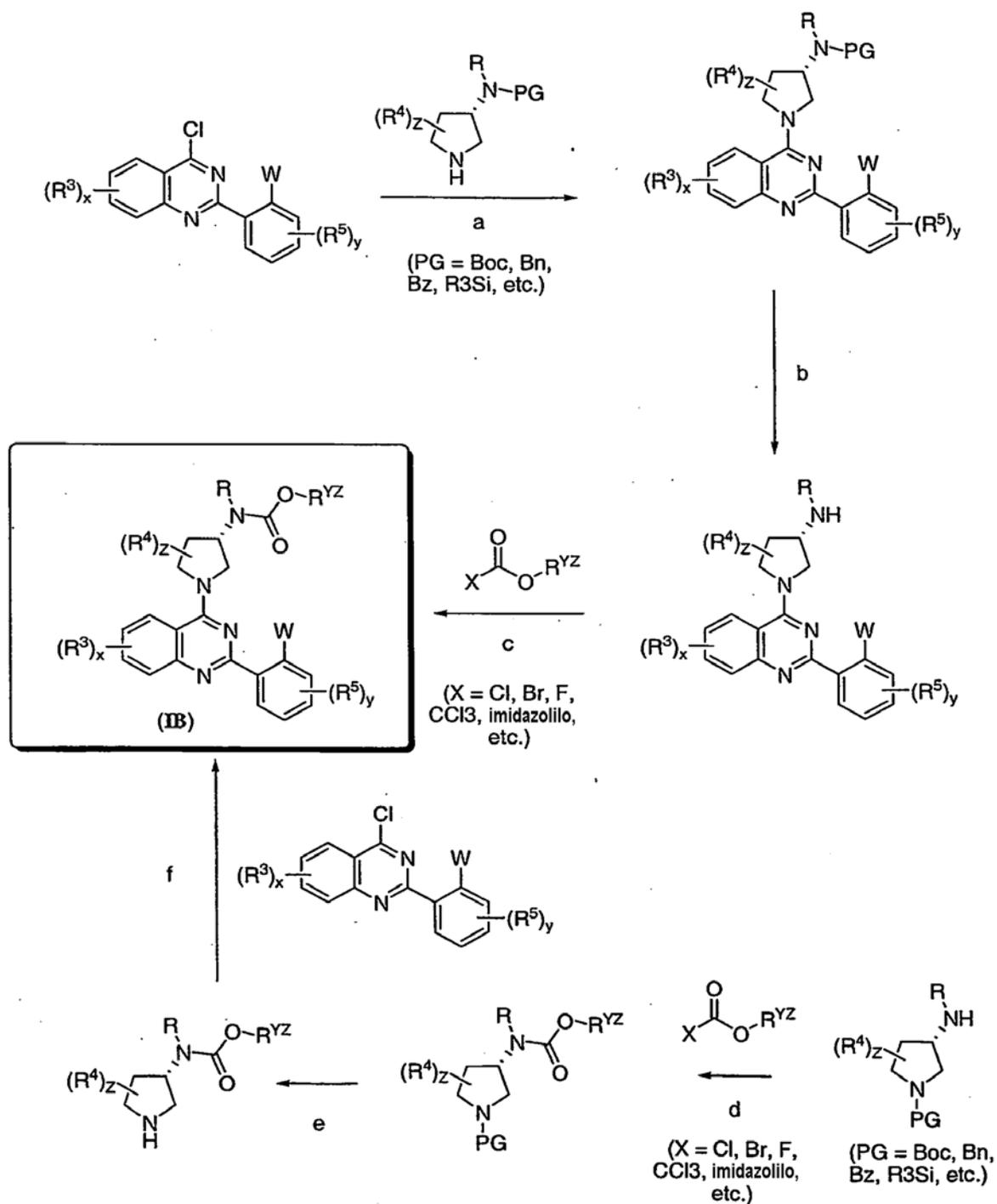
Condiciones: a) AcOH, KOCN; b) POCl₃; c) Et₃N, DCM; d) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, CH₃CN, H₂O.

Esquema D: Preparación general de compuestos de fórmula **IB** a través de 4-cloroquinazolinas



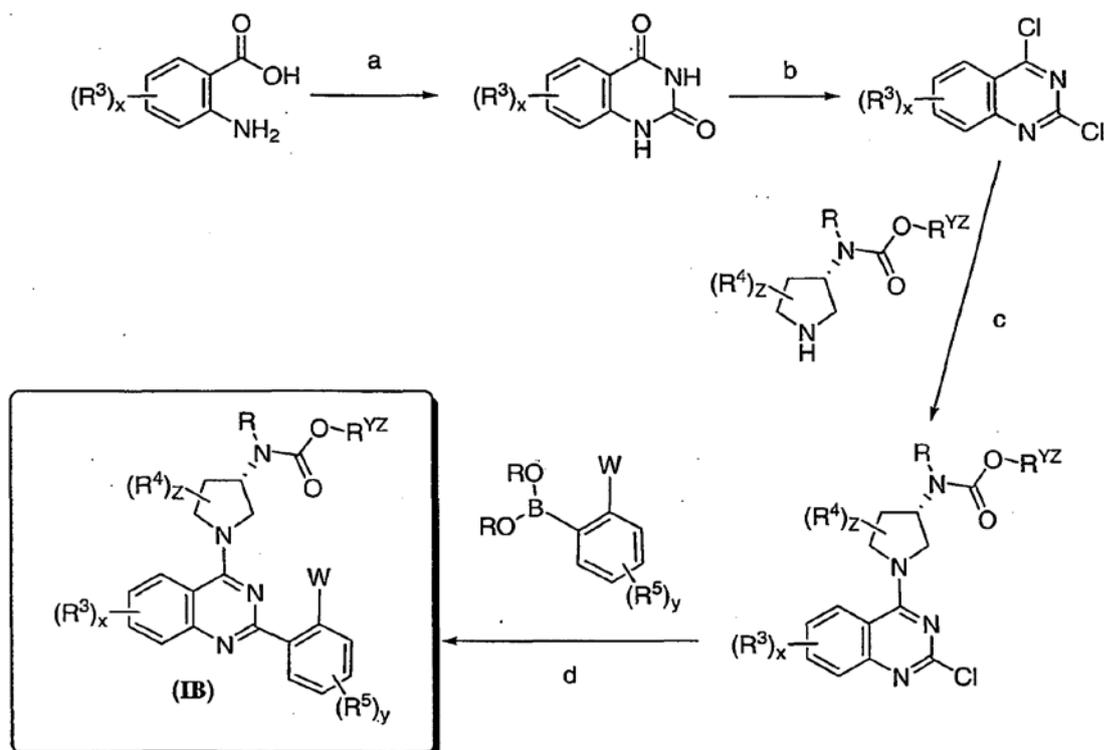
Condiciones: a) NH_4OH ac.; b) hidrato de cloral, HCl , Na_2SO_4 , $HONH_2 \cdot HCl$; c) H_2SO_4 ; d) ácido acético, H_2SO_4 , H_2O_2 ac.; e) para haluros de ácido cuando $X = Cl, Br, o F$, entonces DCM o THF , trietilamina; para ácidos carboxílicos cuando $X = OH$, EDC , $HOBT$, trietilamina, DMF ; f) para haluros de ácido cuando $X = Cl, Br, o F$, entonces Et_3N , $DMAP$, CH_2Cl_2 ; para ácidos carboxílicos cuando $X = OH$, EDC , $HOBT$, trietilamina, DMF ; g) $NaOH$ ac.; h) $NaOH$ ac., H_2O_2 ac.; i) $POCl_3$, N,N -dimetilaniina, benceno; j) Et_3N , CH_2Cl_2 .

Esquema E: Otras preparaciones de los compuestos de fórmula **IB** a través de 4-cloroquinazolin



Condiciones: a) DCM o THF, trietilamina, 0 °C hasta la temperatura ambiente; b) desproteger: TFA/DCM 1:1, temperatura ambiente, para Boc; H₂, Pd/C para Bn; NaOH para Bz, TBAF para R³Si, etc.; c) DCM o THF, trietilamina; d) DCM o THF, trietilamina, temperatura ambiente o calentar; e) desproteger: TFA/DCM 1:1, temperatura ambiente, para Boc; H₂, Pd/C para Bn; NaOH para Bz, TBAF para R³Si, etc.; f) DCM o THF, trietilamina, 0 °C hasta la temperatura ambiente.

Esquema F: Preparación general de compuestos **IB** a través de 2,4-dicloroquinazolininas



Condiciones: a) AcOH, KOCN; b) POCl₃; c) Et₃N, DCM; d) Pd(PPh₃)₃, K₂CO₃, CH₃CN, H₂O.

Los esquemas A a C anteriores también son útiles para la preparación de compuestos de fórmula **IIA**, **IIA-1**, **IIIA**, y **IIIA-1**. Los esquemas D a F también son útiles para la preparación de compuestos de fórmula **IIB**, **IIB-1**, **IIIB**, y **IIIB-1**.

5. Usos de los compuestos, las composiciones farmacéuticamente aceptables, formulación y administración

- 5 El documento WO 2004/078733 describe un género de bloqueantes del canal de sodio que incluye los compuestos de la presente invención. Sin embargo, los compuestos de la presente invención muestran las propiedades inesperadas indicadas a continuación, que hacen que sean terapéuticamente más útiles.

En una realización, ciertos compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores mejorados de los canales de sodio.

- 10 En otra realización, ciertos compuestos de la presente invención poseen una actividad mejorada para inhibir un canal de sodio, por ejemplo, NaV1.8, frente a uno o más de los otros canales de sodio. Resultan particularmente útiles los compuestos que tienen una actividad baja deseable frente a NaV1.2 o NaV1.5.

En otra realización, ciertos compuestos de la presente invención son inhibidores mejorados de NaV1.8.

- 15 En otra realización, ciertos compuestos de la presente invención tienen una solubilidad acuosa mejorada, por ejemplo, a un pH fisiológicamente pertinente.

En otra realización, ciertos compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas mejoradas y, por tanto, son más adecuados para la administración *in vivo* para fines terapéuticos. Estas propiedades incluyen biodisponibilidad, cinética de eliminación, eficacia, etc.

- 20 En otra realización, ciertos compuestos de la presente invención tienen una actividad baja deseable frente al canal de hERG.

En otra realización, ciertos compuestos de la presente invención tiene una actividad baja deseable frente a las isoformas clave de la familia de enzimas del citocromo P450, incluyendo las isozimas CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19, o CYP2D6.

- 25 En otra realización, ciertos compuestos de la presente invención tienen una actividad baja deseable frente al canal Cav1.2 y/o Kv1.5.

Por tanto, en una realización de la presente invención, los compuestos tienen una o más de las siguientes

características inesperadas y terapéuticamente beneficiosas: una inhibición potente del canal NaV1.8, una selectividad por un canal de sodio, por ejemplo, NaV1.8, frente a uno o más de los otros canales de sodio, una mejor solubilidad acuosa, mejores propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas, una actividad baja deseable frente al canal de hERG, una actividad baja deseable frente a las isoformas clave de la familia de enzimas del citocromo P450, o una actividad baja deseable frente a CaV1.2 de tipo L y/o Kv1.5. La presencia de dichas características, de manera individual o en combinación, hace que los compuestos sean más adecuados para la administración a seres humanos para tratar una o más de las diversas enfermedades indicadas a continuación.

La expresión “actividad baja deseable”, tal como se emplea en la presente, significa un nivel de actividad de un compuesto frente a una diana/enzima que es lo suficientemente baja como para que dicha actividad se considere ventajosa (por ejemplo, mitiga un factor de riesgo), cuando se evalúa la idoneidad de dicho compuesto para la administración en seres humanos.

Los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que incluyen, pero no se limitan a dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefalea en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o trastornos epilépticos, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, e incontinencia. Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, comprendiendo dichas composiciones cualquiera de los compuestos descritos en la presente, y comprendiendo opcionalmente un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden también opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Según una realización, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar una enfermedad seleccionada de dolor de cáncer de fémur; dolor de huesos crónico no maligno; artritis reumatoide; osteoartritis; estenosis espinal; dolor lumbar neuropático; síndrome del dolor miofascial; fibromialgia; dolor de la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico (incluyendo dolor abdominal, pancreático, dolor del síndrome del intestino irritable); dolor de cabeza crónico; migraña; cefalea tensional, incluyendo cefaleas en racimo; dolor neuropático crónico, incluyendo neuralgia postherpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada al VIH; neuralgia del trigémino; neuropatía de Charcot-Marie-Tooth; neuropatías sensoriales hereditarias; lesiones en nervios periféricos; neuromas dolorosos; descargas ectópicas proximales y distales; radiculopatía; dolor neuropático inducido por quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor postmastectomía; dolor central; dolor por lesiones en la médula espinal; dolor postictus; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor fantasma; dolor intratable; dolor agudo; dolor agudo postoperatorio; dolor musculoesquelético agudo; dolor de articulaciones; dolor lumbar mecánico; dolor de cuello; tendinitis; dolor por lesiones/ejercicio; dolor visceral agudo, incluyendo dolor abdominal; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias, etc.; dolor de pecho, incluyendo dolor cardíaco; dolor pélvico; dolor de cólico renal; dolor obstétrico agudo, incluyendo dolor de parto; dolor por cesárea; dolor agudo inflamatorio, por quemaduras y traumatismos; dolor intermitente agudo, incluyendo endometriosis; dolor agudo por herpes zoster; anemia de células falciformes; pancreatitis aguda; dolor intercurrente; dolor orofacial, incluyendo dolor de sinusitis, dolor dental; dolor de esclerosis múltiple (MS); dolor en la depresión; dolor de lepra; dolor de la enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor de Guillain-Barre; síndrome de movimientos involuntarios de piernas y dedos asociado a dolor; síndrome de Haglund; dolor de eritromelalgia; dolor de enfermedad de Fabry; enfermedad de vejiga y urogenital, incluyendo incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva; síndrome de vejiga dolorosa; cistitis intersticial (IC); y prostatitis.

En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar trastornos del tracto urinario inferior. Véase, por ejemplo, la publicación de patente internacional nº WO 2004/066990, cuyos contenidos se incorporan en la presente por referencia.

También se apreciará que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando resulte apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable de éstos. Según la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de dichos ésteres o cualquier otro aducto o derivado que, tras su administración a un paciente que lo necesite, es capaz de proporcionar directa o indirectamente un compuesto como se ha descrito de otra forma en la presente, o su metabolito o resto.

Tal como se emplea en la presente, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que, dentro de un criterio médico sólido, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas y similares, y que tienen una proporción de beneficio/riesgo razonable y proporcionada. Una “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal o sal de un éster no tóxica de un compuesto de la invención que, tras su administración a un receptor, es capaz de proporcionar

directa o indirectamente un compuesto de esta invención o su metabolito o resto inhibitoriamente activo. Tal como se emplea en la presente, la expresión "su metabolito o resto inhibitoriamente activo" significa que su metabolito o resto también es un inhibidor del canal diana.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado en la presente por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen las derivadas de ácidos y bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Los ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, o ácido malónico, o utilizando otros procedimientos empleados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforate, canforsulfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etaneulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos, de amonio, y de N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Esta invención también contempla la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente. Pueden obtenerse productos dispersables o solubles en agua o en aceite mediante dicha cuaternización. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen las sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior, y sulfonato de arilo.

Tal como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden comprender un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable que, tal como se emplea en la presente, incluye cualquier y todos los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de la dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulgentes, conservantes, ligantes sólidos, lubricantes y similares, según sea apropiado para la forma de dosificación concreta deseada. En Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) se describen diversos vehículos utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para su preparación. Excepto en la medida en que cualquier medio vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o interaccionar de otra forma de una manera perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla como dentro del alcance de la esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina del suero humana, sustancias tamponantes, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, bifosfato de disodio, bifosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; disolución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico; y disoluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes que también pueden estar presentes en la composición, según el criterio del formulador.

55 En ciertas realizaciones de la presente invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de uno o más de dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o trastornos epilépticos, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia,

esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor grave o intratable, dolor nociceptivo, dolor intercurrente, dolor postquirúrgico, o dolor del cáncer.

5 Los compuestos y las composiciones según la invención pueden administrarse utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o trastornos epilépticos, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor grave o intratable, dolor nociceptivo, dolor intercurrente, dolor postquirúrgico, o dolor del cáncer. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y la salud general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente concreto, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención preferiblemente se formulan en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", tal como se emplea en la presente, se refiere a una unidad físicamente discreta de un agente apropiada para el paciente que se va a tratar. Sin embargo, se entenderá que la utilización diaria total de los compuestos y las composiciones de la presente invención será decidida por el médico encargado dentro del alcance de un sólido criterio médico. El nivel de dosis eficaz específica para cualquier paciente u organismo concreto dependerá de una diversidad de factores, incluyendo el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de la administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o al mismo tiempo con el compuesto específico empleado, y factores similares muy conocidos en la ciencia médica. El término "paciente", tal como se emplea en la presente, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

30 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (o mediante polvos, ungüentos, o gotas), bucal, tal como en un pulverizado oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a unos niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal del sujeto diarios, una o más veces diarias, para obtener el efecto terapéutico deseado.

35 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, pero no se limitan a emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se emplean habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden contener también adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulgentes y suspensores, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

45 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse según la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril, en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que puede emplearse están el agua, disolución de Ringer, U.S.P. y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además se emplean de modo convencional aceites estériles fijos como medio disolvente o de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además se emplean ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene a las bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

55 Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo resulta deseable frenar la absorción del compuesto desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una

- suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con poca hidrosolubilidad. La velocidad de absorción del compuesto entonces dependerá de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Como alternativa, se logra la absorción retrasada de un compuesto administrado por vía parenteral disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas depot inyectables se preparan formando matrices de microencapsulación del compuesto en polímeros biodegradables, tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y polianhídridos. Las formulaciones inyectables depot también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos del cuerpo.
- 5
- 10 Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que sea sólida a temperatura ambiente pero líquida a temperatura corporal y, por tanto, se funde en el recto o la cavidad vaginal y libera el compuesto activo.
- 15 Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable inerte, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) ligantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes para retrasar la disolución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y sus mezclas. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.
- 20
- 25 También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes, y también pueden tener una composición para que liberen el ingrediente o ingredientes activos sólo, o de modo preferente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.
- 30
- 35 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, revestimientos de liberación controlada y otros revestimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En estas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Estas formas de dosificación también pueden comprender, tal como en la práctica normal, otras sustancias distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes de la compresión, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición para que liberen el ingrediente o ingredientes activos sólo, o de modo preferente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.
- 40
- 45 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizados, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, las gotas óticas y los colirios estén dentro del alcance de esta invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Estas formas de dosificación se preparan disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También pueden utilizarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La
- 50
- 55

velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en un gel o matriz polimérica.

También se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención puedan emplearse en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables puede administrarse al mismo tiempo, antes o después de uno o más procedimientos médicos o productos terapéuticos deseados. La combinación concreta de terapias (procedimientos o productos terapéuticos) que se vaya a emplear en un régimen de combinación tomará en cuenta la compatibilidad de los procedimientos y/o productos terapéuticos deseados y el efecto terapéutico deseado que se quiere lograr. También se apreciará que las terapias empleadas puedan lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse al mismo tiempo que otro agente utilizado para tratar el mismo trastorno), o pueden lograr efectos diferentes (por ejemplo, el control de cualquier efecto adverso). Tal como se emplean en la presente, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad o una afección concretas son conocidos por ser "apropiados para la enfermedad o el trastorno que se está tratando". Por ejemplo, los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a analgésicos no opioides (indoles, tales como etodolaco, indometacina, sulindaco, tolmetina; naftilcanonas, tales como nabumetona; oxicams, tales como piroxicam; derivados de para-aminofenol, tales como acetaminofeno; ácidos propiónicos, tales como fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, naproxeno sodio, oxaprozina; salicilatos, tales como aspirina, trisalicilato de magnesio colina, diflunisal; fenamatos, tales como ácido meclofenámico, ácido mefenámico; y pirazoles, tales como fenilbutazona); o agonistas opioides (narcóticos) (tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxycodona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina, y pentazocin). Además, pueden utilizarse estrategias analgésicas sin fármacos junto con la administración de uno o más compuestos de la invención. Por ejemplo, también pueden utilizarse estrategias anestesiológicas (infusión intraespinal, bloqueo neural), neuroquirúrgicas (neurolysis de las vías del SNC), neuroestimuladoras (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, estimulación de la columna dorsal), psiquiátricas (terapia física, dispositivos ortóticos, diatermia), o psicológicas (métodos cognitivos-hipnosis, biorretroalimentación, o procedimientos conductuales). Otros agentes terapéuticos o estrategias apropiados se describen, en general, en The Merck Manual, 17^a edición, ed. Mark H. Beers y Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999; The Merck Manual, 18^a edición, ed. Mark H. Beers y Robert Porter, Merck Research Laboratories, 2006; The Merck Manual, y el sitio Web de the Food and Drug Administration, www.fda.gov, cuyo contenido en su totalidad se incorpora en la presente por referencia.

La cantidad de agentes terapéuticos adicionales presentes en las composiciones de esta invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprenda ese agente terapéutico como único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas en la presente variará de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad que normalmente está presente en una composición que comprenda dicho agente como único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de esta invención o sus composiciones farmacéuticamente aceptables también pueden incorporarse en composiciones para revestir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, implantes de estenosis, y catéteres. Por consiguiente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para revestir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención según se describió en general anteriormente, y en clases y subclases en la presente, y un vehículo adecuado para revestir dicho dispositivo implantable. En otro aspecto, la presente invención incluye un dispositivo implantable revestido con una composición que comprende un compuesto de la presente invención según se describió en general anteriormente, y en clases y subclases en la presente, y un vehículo adecuado para revestir dicho dispositivo implantable. Los revestimientos adecuados y la preparación general de los dispositivos implantables revestidos se describen en las patentes de EEUU 6.009.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los revestimientos son generalmente materiales poliméricos biocompatibles, tales como polímeros en hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, poli(ácido láctico), etileno-acetato de vinilo y sus mezclas. Los revestimientos también pueden estar cubiertos opcionalmente por una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o sus combinaciones, para impartir unas características de liberación controlada a la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad NaV1.8 en una muestra biológica o en un paciente, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención o una composición que comprende dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", tal como se emplea en la presente, incluye, sin limitación, cultivos celulares o sus extractos; material de biopsia obtenido a partir de un mamífero o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o sus extractos.

La inhibición de la actividad NaV1.8 en una muestra biológica es útil para una diversidad de objetivos que son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de dichos objetivos incluyen, pero no se limitan al estudio de

los canales iónicos de sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores del canal iónico de sodio.

Para que la invención descrita en la presenta pueda comprenderse más a fondo se ofrecen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos sólo tienen fines ilustrativos y no deben considerarse limitantes de la invención de ninguna manera.

5

Ejemplos

Los reactivos, disolventes, etc. y sus abreviaturas que pueden ser útiles para la preparación de los compuestos de fórmula **IA**, **IB**, **IIA**, **IIB**, **IIIA** y **IIIB** utilizando procedimientos generales conocidos por los expertos en la técnica incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

10

THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

EtOAc: acetato de etilo

15

DCM o CH_2Cl_2 : cloruro de metileno

DMSO: sulfóxido de dimetilo

CH_3CN : acetonitrilo

20

Et_3N : trietilamina

DIPEA: diisopropiletilamina

25

TFA: ácido trifluoroacético

HOBt: hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

EDC: hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

30

4-DMAP: 4-dimetilaminopiridina

K_2CO_3 : carbonato de potasio

35

Na_2CO_3 : carbonato de sodio

Li_2CO_3 : carbonato de litio

Cs_2CO_3 : carbonato de cesio

40

NaHCO_3 : bicarbonato de sodio

NaOH: hidróxido de sodio

45

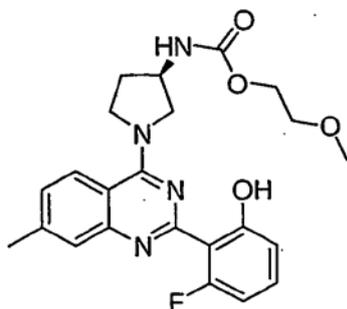
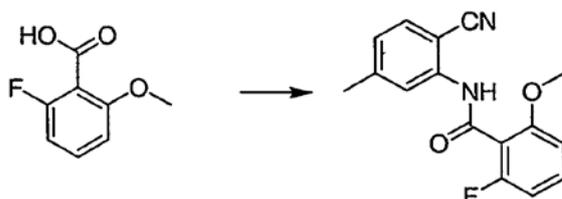
KOH: hidróxido de potasio

LiOH: hidróxido de litio

Procedimientos de LC/MS generales

Los datos de LC/MS se adquirieron utilizando un PSciex API-150-EX LC/MS, bombas Shimadzu LC-8A, automuestreador Gilson 215, módulo de inyección Gilson 819, caudal 3,0 ml/min, gradiente de CH_3CN al 10-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%), columna Phenomenex Luna 5u C18 (50 x 4,60 mm), detector de UV/visible Shimadzu SPD-10A, detector Cedex 75 ELSD.

50

Ejemplo 1: 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-2-metoxietilo (compuesto 1)***N*-(2-ciano-5-metilfenil)-2-fluoro-6-metoxibenzamida**

5 Se añadió ácido 6-fluoro-2-anisico (110 g, 0,70 mmol) en porciones a lo largo de 15 minutos a una mezcla de cloruro de tionilo (230 ml, 3,2 mol), tolueno (200 ml), y DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se evaporó hasta la sequedad y se añadió gota a gota a una disolución enfríada en un baño de hielo de 2-amino-4-metilbenzonitrilo (92,5 g, 0,70 mol) en piridina (200 ml). El embudo de adición se enjuagó con una cantidad mínima de acetonitrilo. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y después se vertió en 2 l de agua helada. La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 1 hora. El sólido formado se recogió mediante filtración y se lavó dos veces con agua. La torta del filtro se disolvió en 2 l de diclorometano, y esta disolución se lavó con HCl 1 M ac. (400 ml) y con NaCl ac. saturado (400 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta la sequedad para producir *N*-(2-ciano-5-metilfenil)-2-fluoro-6-metoxibenzamida (186 g, 93%) como un sólido marronáceo. RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 9,09 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,59-7,42 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,94-6,83 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,57 (s, 3H)

10

15 ppm.

2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-7-metil-3H-quinazolin-4-ona

A una suspensión de *N*-(2-ciano-5-metilfenil)-2-fluoro-6-metoxibenzamida (31,5 g, 111 mmol) en etanol (626 ml) se le añadió una disolución de NaOH acuosa 6 M (205 ml). Después de 10 minutos se añadió H₂O₂ acuoso al 30% (60 ml), formando una suspensión. La reacción se calentó a reflujo durante 18 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió NaOH (22,2 g, 0,56 mol) y H₂O₂ acuoso al 30% (26 ml), y la reacción se calentó a reflujo durante seis horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió H₂O₂ acuoso al 30% (45 ml), y la reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron NaOH (10 g, 0,25 mol) y H₂O₂ acuoso al 30% (70 ml), y la reacción se calentó a reflujo durante seis horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre hielo (800 ml). El pH se ajustó a 3-4 mediante la adición de una disolución de HCl conc., y el sólido blancuzco precipitado se filtró y se lavó con agua (3 x 40 ml). El sólido se secó al vacío para proporcionar 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-7-metil-3H-quinazolin-4-ona (28 g, 89%).

20

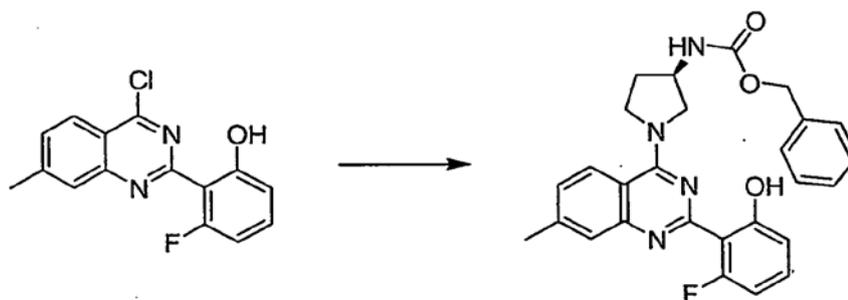
25

4-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-7-metilquinazolina

5 Bajo una atmósfera de N₂ se suspendió 2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-7-metilquinazolín-4(3H)-ona (20 g, 70,35 mmol) en benceno (300 ml), seguido de la adición de N,N-dimetilanilina (26,8 ml, 211,05 mmol), después POCl₃ (13,11 ml, 140,7 mmol). La reacción se calentó a reflujo, y se observó que se había completado la formación del producto
 10 después de 1,5 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se vertió lentamente sobre 1 litro de hielo. La disolución entonces se diluyó con CH₂Cl₂, y el pH se ajustó a 7 utilizando una disolución de NaHCO₃ acuosa saturada. Las capas se repartieron, se separaron y se extrajeron con CH₂Cl₂. Todas las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir un aceite oscuro. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando CH₂Cl₂ al 75%/hexanos al 25% para obtener 4-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-7-metilquinazolina como un sólido amarillo (18,82 g, 88%). LC/MS: *m/z* 302,9 (M+H)⁺ a 3,28 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)). RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,64 (s, 3H) ppm.

2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol

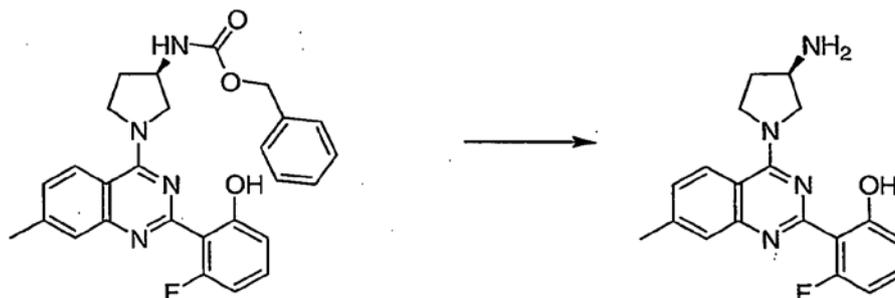
15 Bajo una atmósfera de N₂ se disolvió 4-cloro-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-7-metilquinazolín-4(3H)-ona (7,0 g, 23,12 mmol) en CH₂Cl₂ (110 ml) y se enfrió hasta una temperatura interna de -50 °C utilizando un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota una disolución de BBr₃ 1,0 M en CH₂Cl₂ (115,6 ml, 115,6 mmol) mediante un embudo de adición mientras se mantenía la temperatura interna a -50 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C, y la reacción se completó después de 1,5 h. Después se extinguió lentamente con una disolución de NaHCO₃ acuosa saturada hasta
 20 pH 7. Después de repartir entre CH₂Cl₂ y H₂O, la mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta un sólido marrón. Una purificación mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando CH₂Cl₂ al 75%/hexanos al 25% produjo 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol como un sólido amarillo (4,37 g, 66%). LC/MS: *m/z* 289,1 (M+H)⁺ a 3,71 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

**1-(2-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (R)-bencilo**

25 Bajo una atmósfera de N₂, una disolución de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (1,4 g, 4,85 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió en porciones pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-bencilo (1,81 g, 5,82 mmol), seguido de la adición de trietilamina (2,0 ml, 14,55 mmol). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ y H₂O, las capas se separaron, y

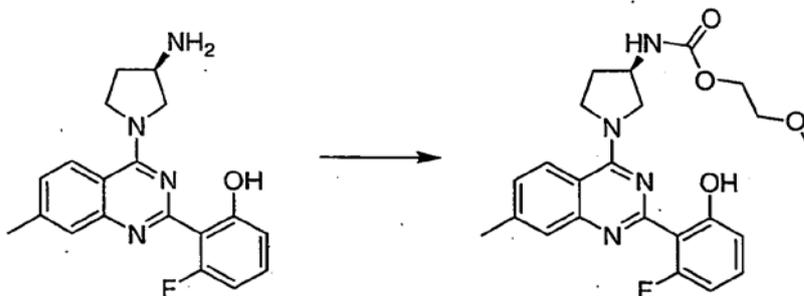
la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Una purificación mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0-20% en una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂ y hexanos produjo 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-bencilo (2,1 g, 92%). LC/MS: *m/z* 473,3 (M+H)⁺ a 2,51 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

(*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol



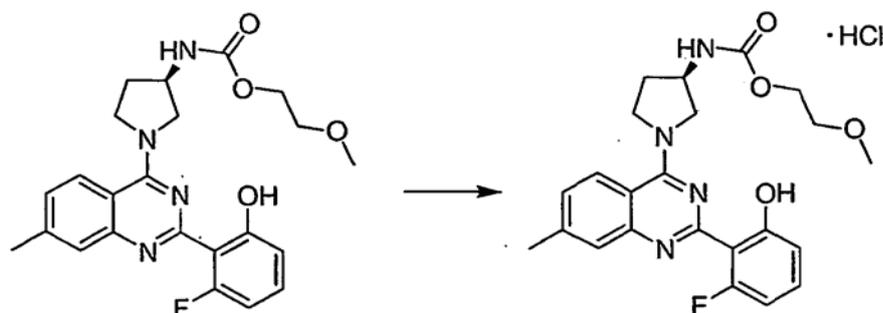
Bajo una atmósfera de N₂ se añadió Pd/C (al 10% en peso, 210 mg) a una disolución de 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-bencilo (2,1 g, 4,44 mmol) en MeOH (60 ml). Después de purgar 2 veces con N₂ y evacuar la atmósfera en el matraz que contenía la mezcla de reacción, la reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 16 h. Puesto que la reacción no se completó se añadieron 200 mg más de Pd/C, y la reacción se agitó durante 4 h más. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite (150 ml) utilizando 1,8 ml de MeOH, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol como un sólido amarillo (1,4 g, 93%). LC/MS: *m/z* 339,1 (M+H)⁺ a 1,05 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-2-metoxietilo (compuesto 1)

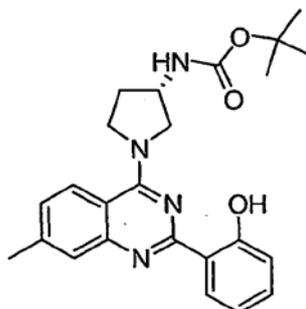
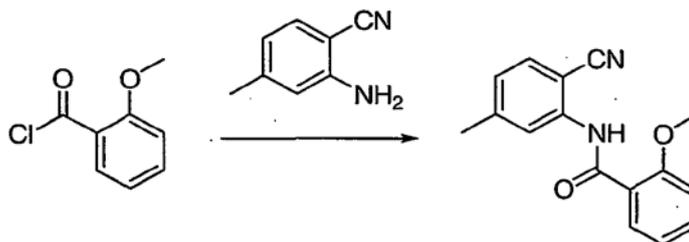


Procedimiento A. A 0 °C se añadió cloroformiato de 2-metoxietilo (15 µl, 0,13 mmol) a una mezcla en agitación de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (40 mg, 0,12 mmol), trietilamina (33 µl, 0,24 mmol) y DMF (0,8 ml). Después de dejar que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente, una purificación mediante una HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) produjo 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-2-metoxietilo (compuesto 1) como la sal TFA. LC/MS: *m/z* 441,5 (M+H)⁺ a 2,04 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

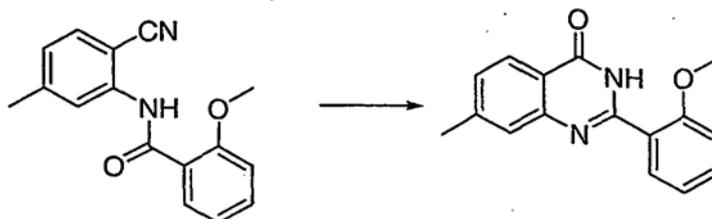
Procedimiento B. A una mezcla de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (200 mg, 0,59 mmol) y THF (6 ml) se le añadió trietilamina (165 µl, 1,18 mmol) para formar una disolución transparente. La mezcla se enfrió hasta una temperatura externa de -50 °C, y se añadió gota a gota una mezcla 1:1 de cloroformiato de 2-metoxietilo (65 µl) y THF (65 µl). Después de completar la adición, la reacción se extinguió con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Una purificación mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0-10% en una mezcla 1:1 de hexanos y CH₂Cl₂ produjo 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-2-metoxietilo (compuesto 1) (130 mg, 50%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,04 (m, 5H), 3,84 (m, 1H), 3,48 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,02 (m, 1H) ppm. LC/MS: *m/z* 441,5 (M+H)⁺ a 2,10 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Hidrocloreto de 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-2-metoxietilo (sal HCl del compuesto 1)

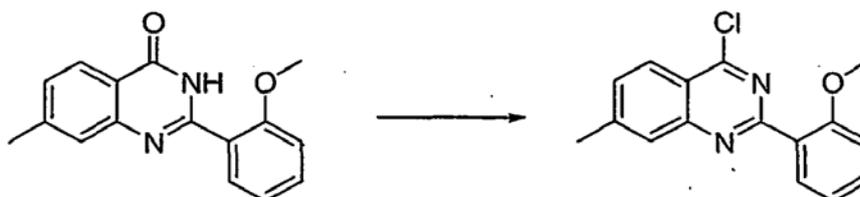
Una disolución 2,0 M de HCl en éter (0,15 ml) se añadió a una disolución de 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-2-metoxietilo (130 mg, 0,3 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y éter (10 ml). Después de la adición del éter (10 ml) se formó un precipitado que se filtró y se secó. El material se disolvió en MeOH y se secó a presión reducida para producir el hidrocloreto de 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-2-metoxietilo (sal HCl del compuesto 1) como un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,35 (s, 1H), 7,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,29 (m, 3H), 3,77-3,36 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,06 (s, 1H) ppm. LC/MS: m/z 441,3 (M+H)⁺ a 2,11 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 2: Éster *terc*-butílico del ácido (S)-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il]pirrolidin-3-il}carbámico**N-(2-ciano-5-metilfenil)-2-metoxibenzamida**

A una disolución agitada de 4-metil-2-aminobenzonitrilo (100 g, 0,75 mol) en 800 ml de CH₂Cl₂ se le añadió trietilamina (77,4 g, 0,76 mol) y dimetilaminopiridina (4,62 g, 0,037 mol). La disolución se enfrió hasta 0-5 °C y se añadió cloruro de *o*-anisoilo (129 g, 0,75 mol) a lo largo de 1 h mientras se mantenía la temperatura de la reacción a 0-5 °C. La reacción entonces se agitó a 30-40 °C durante 3 h. Se añadió agua (400 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica se separó, y la disolución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (600 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un residuo sólido, al cual se le añadieron 800 ml de hexano. La suspensión se agitó y se filtró para producir *N*-(2-ciano-5-metilfenil)-2-metoxibenzamida como un polvo amarillo (180 g, 90%). P.f.: 147-149 °C. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2,429 (s, 3H), 4,2 (s, 3H), 6,8-7,2 (m, 3H), 7,4-7,6 (m, 2H), 8,2-8,4 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 10,8 (sa, 1H) ppm; RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 22,68, 55,7, 99, 111,27, 116,7, 120,3, 121,1, 124,15, 131,7, 132,25, 133,67, 141,32, 141,1, 157,2, 163. M/z (obs., [m+H]⁺) = 268.

2-(2-metoxifenil)-7-metil-3H-quinazolin-4-ona

A una suspensión agitada de modo mecánico de *N*-(2-ciano-5-metilfenil)-2-metoxibenzamida (180 g, 0,67 mol) en 1,8 l de etanol bajo una atmósfera de N₂ se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 6 N (310 g en 1,25 l de agua). A la mezcla anterior se le añadió lentamente peróxido de hidrógeno al 30% (350 ml, 3,64 mol). La disolución entonces se calentó lentamente hasta 80 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el etanol, produciendo una suspensión que se extinguió con agua enfriada en hielo (1,8 l) y se acidificó con ácido acético hasta pH 5-6 para producir un residuo sólido. El sólido se filtró y se lavó con agua, después se disolvió en 5,5 l de CH₂Cl₂ y se lavó con agua (2 x 18 l). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir un sólido de color amarillo claro (100 g, 54%). P.f.: 165-170 °C. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2,429 (s, 3H), 4,2 (s, 3), 6,8-7,2 (m, 3H), 7,4-7,6 (m, 2H), 8,2-8,4 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 10,8 (sa, 1H) ppm; RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 21,68, 55,6, 111,3, 118,2, 119,6, 121,1, 125,7, 127,14, 127,64, 130,96, 132,56, 144,9, 149,06, 150,42, 157,25, 161,52. M/z (obs., [m+H]⁺) = 268.

4-cloro-2-(2-metoxifenil)-7-metilquinazolina

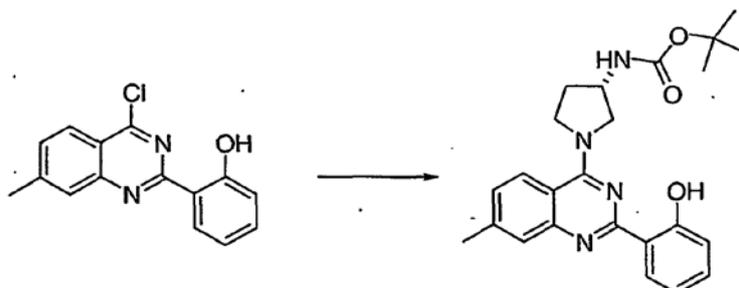
A una suspensión agitada de modo mecánico de 2-(2-metoxifenil)-7-metil-3H-quinazolin-4-ona (100 g, 0,37 mol) en 1 l de tolueno se le añadió diisopropiltilamina (100 ml), seguido de oxiclورو de fósforo (69 g, 0,45 mol). La reacción entonces se calentó hasta 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se destiló a presión reducida para eliminar el tolueno, y el residuo resultante se disolvió en 2,2 l de CH₂Cl₂. Se añadió agua helada, y el pH se ajustó a 8-9 con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. La capa orgánica resultante se separó y la disolución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, después las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se destilaron a presión reducida. El producto bruto se disolvió en CH₂Cl₂/hexano 2:1, y la disolución se hizo pasar a través de gel de sílice (2,5 kg, malla 60-120), seguido de un lavado del lecho de sílice con CH₂Cl₂/hexano 2:1 hasta que el producto eluyó. Las fracciones puras se recogieron y se reunieron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron hexanos (500 ml), y la mezcla se agitó y se filtró para producir 4-cloro-2-(2-metoxifenil)-7-metilquinazolina como un sólido de blanco a blancuzco (77 g, 72%). P.f.: 161-164 °C. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2,6 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,9-7,2 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 2H), 7,7-8 (d, 2H), 8,2 (d, 1H) ppm; M/z (obs., [m+H]⁺) = 285.

2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol

Se añadió tribromuro de boro en diclorometano (1 M, 900 ml, 900 mmol) gota a gota a una disolución enfriada (-30 - -40 °C) de 4-cloro-2-(2-metoxifenil)-7-metilquinazolina (93,2 g, 328 mmol) en diclorometano (2 l) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la mezcla resultante se calentase hasta la temperatura ambiente en aproximadamente cuatro horas y se vertió lentamente en 4 l de NaHCO₃ ac. saturado. Se continuó la agitación hasta que ya no se produjo más CO₂. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida, rendimiento: 90 g. El residuo se filtró a través de un lecho corto de sílice con

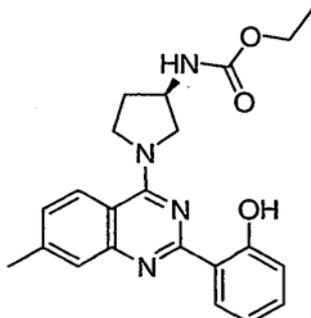
diclorometano como eluyente. Rendimiento: 57,9 g (65%) de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (RMN de ^1H , LC-MS: >90% de pureza). Se descubrió que la única impureza que todavía estaba presente era la correspondiente bromoquinazolina (LC-MS, $M^+_{\text{encontrado}} = 271 [M^+]$; 315, 317 [M-Cl+Br], presentes patrones de isótopos de Br).

Éster *tert*-butílico del ácido (S)-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il]pirrolidin-3-il}carbámico

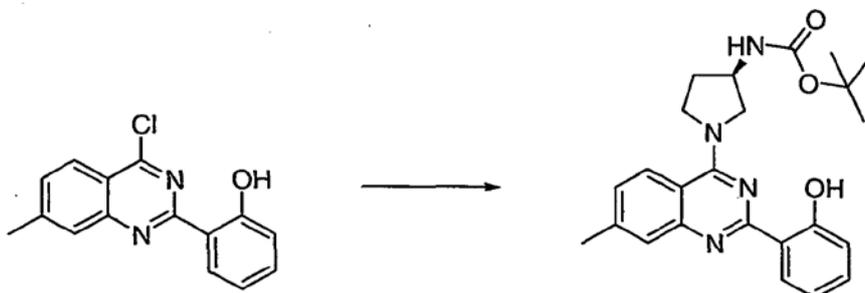


- 5 A 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (551 mg, 2,03 mmol) en 2,5 ml de DMF a temperatura ambiente se le añadió secuencialmente el éster *tert*-butílico del ácido (S)-pirrolidin-3-ilcarbámico (740 mg, 3,9 mmol) y trietilamina (567 μl , 4,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó (Na_2SO_4), y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos al 25%-85% para producir el éster *tert*-butílico del ácido (S)-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il]pirrolidin-3-il}carbámico (694 mg, 81%). LC/MS: m/z 421 (M+H) $^+$ a 2,79 min (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).
- 10

Ejemplo 3: 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-etilo (compuesto 2)

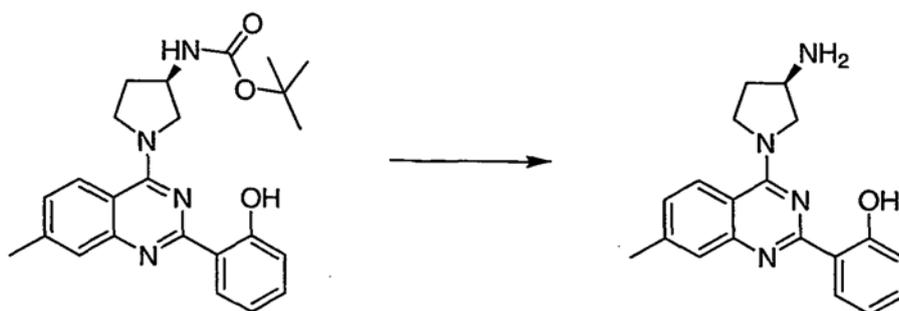


(R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo



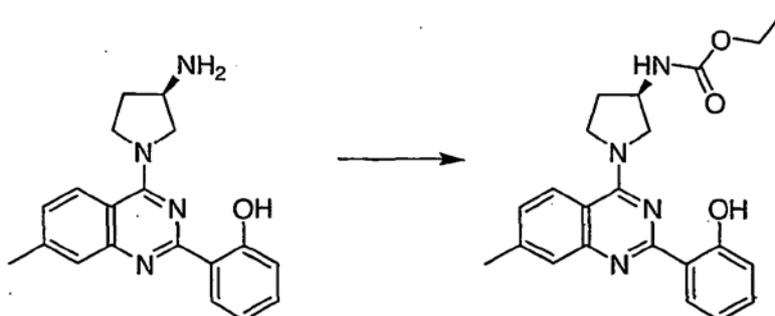
- 15 A una disolución enfriada (0-5 $^{\circ}\text{C}$) de (3R)-(+)-3-Boc-aminopirrolidina (12,0 g, 65 mmol) y trietilamina (19 ml, 129 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió una disolución de 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (17,4 g, 64 mmol) en CH_2Cl_2 (500 ml) y DMF (100 mL). Después de agitar la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiente se añadió agua (900 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml), y las capas orgánicas reunidas se lavaron con una disolución de NaCl acuosa saturada (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad a presión reducida. El residuo amarillo (21 g) se trató con 100 ml de metanol a temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con metanol para producir (R)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (15,1 g, 55%) como un sólido amarillo.
- 20

2-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol



Se trató el (*R*)-1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (15,1 g, 36 mmol) con ácido trifluoroacético (50 ml) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante aproximadamente tres horas. La disolución se evaporó hasta la sequedad y el residuo se extrajo con tolueno (100 ml). Se añadió una disolución de carbonato de sodio ac. al 10% (300 ml), CH₂Cl₂ (400 ml) y metanol (100 ml) [se añade el metanol porque el 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol no es muy soluble en CH₂Cl₂ puro] al residuo y se continuó la agitación hasta que todos los sólidos se disolvieron. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con una mezcla de CH₂Cl₂ (400 ml) y metanol (100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una disolución de NaCl acuosa (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad para producir 2-(4-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (11,0 g, 95%) como un sólido amarillo con 98+% de pureza.

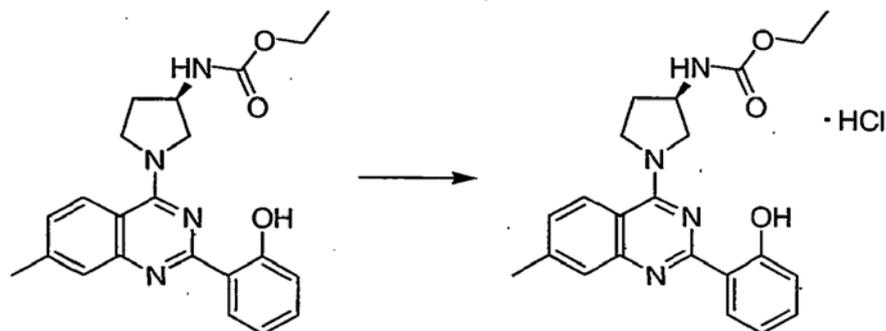
1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-etilo (compuesto 2)



Procedimiento A. A -50 °C se añadió rápidamente cloroformiato de etilo (12 µl, 0,12 mmol) a una disolución de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (40 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (34 µl, 0,24 mmol) en DMF (0,8 ml). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 1 h. Una purificación mediante una HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) produjo el 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-etilo (compuesto 2) como la sal TFA. LC/MS: *m/z* 393,3 (M+H)⁺ a 2,40 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

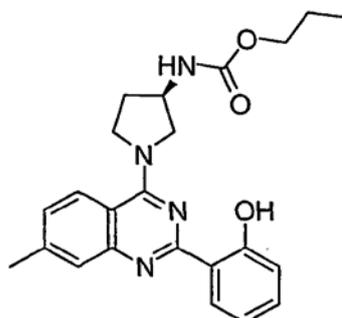
Procedimiento B. Bajo una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente se añadió trietilamina (174 µl, 1,25 mmol) a una disolución de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (200 mg, 0,62 mmol) en THF (6,0 ml). Después de enfriar la mezcla hasta -55 °C se añadió lentamente cloroformiato de etilo (59 µl en 600 µl de THF, 0,62 mmol), y la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 30 minutos. La mezcla se extinguió con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Una purificación mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0-20% en una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂ y hexanos produjo el 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-etilo (compuesto 2) (210 mg, 86%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,42 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,59-7,58 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 2H), 4,27-4,12 (m, 3H), 4,04-3,98 (m, 3H), 3,87-3,86 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H) ppm. LC/MS: *m/z* 393,3 (M+H)⁺ a 2,31 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Hidrocloruro del 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-etilo (sal HCl del compuesto 2)

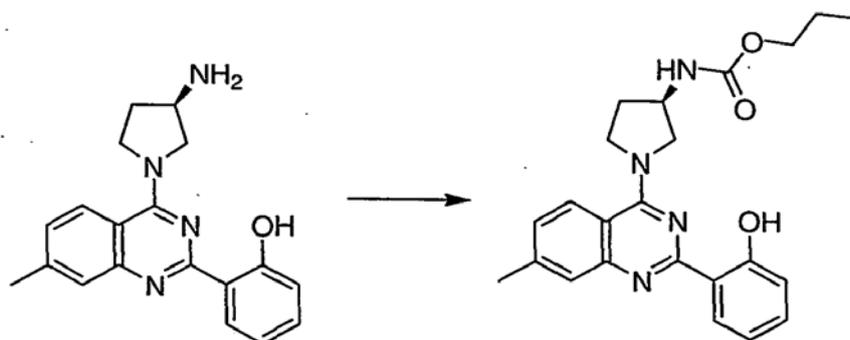


5 Bajo una atmósfera de N_2 se añadió gota a gota una disolución 1,0 M de HCl en éter (0,53 m, 0,53 mmol) a una disolución de 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-etilo (208 mg, 0,53 mmol) en CH_2Cl_2 (13 ml). Después de agitar la reacción durante 10 minutos se añadió éter (30 ml), y se formó un precipitado que se filtró y se secó para producir el hidrocloruro del 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-etilo (sal HCl del compuesto 2). RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,29-8,23 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 4,29-4,13 (m, 4H), 4,03-3,94 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 1H), 2,08-2,06 (m, 1H), 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ppm. LC/MS: m/z 393,3 (M+H) $^+$ a 2,36 min (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 4: 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-propilo (compuesto 3)

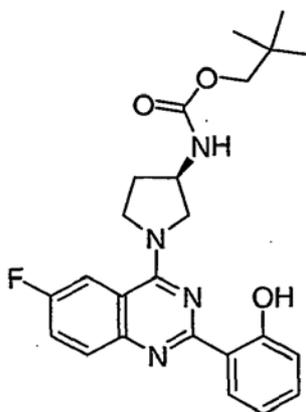
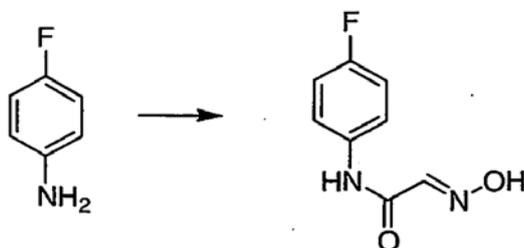


1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-propilo (compuesto 3)



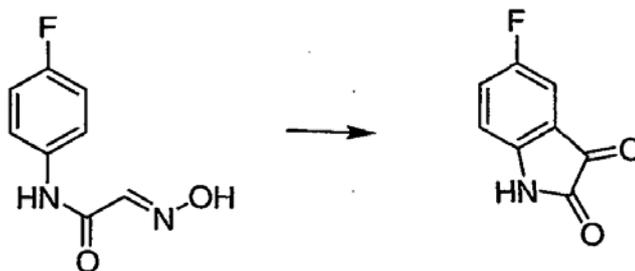
15 A -50 °C se añadió cloroformiato de n-propilo (14 μ l, 0,12 mmol) rápidamente a una disolución de (R)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (40 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (34 μ l, 0,24 mmol) en DMF (0,8 ml). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 1 h. Una purificación mediante una HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) produjo el 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-propilo (compuesto 3) como la sal TFA. LC/MS: m/z 407,5 (M+H) $^+$ a 2,42 min (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

20 **Ejemplo 5: 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-neopentilo (compuesto 4)**

**(E)-N-(4-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetamida**

5

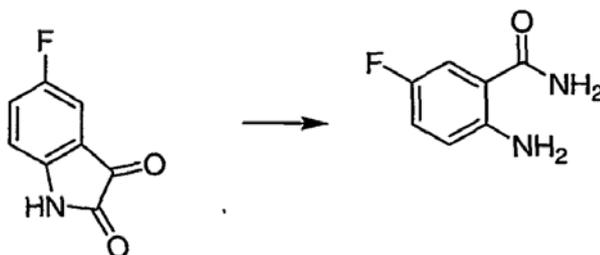
Se añadió lentamente 4-fluoroanilina (58,2 g, 0,50 mol) a una disolución de HCl acuosa al 10%. Esta suspensión se añadió a una mezcla de hidrato de cloral (95 g, 0,55 mol) y sulfato de sodio (0,5 kg) en 750 ml de agua con agitación mecánica. Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (116 g, 1,63 mol) disuelto en agua (250 ml), y la suspensión resultante se calentó a 100 °C. Después de alcanzar esta temperatura, se retiró inmediatamente la manta calefactora, y la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado formado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (2 x 300 ml), y se secó en una estufa de vacío a 60 °C. Rendimiento: 78,2 g de *N*-(4-fluorofenil)-2-hidroxiiminoacetamida como un sólido blancuzco.

5-fluoroindolin-2,3-diona

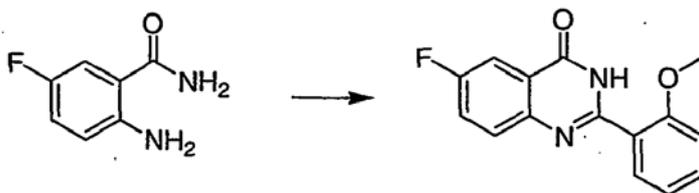
10

Se calentó ácido sulfúrico concentrado (200 ml) a 50 °C, y se añadió lentamente *N*-(4-fluorofenil)-2-hidroxiiminoacetamida. La disolución negra se calentó con cuidado hasta 90 °C. A esta temperatura fue necesario un ligero enfriamiento para mantener la temperatura a 90 °C. Cuando ya no se produjo más calor, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante media hora más. La disolución de color rojo oscuro se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre 3 l de agua helada y 1 l de acetato de etilo con agitación vigorosa. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 1 l, 1 x 0,5 l). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. Rendimiento: 35,3 g (52%) de un sólido de color rojo oscuro, 5-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona.

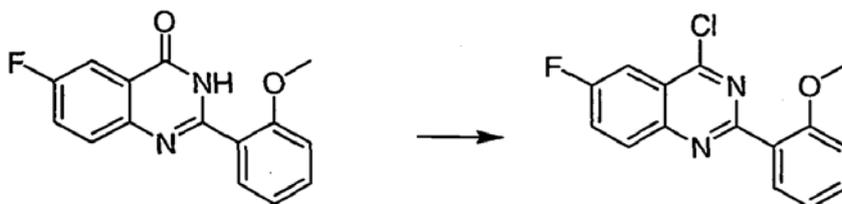
15

2-amino-5-fluorobenzamida

Se calentó 5-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona (35,3 g, 213 mmol) en ácido acético (300 ml), 1 ml de ácido sulfúrico concentrado, y 22 ml de peróxido de hidrógeno ac. al 35% a 70 °C. La disolución se mantuvo a esta temperatura durante una hora y media en el transcurso de la cual se formó un sólido en la mezcla de reacción. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, este sólido se recogió mediante filtración y se lavó tres veces con agua. El sólido húmedo se suspendió en 150 ml de agua, y se añadieron 40 ml de una disolución de amoníaco ac. al 25%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido formado se recogió mediante filtración y se lavó dos veces con agua. El sólido se secó mediante una destilación azeotrópica con tolueno (3 x 100 ml) para producir 2-amino-5-fluorobenzamida (9,5 g). Los filtrados reunidos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad para producir 2-amino-5-fluorobenzamida (3,5 g) como un sólido blancuzco. Ambas fracciones se reunieron para su uso en la siguiente etapa de reacción.

6-fluoro-2-(2-metoxifenil)-3*H*-quinazolin-4-ona

Se añadió gota a gota cloruro de *o*-anisoílo (15,7 g, 92 mmol) a una disolución de 2-amino-5-fluorobenzamida (13,0 g, 84 mmol) y trietilamina (16 ml, 110 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) enfriada en un baño de hielo. Inmediatamente comenzó a formarse un precipitado. Se continuó agitando la disolución durante 5 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se recogió mediante filtración y se lavó dos veces con éter dietílico y se secó a 50 °C al vacío. El sólido secado se suspendió en una disolución de hidróxido de sodio acuosa 2 N (250 ml) y se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una disolución transparente (3 horas). La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se acidificó hasta pH<1 con HCl acuoso concentrado. El precipitado formado se recogió mediante filtración y se lavó dos veces con agua, dos veces con metanol, y dos veces con éter dietílico. El sólido se secó en una estufa a 45 °C para producir 6-fluoro-2-(2-metoxifenil)-3*H*-quinazolin-4-ona (18,2 g, 80%) como un sólido blanco.

4-cloro-6-fluoro-2-(2-metoxifenil)quinazolina

Una suspensión de 6-fluoro-2-(2-metoxifenil)-3*H*-quinazolin-4-ona (14,0 g, 52 mmol), *N,N*-dimetilaniлина (6,6 ml, 52 mmol) y oxiclóruo de fósforo (4,8 ml, 52 mmol) en benceno (100 ml) se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una disolución oscura transparente (1 hora). La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el volumen se redujo a presión reducida. El residuo oleoso negro se vertió en 300 g de hielo. Se añadió diclorometano (600 ml) con agitación vigorosa, y la temperatura se mantuvo por debajo de 5 °C en todo momento. El pH se controló, y se añadió hidróxido de sodio 1 N acuoso hasta que el pH fue 10-11. La mezcla se agitó durante una hora a una temperatura por debajo de 5 °C, y el pH se mantuvo entre 10-11 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso 1

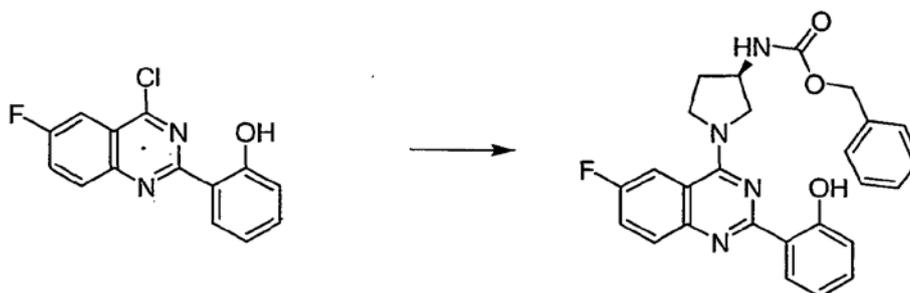
N. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1 N enfriado en hielo (2 x 200 ml). Se añadieron heptanos (300 ml) a la capa orgánica. Esta mezcla se filtró a través de un lecho corto de sílice y se eluyó con diclorometano/heptanos (2:1). Todas las fracciones que contenían el producto se reunieron y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo se trituró con heptanos para producir 4-cloro-6-fluoro-2-(2-metoxifenil)quinazolina (11,5 g, 76%) como un sólido blanco.

2-(4-cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol



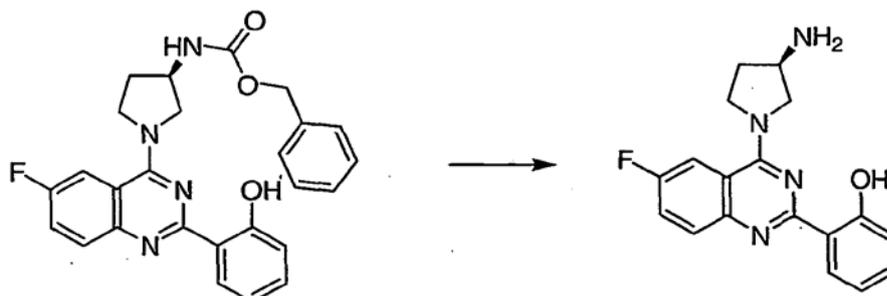
Una disolución de 4-cloro-6-fluoro-2-(2-metoxifenil)quinazolina (3,0 g, 10,3 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se enfrió hasta -78°C . Entonces se añadió gota a gota BBr_3 1 M (51,95 ml, 59,95 mmol). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se extinguió con NaHCO_3 y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Una purificación mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando CH_2Cl_2 al 5-20% en hexanos produjo 2-(4-cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (1,61 g, 57%). LC/MS: m/z 275,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) a 3,8 min (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-bencilo



Una disolución de oxalato pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-bencilo (1,35 g, 4,38 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió gota a gota a una disolución de 2-(4-cloro-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (1,0 g, 3,6 mmol) y trietilamina (1,22 ml, 8,76 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). Después de agitar la mezcla durante 2 h, la reacción se extinguió con H_2O , las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 5-10% en CH_2Cl_2 para producir 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-bencilo (1,37 g, 82%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (m, 6H), 7,01 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,17 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,12 (m, 1H). LC/MS: m/z 459,5 ($\text{M}+\text{H}^+$) a 2,80 min (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

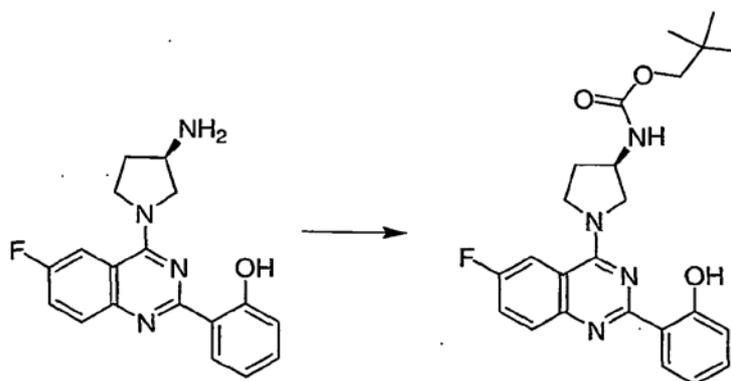
(R)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol



Bajo una atmósfera de N_2 se añadió Pd/C (al 10% en peso, 140 mg) a una disolución de 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-bencilo (1,37 g, 5,3 mmol) en MeOH (10 ml). Después de

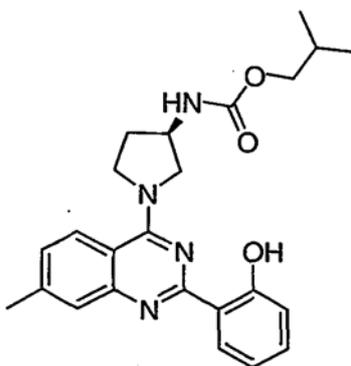
5 purgar dos veces con N₂ y evacuar la atmósfera en el matraz que contenía la mezcla de reacción, la reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (940 mg, 98%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ8,41 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,86 (m, 1H) ppm. LC/MS: *m/z* 325,3 (M+H)⁺ a 1,68 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (compuesto 4)



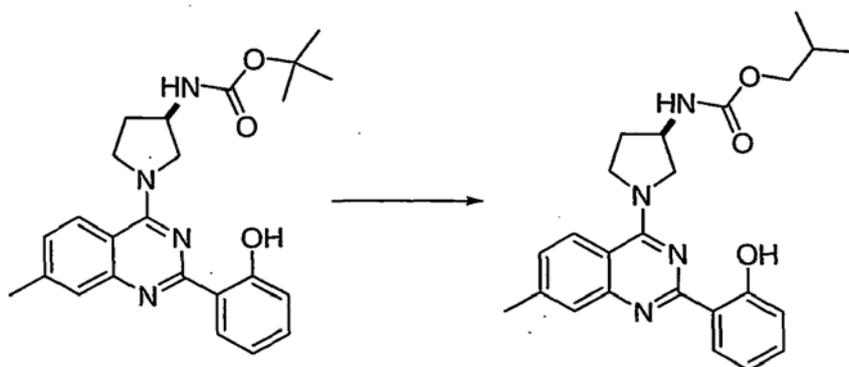
10 A -40 °C, se añadió cloroformiato de neopentilo (12 mg, 0,08 mmol) a una disolución de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (22 µl, 0,16 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 1 h. Una purificación mediante una HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) produjo 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (compuesto 4) como la sal TFA. LC/MS: *m/z* 439,5 (M+H)⁺ a 2,87 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 6: 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (compuesto 5)



15 **1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (compuesto 5)**

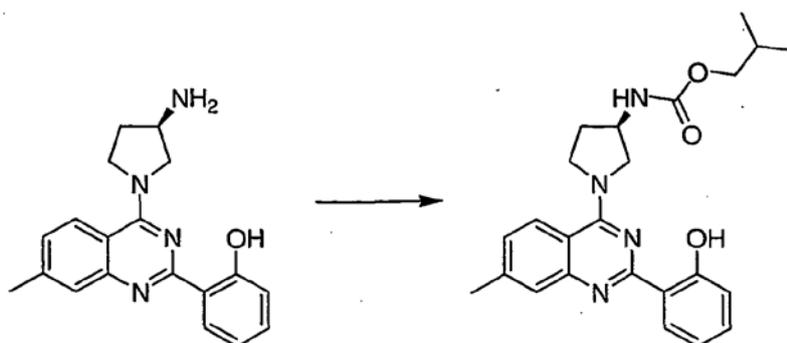
Procedimiento A.



Al éster *tert*-butílico del ácido (S)-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il]pirrolidin-3-il}carbámico (1,54 g, 3,67 mmol) a temperatura ambiente se le añadieron 10 ml de una disolución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se diluyó con 10 ml de NaHCO₃ saturado y 15 ml de CH₂Cl₂. La emulsión resultante se filtró, y la capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir (R)-2-[4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il]fenol. LC/MS: *m/z* 321,2 (M+H)⁺ a 1,91 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

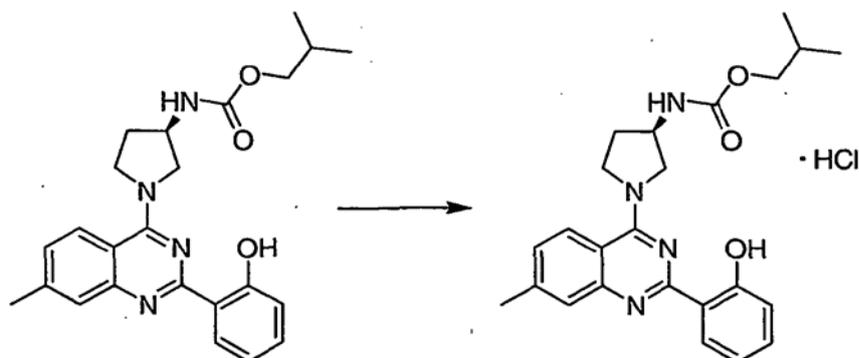
Al (R)-2-[4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il]fenol (52,3 mg, 0,16 mmol) en 500 µl de DMF a 0 °C se le añadió secuencialmente cloroformiato de isobutilo (21,4 mg, 0,16 mmol) y 23 µl de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 25 min y se diluyó con agua y CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir un aceite que se purificó mediante una HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para producir 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-isobutilo (compuesto 5) como la sal TFA. LC/MS: *m/z* 421 (M+H)⁺ a 2,83 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

15 Procedimiento B.



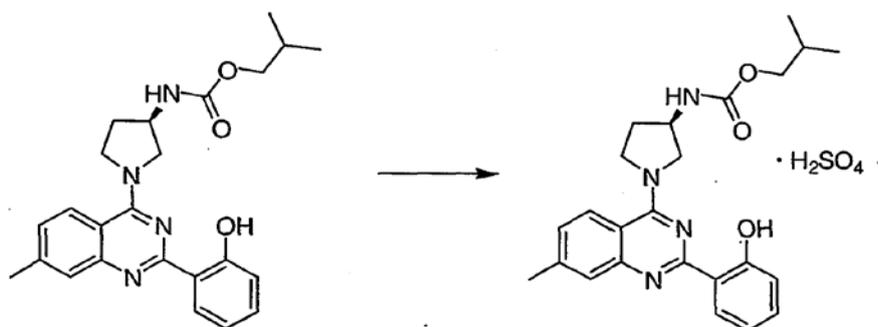
Bajo una atmósfera de N₂ se añadió trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmol) a una disolución de (R)-2-[4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il]fenol (0,40 g, 1,25 mmol) en DMF (6,0 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta -20 °C de temperatura externa, y se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (180 µl, 1,38 mmol). La reacción se agitó durante 10 a -20 °C y 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con H₂O, y se repartió entre CH₂Cl₂ y H₂O, y la capa acuosa se extrajo una vez más con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 6% en una mezcla 1:1 de hexanos y CH₂Cl₂ para producir el 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-isobutilo (compuesto 5) (306 mg, 58%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,43 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 4,06 (m, 5H), 3,75 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H) ppm. LC/MS: *m/z* 421,3 (M+H)⁺ a 2,54 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Hidrocloruro de 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (sal HCl del compuesto 5)



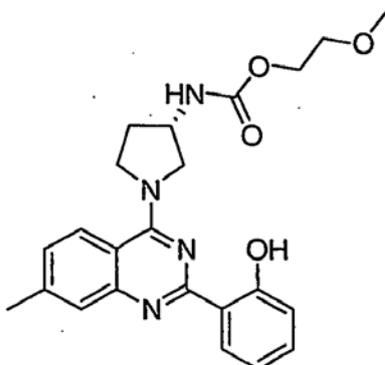
5 Bajo una atmósfera de N₂ se añadió éter anhidro (12 ml) a una disolución de 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (306 mg, 0,73 mmol). Se añadió una disolución de HCl 2,0 M en éter (0,365 ml, 0,73 mmol) a lo largo de un periodo de 45 segundos, tras lo cual se formó un precipitado. La reacción se agitó durante 10 minutos más, antes de obtener el sólido mediante una filtración al vacío y se secó bajo un vacío elevado para producir hidrocloruro de 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (sal HCl del compuesto 5) (300 mg, 90%). RMN de ¹H (400 MHz, ácido acético-d₄): δ 8,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 4,00 (m, 7H), 2,54 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H) ppm. LC/MS: *m/z* 421,0 (M+H)⁺ a 2,54 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Sulfato de 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (sal H₂SO₄ del compuesto 5)

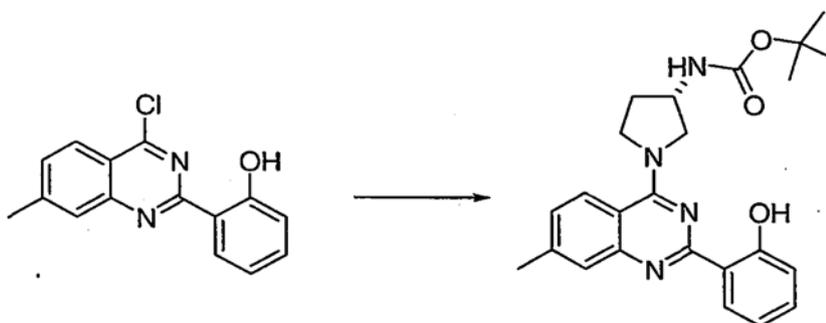


15 Una disolución 0,5 M de H₂SO₄ en acetonitrilo (2,38 ml) se añadió a una disolución de 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (0,5 g, 1,19 mmol) en THF seco (2,0 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión blanca gelatinosa formada se filtró, se lavó con THF, y se secó al vacío para producir el sulfato de 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,12-7,04 (m, 2H), 4,40-4,02 (m, 4H), 3,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,84-3,75 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 1H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,98-1,79 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H) ppm. LC/MS: *m/z* 421,1 (M+H)⁺ a 2,71 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 7: Éster 2-metoxietílico del ácido (S)-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il]pirrolidin-3-il}carbámico (compuesto 6)

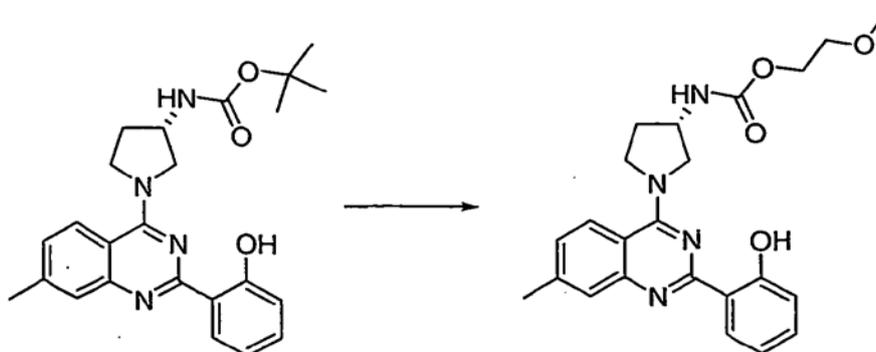


Éster *tert*-butílico del ácido (S)-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il]pirrolidin-3-il}carbámico



5 A 2-(4-cloro-7-metilquinazolin-2-il)fenol (300 mg, 1,1 mmol) en 1,8 ml de CH_2Cl_2 a 0 °C se le añadió éster *tert*-butílico del ácido (S)-pirrolidin-3-ilcarbámico (246 mg, 1,32 mmol) en 1,8 ml de CH_2Cl_2 , seguido de trietilamina (184 μl , 1,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó desde 0 °C hasta la temperatura ambiente a lo largo de 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de CH_2Cl_2 y 10 ml de agua, y la capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 10-100% en hexanos para producir el éster *tert*-butílico del ácido (S)-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il]pirrolidin-3-il}carbámico (352 mg, 70%). LC/MS: m/z 421 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a 2,84 min (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Éster 2-metoxietílico del ácido (S)-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il]pirrolidin-3-il}carbámico (compuesto 6)

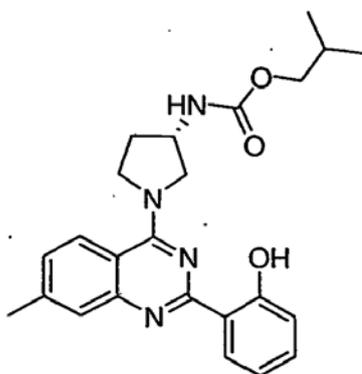


15 Al éster *tert*-butílico del ácido (S)-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il]pirrolidin-3-il}carbámico (174 mg, 0,41 mmol) a temperatura ambiente se le añadieron 1,4 ml de una disolución de TFA: CH_2Cl_2 1:1. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se diluyó con 10 ml de NaHCO_3 saturado y 10 ml de CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida para producir (S)-2-[4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-

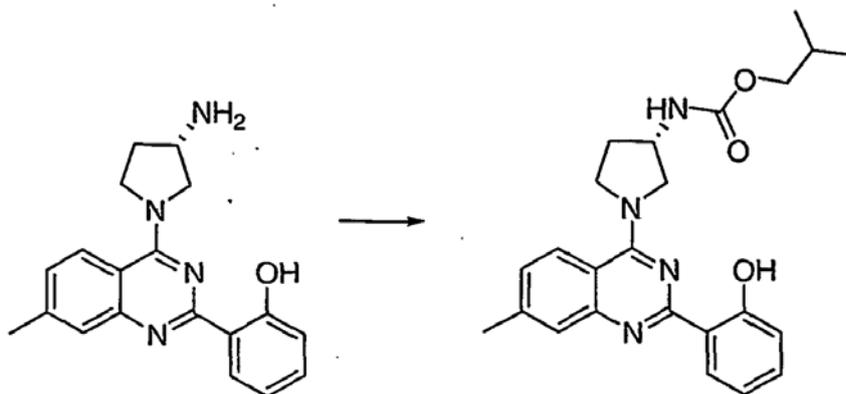
metilquinazolin-2-il]fenol. LC/MS: m/z 321,2 (M+H)⁺ a 1,89 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)), que se utilizó en la siguiente etapa.

5 Al (S)-2-[4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il]fenol (50 mg, 0,16 mmol) en 600 μ l de DMF a 0 °C se le añadió secuencialmente cloroformiato de (2-metoxietilo) (21,6 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (26 μ l, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 25 min y se diluyó con agua y CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para producir un aceite que se purificó mediante una HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para producir el éster 2-metoxietílico del ácido (S)-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il]pirrolidin-3-il}carbámico (compuesto 6) como la sal TFA. LC/MS: m/z 423,3 (M+H)⁺ a 2,54 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

10 **Ejemplo 8: Éster isobutílico del ácido (S)-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il]pirrolidin-3-il}carbámico (compuesto 7)**

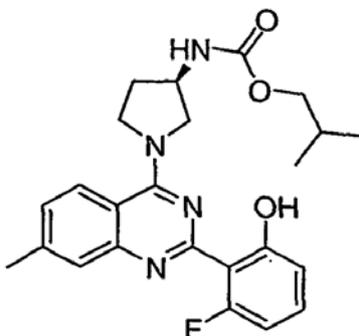


Éster isobutílico del ácido (S)-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il]pirrolidin-3-il}carbámico (compuesto 7)

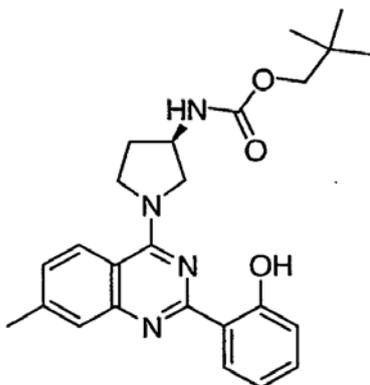
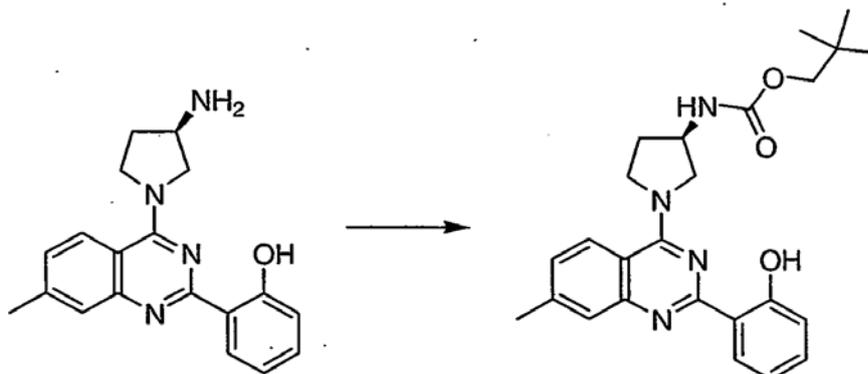


15 Al (S)-2-[4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il]fenol (48 mg, 0,15 mmol) en 600 μ l de CH₂Cl₂ a -50 °C se le añadió secuencialmente cloroformiato de isobutilo (20 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (21 μ l, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se diluyó con NaHCO₃ saturado y CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para producir un aceite que se purificó mediante una HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) para producir el éster isobutílico del ácido (S)-{1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il]pirrolidin-3-il}carbámico (compuesto 7) como la sal TFA. LC/MS: m/z 421 (M+H)⁺ a 2,83 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

20

Ejemplo 9: 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-isobutilo (compuesto 8)**1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-isobutilo (compuesto 8)**

5 A 0°C, se añadió cloroformiato de isobutilo (17 μ l, 0,13 mmol) a una mezcla en agitación de (R)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (40 mg, 0,12 mmol), trietilamina (33 μ l, 0,24 mmol), y DMF (0,8 ml). Después de dejar que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con NaHCO₃ y CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para producir un aceite que se purificó mediante una HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) que produjo el 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-isobutilo (compuesto 8) como la sal TFA. LC/MS: *m/z* 439,5 (M+H)⁺ a 2,41 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

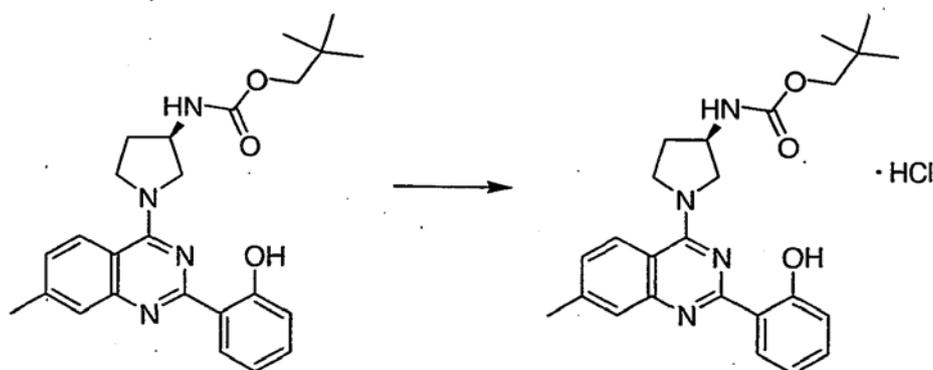
Ejemplo 10: 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-neopentilo (compuesto 9)**1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-neopentilo (compuesto 9)**

15 **Procedimiento A.** A -50 °C se añadió cloroformiato de neopentilo (19 μ l, 0,12 mmol) rápidamente a una disolución de (R)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (40 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (34 μ l, 0,24 mmol) en DMF (0,8 ml). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 1 h. Una purificación

mediante una HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) produjo el 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (compuesto 9) como la sal TFA. LC/MS: *m/z* 435,5 (M+H)⁺ a 2,69 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

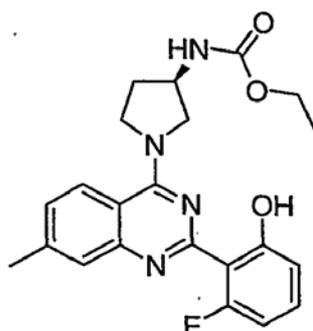
5 **Procedimiento B.** A temperatura ambiente se añadió trietilamina (260 µl, 1,86 mmol) a una disolución de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (300 mg, 0,93 mmol) en THF (6 ml), y la reacción se enfrió hasta -60 °C de temperatura externa. Se añadió cloroformiato de neopentilo (132 µl en 1,0 ml de THF, 0,89 mmol) gota a gota a lo largo de un periodo de 5 minutos. Cuando se hubo completado la adición del cloroformiato, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, se extinguió con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice
10 utilizando EtOAc al 0-10% en CH₂Cl₂ para producir el 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (compuesto 9) (345 mg, 85%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,44-8,42 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 0,5 Hz, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 2H), 4,28-4,19 (m, 3H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,71-3,64 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 0,89 (s, 9H) ppm. LC/MS: *m/z* 435,5 (M+H)⁺ a 2,73 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

15 **Hidrocloruro de 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (sal HCl del compuesto 9)**

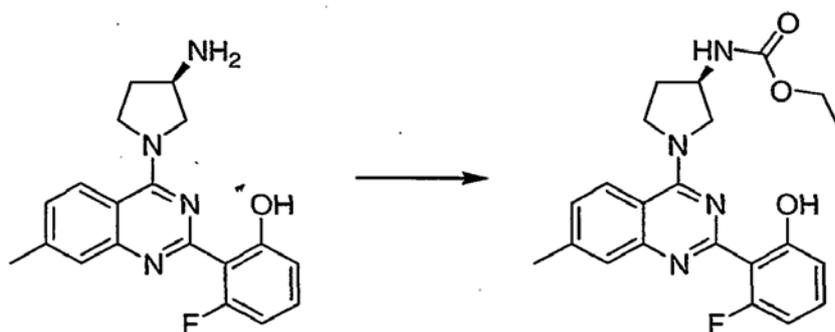


A una disolución de 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (343 mg, 0,79 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadió una disolución 2,0 M de HCl en éter (0,395 ml, 0,79 mmol). Después de la adición del éter (12 ml) se formó un precipitado, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se secó al vacío para producir el hidrocloruro de 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (sal HCl salt del compuesto 9) (325 mg, 87%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,27 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 2H), 4,29 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,14-3,82 (m, 3H), 3,72-3,62 (m, 2H, ancho debido al agua), 2,53 (s, 3H), 2,25 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,08 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 0,89 (s, 9H) ppm. LC/MS: *m/z* 435,5 (M+H)⁺ a 2,66 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

25 **Ejemplo 11: 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-etilo (compuesto 10)**



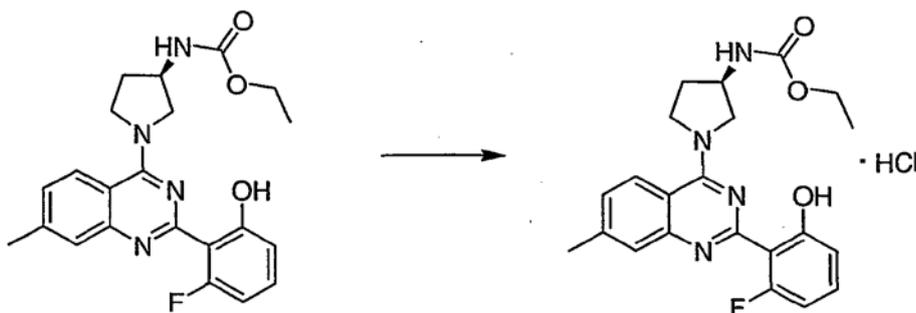
1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-etilo (compuesto 10)



5 **Procedimiento A.** A 0 °C se añadió cloroformiato de etilo (12 µl, 0,13 mmol) a una mezcla en agitación de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (40 mg, 0,12 mmol), trietilamina (33 µl, 0,24 mmol), y DMF (0,8 ml). Después de dejar que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente, una purificación mediante una HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) produjo el 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-etilo (compuesto 10) como la sal TFA. LC/MS: *m/z* 411,3 (M+H)⁺ a 2,15 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

10 **Procedimiento B.** A temperatura ambiente se añadió diisopropiletilamina (130 µl, 0,74 mmol) a una disolución de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (125 mg, 0,37 mmol) en THF (10 ml), y la reacción se enfrió hasta -40 °C. Se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (33 µl en 0,33 ml de THF, 0,34 mmol) a lo largo de un periodo de 10 minutos. Después de completar la adición del cloroformiato, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, se extinguió con H₂O, y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0-10% en una mezcla 1:1 de hexanos y CH₂Cl₂ para producir el 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-etilo (compuesto 10) (130 mg, 85%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,58-7,57 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 2H), 4,07-3,97 (m, 3H), 3,84-3,82 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm. LC/MS: *m/z* 411,3 (M+H)⁺ a 2,24 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

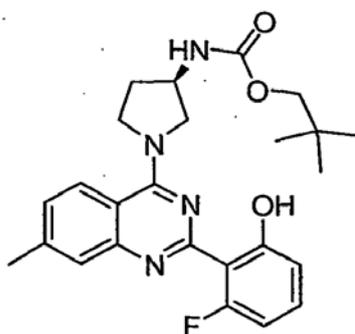
Hidrocloruro de 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-etilo (sal HCl del compuesto 10)



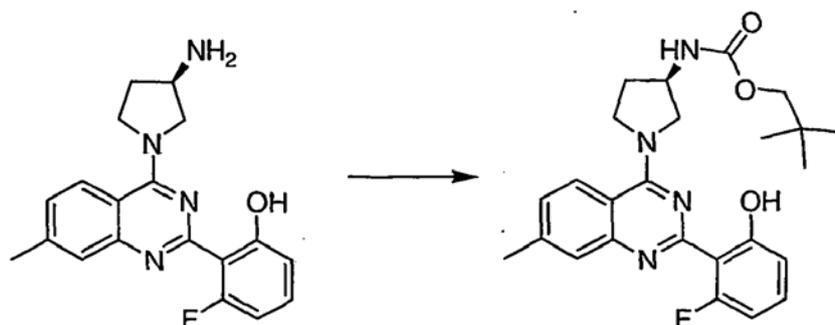
20 A una disolución de 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-etilo (129 mg, 0,31 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió una disolución 2,0 M de HCl en éter (0,155 ml). Después de la adición del éter (28 ml) se formó un precipitado y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se secó a un vacío elevado para producir hidrocloruro de 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-etilo (sal HCl del compuesto 10) (140 mg, 100%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,36 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,47 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,03-3,98 (m, 4H), 3,38-3,36 (m, 1H, ancho debido al agua), 2,56 (s, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm. LC/MS: *m/z* 411,1 (M+H)⁺ a 2,25 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 12: 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (compuesto 11)

30



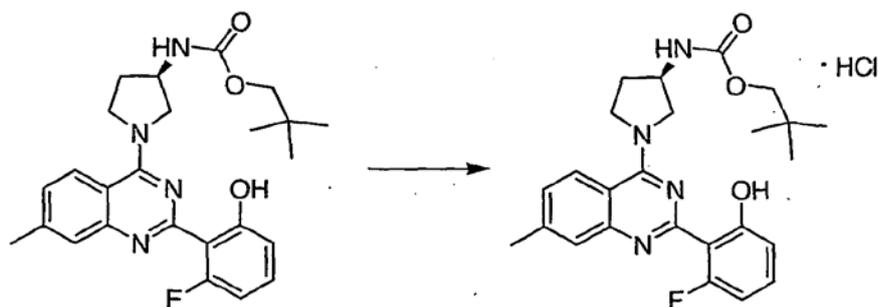
1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (compuesto 11)



Procedimiento A. A 0 °C se añadió cloroformiato de neopentilo (19 μ l, 0,13 mmol) a una mezcla en agitación de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (40 mg, 0,12 mmol), trietilamina (33 μ l, 0,24 mmol), y DMF (0,8 ml). Después de dejar que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente, una purificación mediante una HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) produjo el 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (compuesto 11) como la sal TFA. LC/MS: m/z 453,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a 2,53 min (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

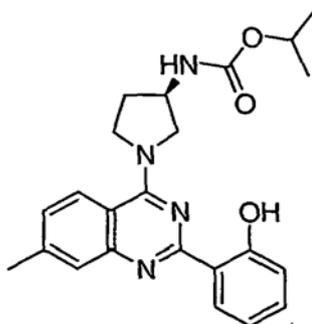
Procedimiento B. A temperatura ambiente se añadió diisopropiletilamina (273 μ l, 1,57 mmol) a una disolución de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (266 mg, 0,79 mmol) en THF (15 ml), y la reacción se enfrió hasta -60 °C. Se añadió gota a gota cloroformiato de neopentilo (116 μ l en 2,0 ml de THF, 0,79 mmol) a lo largo de un periodo de 10 minutos. Después de completar la adición del cloroformiato, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, se extinguió con H_2O , y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0-10% en una mezcla 1:1 de hexanos y CH_2Cl_2 para producir el 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (compuesto 11) (340 mg, 94%). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,37 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,47 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,87 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,28-3,99 (m, 5H), 3,71-3,64 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,23-2,14 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 1H), 0,89 (s, 9H) ppm. LC/MS: m/z 453,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a 2,66 min (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Hidrocloruro de 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (sal HCl del compuesto 11)

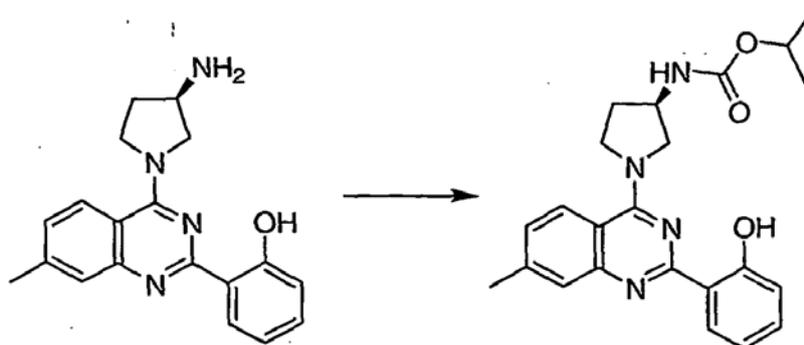


5 A una disolución de 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxfenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (224 mg, 0,49 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió una disolución 2,0 M de HCl en éter (0,24 ml, 0,49 mmol). Después de la adición del éter (20 ml) se formó un precipitado que se filtró y se secó al vacío para producir hidrocloreto de 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxfenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (sal HCl del compuesto 13) (225 mg, 94%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆). LC/MS: *m/z* 453,3 (M+H)⁺ a 2,73 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 13: 1-(2-(2-hidroxfenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isopropilo (compuesto 12)



1-(2-(2-hidroxfenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isopropilo (compuesto 12)

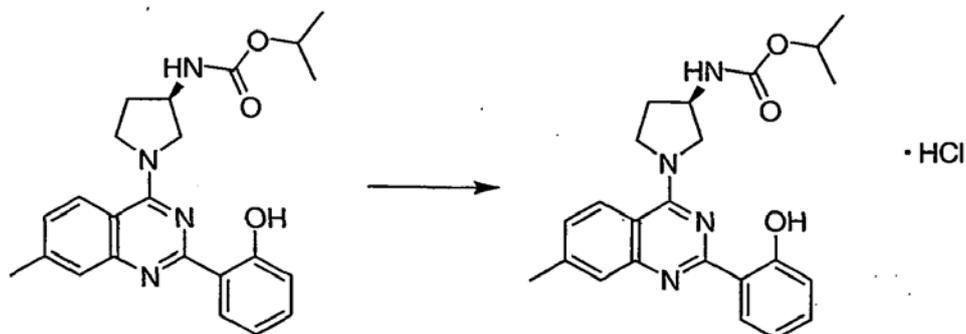


10 **Procedimiento A.** A -50 °C se añadió rápidamente cloroformiato de isopropilo (17 µl, 0,12 mmol) a una disolución de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (40 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (34 µl, 0,24 mmol) en DMF (0,8 ml). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 1 h. Una purificación mediante una HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) produjo el 1-(2-(2-hidroxfenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isopropilo (compuesto 12) como la sal TFA. LC/MS: *m/z* 407,7 (M+H)⁺ a 2,42 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

15 **Procedimiento B.** A temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂ se añadió trietilamina (23 ml, 0,31 mmol) a una disolución de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (50 mg, 0,16 mmol) en THF (1,5 ml), y la reacción se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una disolución 1,0 M de cloroformiato de isopropilo (133 µl, 0,15 mmol), y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. La reacción se extinguió con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron dos veces con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. Una purificación mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0-20% en una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂ y hexanos produjo el 1-(2-(2-hidroxfenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isopropilo (compuesto 12)

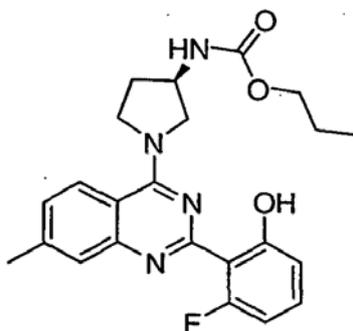
(23 mg, 38%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,42 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 2H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,25-4,11 (m, 3H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,85 (dd, $J = 11,1, 3,5$ Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 6H) ppm. LC/MS: m/z 407,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ a 2,44 min (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

5 **Hidrocloreto de 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-isopropilo (sal HCl del compuesto 12)**

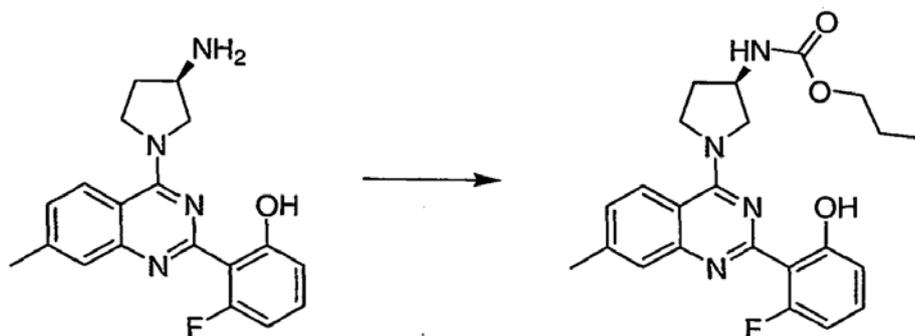


10 Bajo una atmósfera de N_2 se añadió una disolución de HCl 2,0 M en éter (0,30 ml, 0,60 mmol) a una disolución de 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-isopropilo (246 mg, 0,6 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2 (10 ml) y MeOH (1 ml). Después de la adición del éter (15 ml) se formó un precipitado y la mezcla se agitó durante 20 minutos más. El sólido se recogió mediante una filtración al vacío y se secó para obtener hidrocloreto de 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-isopropilo (sal HCl del compuesto 12) (215 mg, 80%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 2H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,25-4,12 (m, 4H), 3,93-3,91 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,25-2,23 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,16-1,12 (m, 6H) ppm. LC/MS: m/z 407,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ a 2,43 min (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

15 **Ejemplo 14: 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-propilo (compuesto 13)**



1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-propilo (compuesto 13)

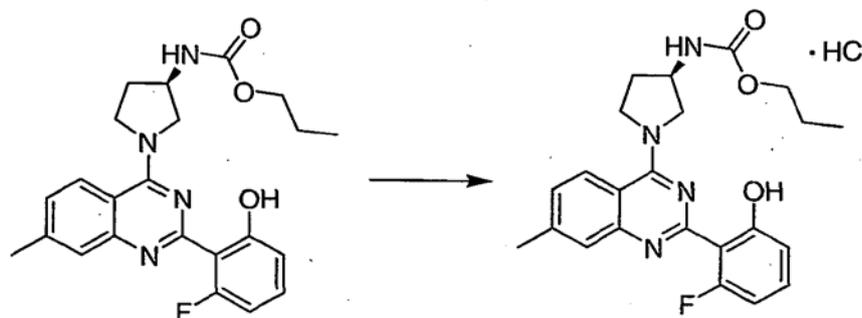


20 **Procedimiento A.** A 0 °C se añadió cloroformiato de propilo (15 μl , 0,13 mmol) a una mezcla en agitación de (R)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (40 mg, 0,12 mmol), trietilamina (33 μl , 0,24 mmol) y

DMF (0,8 ml). Después de dejar que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente, una purificación mediante una HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) produjo 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-propilo (compuesto 13) como la sal TFA. LC/MS: *m/z* 425,1 (M+H)⁺ a 2,29 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

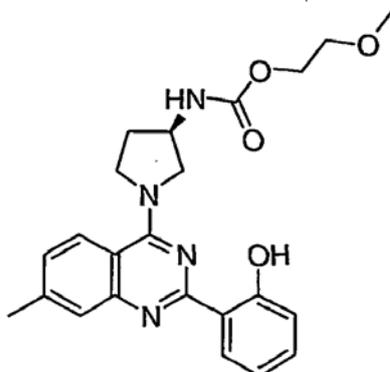
5 **Procedimiento B.** A temperatura ambiente se añadió diisopropiletilamina (174 µl, 1 mmol) a una disolución de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)-3-fluorofenol (170 mg, 0,5 mmol) en THF (12 ml), y la reacción se enfrió hasta -60 °C. Se añadió gota a gota cloroformiato de propilo (55 µl en 0,55 ml de THF, 0,5 mmol) a lo largo de un periodo de 10 minutos. Después de completar la adición del cloroformiato, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, se extinguió con H₂O, y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0-10% en una mezcla 1:1 de hexanos y CH₂Cl₂ para producir el 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-propilo (compuesto 13) (196 mg, 92%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (m, 1H), 4,03 (m, 7H), 2,50 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H) ppm. LC/MS: *m/z* 425,5 (M+H)⁺ a 2,38 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Hidrocloruro de 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-propilo (sal HCl del compuesto 13)



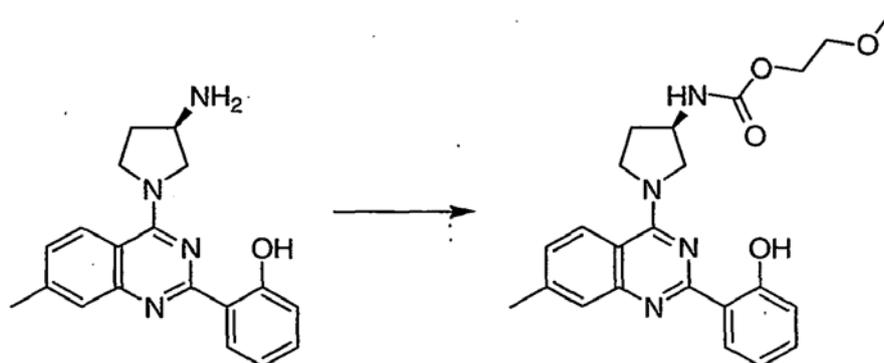
20 A una disolución de 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-propilo (195 mg, 0,46 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió una disolución 2,0 M de HCl en éter (0,23 ml, 0,46 mmol). Después de la adición del éter (20 ml) se formó un precipitado, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se secó al vacío para producir el hidrocloruro de 1-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-propilo (sal HCl salt del compuesto 13) (130 mg, 61%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,36 (s, 1H), 7,63-7,58 (m, 3H), 7,47 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 9,3 Hz, 3H), 4,26 (s, 1H), 3,93-3,91 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,58-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm. LC/MS: *m/z* 425,5 (M+H)⁺ a 2,40 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 15: 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-2-metoxietilo



(compuesto 14)

1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-2-metoxietilo (compuesto 14)

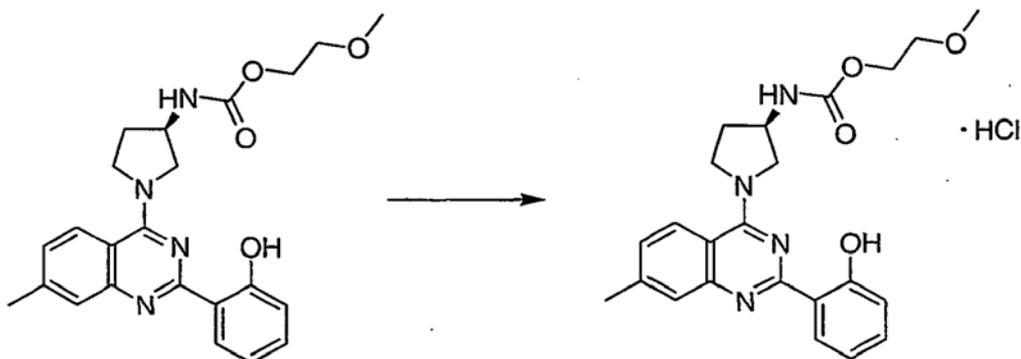


5 **Procedimiento A.** A -40 °C se añadió cloroformiato de 2-metoxietilo (11 mg, 0,08 mmol) a una disolución de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (21 µl, 0,16 mmol) en DMF (0,5 ml). Después de completar la adición del cloroformiato, la reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. Una purificación mediante una HPLC en fase inversa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) produjo 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-2-metoxietilo (compuesto 14) como la sal TFA. LC/MS: *m/z* 423,5 (M+H)⁺ a 2,17 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

10 **Procedimiento B.** A temperatura ambiente se añadió trietilamina (260 ml, 1,87 mmol) a una mezcla de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-metilquinazolin-2-il)fenol (300 mg, 0,94 mmol) en THF (9 ml). La mezcla se enfrió hasta -70 °C de temperatura externa y se añadió gota a gota cloroformiato de 2-metoxietilo (0,1 ml, 0,89 mmol). Cuando se hubo completado la adición del cloroformiato la reacción se extinguió con H₂O y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Una purificación mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 2-10% en una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂ y hexanos produjo el 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-2-metoxietilo (compuesto 14) (205 mg, 52%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,43-8,41 (m, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 2H), 4,25-4,01 (m, 6H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H) ppm. LC/MS: *m/z* 423,3 (M+H)⁺ a 2,20 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

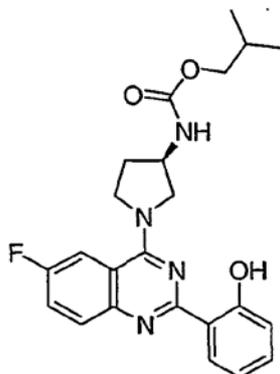
20

Hidrocioruro de 1-(2-(2-hidroxifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-2-metoxietilo (sal HCl del compuesto 14)

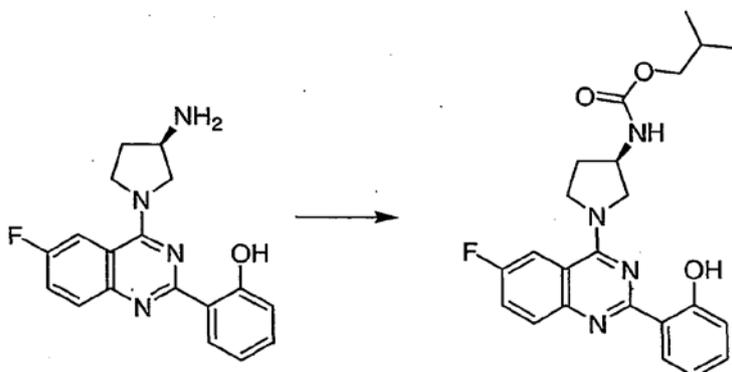


5 Bajo una atmósfera de N_2 se añadió éter (5 ml) a una disolución de 1-(2-(2-hidroxiifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-2-metoxietilo (200 mg, 0,47 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). Se añadió una disolución de HCl 2,0 M en éter (0,236 ml, 0,47 mmol), tras lo cual se formó un precipitado. Se añadió más éter (5 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se secó al vacío para obtener hidrocloreto de 1-(2-(2-hidroxiifenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-2-metoxietilo (sal HCl del compuesto 14) (160 mg, 80%). RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,29-8,24 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 4,29-3,95 (m, 7H, agua en esta región), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,08-2,07 (m, 1H) ppm. LC/MS: m/z 423,3 ($M+H$) $^+$ a 2,22 min (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

10 **Ejemplo 16: 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxiifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (compuesto 15)**



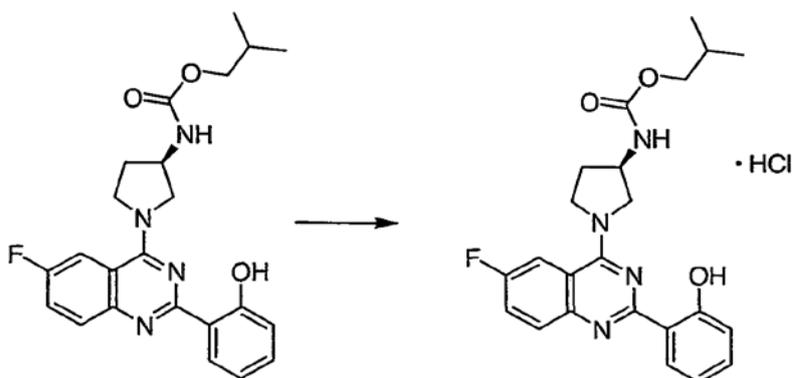
1-(6-fluoro-2-(2-hidroxiifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (compuesto 15)



15 **Procedimiento A.** A -40 °C se añadió cloroformiato de isobutilo (11 mg, 0,08 mmol) a una disolución de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (22 μ l, 0,16 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 1 h. Una purificación mediante una HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) produjo 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxiifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (compuesto 15) como la sal TFA. LC/MS: m/z 425,3 ($M+H$) $^+$ a 2,75 min (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

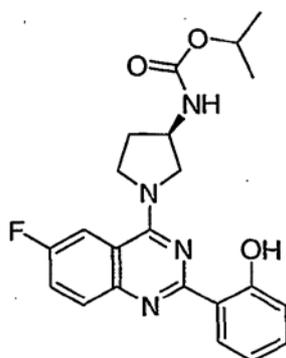
Procedimiento B. A -70 °C se añadió trietilamina (215 μ l, 1,54 mmol) a una disolución de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (250 mg, 0,77 mmol) en CH_2Cl_2 (2,5 ml), seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de isobutilo (100 μ l, 0,77 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con H_2O , y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. Una purificación mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 2,5-10% en una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 y hexanos produjo 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (compuesto 15) (195 mg, 60%). RMN de ^1H (400 MHz, ácido acético- d_4): δ 8,43 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,07 (m, 5H), 3,75 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H) ppm. LC/MS: m/z 425,3 (M+H) $^+$ a 2,77 min (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Hidrocloreto de 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (sal HCl del compuesto 15)

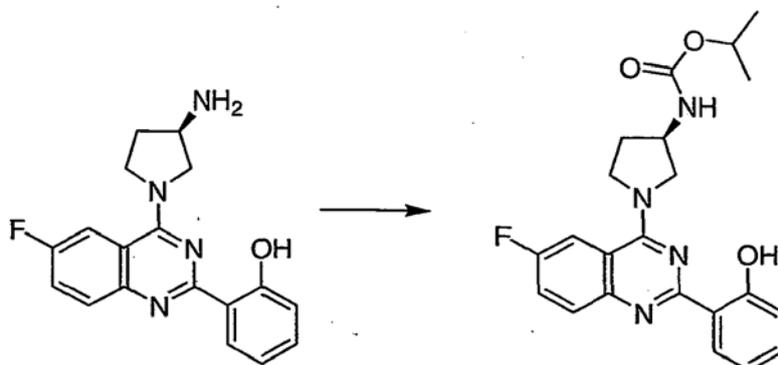


A una disolución de HCl 2,0 M en éter (0,225 ml, 0,145 mmol) se le añadió una disolución de 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (191 mg, 0,45 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml). Se añadió más CH_2Cl_2 (3 ml) para facilitar la agitación. Después de dejar la reacción en agitación durante 20 minutos se añadió éter (12 ml) y se continuó la agitación durante 10 minutos más. El precipitado formado se filtró y se secó al vacío para producir hidrocloreto de 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (sal HCl del compuesto 15) (rendimiento cuantitativo). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,30 (m, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 3,91 (m, 7H), 2,23 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H) ppm. LC/MS: m/z 425,1 (M+H) $^+$ a 2,78 min (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 17: 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isopropilo (compuesto 16)



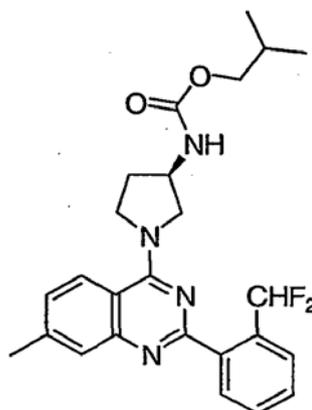
1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isopropilo (compuesto 16)



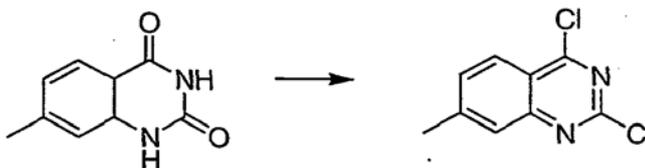
5

A $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió cloroformiato de isopropilo (9 mg, 0,08 mmol) a una disolución de (*R*)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoroquinazolin-2-il)fenol (25 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (25 μl , 0,16 mmol) en DMF (0,5 ml). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 1 h. Una purificación mediante un HPLC en fase inversa (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)) produjo 1-(6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isopropilo (compuesto 16) como la sal TFA. LC/MS: m/z 411,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a 2,75 min (CH_3CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/ H_2O (TFA al 0,05%)).

Ejemplo 18: 1-(2-(2-(difluorometil)fenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (compuesto 17)



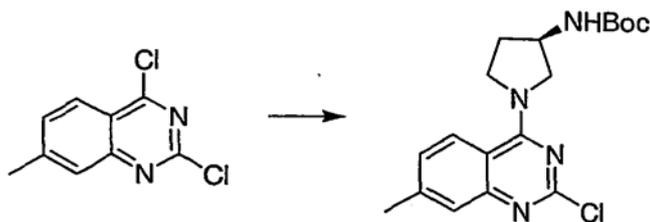
2,4-dicloro-7-metilquinazolina



10 A una suspensión de 7-metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (233 g, 1,32 mol) en cloruro de fosforilo (500 ml, 5,23 mol) en un matraz equipado con un condensador de reflujo y un tubo protector de cloruro de calcio se le añadieron 25 ml de *N,N*-dimetilanilina. Después de que cesase la producción de gas (aproximadamente media hora), la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La disolución oscura se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió lentamente sobre 4 l de hielo y agua. La temperatura se mantuvo cuidadosamente por debajo de $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante la
 15 adición lenta de la disolución a una mezcla de hielo y agua con agitación vigorosa y mediante la adición de más hielo. La suspensión fría se extrajo con diclorometano (2 x 1 l). La disolución orgánica oscura se lavó con agua y una disolución de NaCl acuosa saturada (0,5 l), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. La capa orgánica se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. Se recogieron dos fracciones que se concentraron hasta la mitad del volumen original, y se añadieron 0,5 l de heptanos a cada fracción. La evaporación continuó hasta que empezaron a formarse cristales. La mezcla se enfrió hasta $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y los sólidos formados se recogieron mediante filtración para producir dos fracciones de 2,4-dicloro-7-metilquinazolina: 123 g (44%) de un material blancuzco, y 79 g (28%) de un material amarillo.

20

1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-terc-butilo



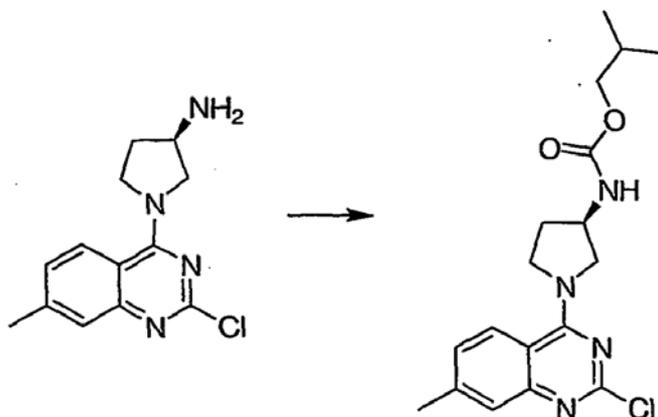
5 Se suspendió 2,4-dicloro-7-metilquinazolina (2,0 g, 9,4 mmol) en 40 ml de diclorometano bajo una atmósfera de N₂ y se enfrió hasta 0 °C. Se disolvió pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (1,75 g, 9,4 mmol) en una disolución de 10 ml de diclorometano y Et₃N (2,62 ml, 18,8 mmol) y se añadió gota a la anterior mezcla de reacción. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se extinguió con agua, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Una purificación mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0%-10% en DCM produjo 1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (2,82 g, rendimiento del 83%). LC/MS: *m/z* 363,1 (M+H)⁺ a 3,26 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

(*R*)-1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-amina



10 A una disolución de 1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (1,17 g, 3,22 mmol) en 50 ml de diclorometano se le añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en 20 ml de diclorometano, se enfrió hasta 0 °C, y se extinguió con NaOH 1 M hasta que alcanzó la basicidad. Después de repartir entre CH₂Cl₂ y H₂O, la mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Una purificación mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0%-10% en DCM produjo (*R*)-1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-amina (800 mg, rendimiento del 94%). LC/MS: *m/z* 262,9 (M+H)⁺ a 0,79 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

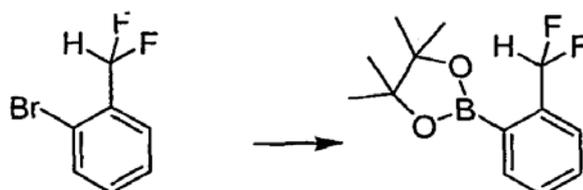
1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo



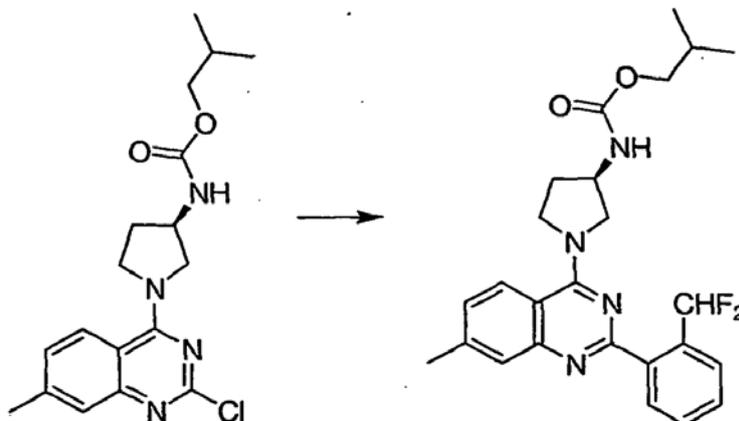
20 Una disolución de (*R*)-1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-amina (100 mg, 0,38 mmol) en 2 ml de diclorometano se enfrió hasta -30 °C. Se le añadió Et₃N, seguido de la adición de cloroformato de isobutilo gota a gota. La reacción se completó en 5 minutos. La reacción se extinguió con agua, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Una purificación mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0%-10% en DCM produjo 1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (90 mg, rendimiento del 66%). LC/MS: *m/z* 363,3 (M+H)⁺ a 2,74 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

1-bromo-2-difluorometilbenceno

Una disolución de 2-bromobenzaldehído (55,5 g, 300 mmol) y trifluoruro de (dietilamino)azufre (75,0 g, 467 mmol) en 250 ml de diclorometano se sometió a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La disolución enfriada se vertió en 0,5 l de NaHCO₃ al 15% acuoso y se agitó hasta que ya no se produjo más CO₂. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con 250 ml de diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 250 ml de NaHCO₃ al 5% acuoso y NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad a presión reducida. El material bruto se purificó mediante una destilación al vacío, y la fracción que hierve a 62-63 °C a 12 mbar se recogió, produciendo 1-bromo-2-difluorometilbenceno (42,6 g, 69%) como un aceite de color amarillo claro.

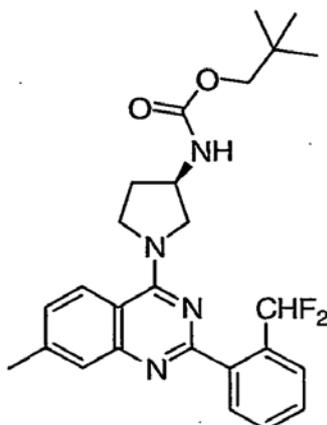
2-(2-difluorometilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

A una disolución de 1-bromo-2-difluorometilbenceno (19,8 g, 95,7 mmol) en THF seco (200 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió n-BuLi 2,5 M en hexanos (42 ml, 105 mmol) lentamente. Después de completar la adición, la disolución oscura resultante se agitó durante una hora más a -78 °C. Después se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (25 ml, 123 mmol), y la disolución se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, la disolución se vertió en 400 ml de agua. Se añadió acetato de etilo (300 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (150 ml y 50 ml, respectivamente), y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad a presión reducida. El aceite marrón resultante (21 g) se purificó mediante una destilación de balón a balón a 3×10^{-3} mbar a 90-95 °C para producir 2-(2-difluorometilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (14,4 g, 59%) como un aceite ligeramente amarillo.

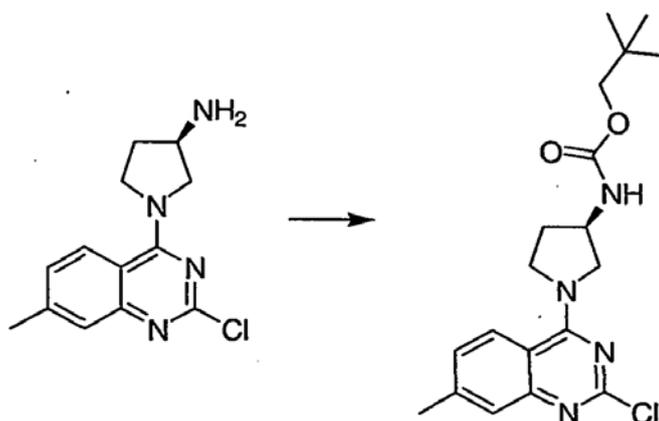
1-(2-(2-(difluorometil)fenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (compuesto 17)

5

Una disolución de 1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo (50 mg, 0,14 mmol), 2-(2-difluorometilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (42 mg, 0,17 mmol), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (10 mg, 0,01 mmol), K₂CO₃ (38 mg, 0,28 mmol), y se calentó agua (0,05 ml) en acetonitrilo (0,5 ml) mediante irradiación con microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró, y una purificación utilizando una HPLC preparativa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) produjo 1-(2-(2-(difluorometil)fenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-isobutilo como la sal TFA. LC/MS: *m/z* 455,5 (M+H)⁺ a 2,58 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

1-(2-(2-(difluorometil)fenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (compuesto 18)

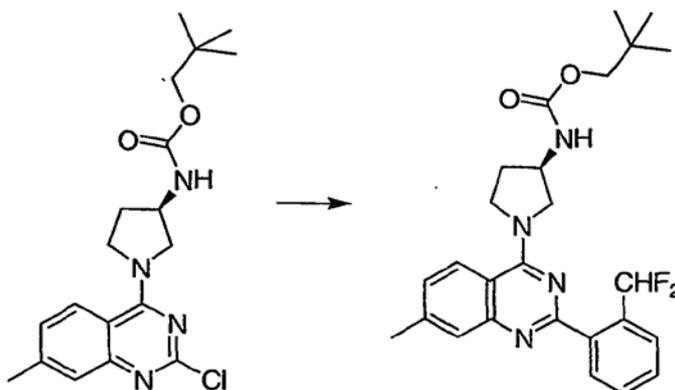
10

1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo

Una disolución de (*R*)-1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (100 mg, 0,38 mmol) en 2 ml de THF se enfrió hasta -30 °C. A ésta se le añadió Et₃N, seguido de la adición de cloroformiato de neopentilo (53 ml, 0,38 mmol)

gota a gota. La reacción se completó después de 5 minutos. La reacción se extinguió con agua, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Una purificación mediante una cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 0%-10% en DCM produjo 1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (100 mg, rendimiento del 70%). LC/MS: *m/z* 377,5 (M+H)⁺ a 2,90 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

1-(2-(2-(difluorometil)fenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (compuesto 18)



Una disolución de 1-(2-cloro-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo (50 mg, 0,13 mmol), 2-(2-(difluorometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (42 mg, 0,16 mmol), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (9,7 mg, 0,01 mmol), K₂CO₃ (37 mg, 0,28 mmol) y agua (0,05 ml) en acetonitrilo (0,5 ml) se calentó mediante irradiación con microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró, y una purificación utilizando una HPLC preparativa (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)) produjo 1-(2-(2-(difluorometil)fenil)-7-metilquinazolin-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-neopentilo como la sal TFA. LC/MS: *m/z* 468,54 (M+H)⁺ a 2,69 min (CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%)).

La siguiente tabla 3 muestra los datos analíticos para ejemplos de compuestos de la presente invención. "TR" significa tiempo de retención en minutos.

Tabla 3

Compuesto nº	LC/MS M+1	LC/RT min
1	441,5	2,04
2	393,3	2,3
3	407,5	2,42
4	439,5	2,87
5	421	2,81
6	423,3	2,54
7	421	2,83
8	439,5	2,41
9	435,5	2,69
10	411,3	2,15

11	453,3	2,53
12	407,7	2,42
13	425,1	2,29
14	423,5	2,17
15	425,3	2,75
16	411,5	2,75
17	455,5	2,58
18	469,5	2,69

Procedimientos:

5 (A) Aparato de LC/MS de 4 canales Micromass MUX LCT, bomba Waters 60F, automuestreador de 4 sondas Gilson 215, módulo de inyección Gilson 849, caudal 1,5 ml/min/columna, gradiente CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%), columnas Phenomenex Luna 5u C18 (50 x 4,60 mm), detector de UV Waters MUX UV-2488, detectores Cedex 75 ELSD.

10 (B) Aparato de LC/MS PESCiex API-150-EX, bombas Shimadzu LC-8A, automuestreador Gilson 215, módulo de inyección Gilson 819, caudal 3,0 ml/min, gradiente CH₃CN al 10%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%), columna Phenomenex Luna 5u C18 (50 x 4,60 mm), detector de UV/visible Shimadzu SPD-10A, detector Cedex 75 ELSD.

(C) Aparato de LC/MS PESCiex API-150-EX, bombas Shimadzu LC-8A, automuestreador Gilson 215, módulo de inyección Gilson 819, caudal 3,0 ml/min, gradiente de CH₃CN al 40%-99% (TFA al 0,035%)/H₂O (TFA al 0,05%), columna Phenomenex Luna 5u C18 (50 x 4,60 mm), detector de UV/visible Shimadzu SPD-10A, detector Cedex 75 ELSD.

15 **Ensayos para detectar y medir las propiedades de inhibición de NaV de los compuestos**

A) Procedimientos ópticos para ensayar las propiedades de inhibición de NaV de los compuestos

20 Los compuestos de la invención son útiles como antagonistas de los canales iónicos de sodio controlados por voltaje. Las propiedades antagonistas de los compuestos de ensayo se ensayaron como sigue. Se introdujeron en placas de microvaloración células que expresan el NaV de interés. Después de un periodo de incubación, las células se tiñeron con tintes fluorescentes sensibles al potencial transmembrana. Los compuestos de ensayo se añadieron a la placa de microvaloración. Las células se estimularon por medios químicos o eléctricos para evocar un cambio de potencial de membrana dependiente de NaV desde canales no bloqueados, lo cual se detectó y se midió con tintes sensibles al potencial transmembrana. Los antagonistas se detectaron como una menor respuesta al potencial de membrana frente al estímulo. El ensayo de potencial de membrana óptico utiliza los detectores FRET sensibles al voltaje descritos en González y Tsien (véase, González, J.E. y R.Y. Tsien (1995), "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells", *Biophys. J.*, 69(4):1272-1280; y González, J.E. y R.Y. Tsien (1997), "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer", *Chem. Biol.*, 4(4):269-277) en combinación con una instrumentación para medir cambios en la fluorescencia, tal como el lector de sondas de voltaje/iones ("Voltage/Ion Probe Reader" (VIPR®)) (véase, González, J.E., K. Oades, *et al.* (1999), "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets", *Drug Discov. Today*, 4(9):431-439).

B) Procedimiento del ensayo de potencial de membrana óptico VIPR® con estimulación química

Manipulación de las células y carga de tinte

Veinticuatro horas antes del ensayo en VIPR, células CHO que expresan de modo endógeno el NaV controlado por voltaje de tipo NaV1.2 se sembraron en placas de 96 pocillos revestidas con polilisina a 60.000 células por pocillo. Se utilizaron otros subtipos de un modo análogo en una línea celular que expresa el NaV de interés:

- 5 1) En el día del ensayo, el medio se aspira y las células se lavan dos veces con 225 µl de disolución de baño nº 2 (BS nº 2).
- 2) Se prepara una disolución de CC2-DMPE 15 µM mezclando una disolución madre de cumarina 5 mM con Pluronic 127 al 10% 1:1 y después disolviendo la mezcla en el volumen apropiado de BS nº 2.
- 3) Después de retirar la disolución de baño de las placas de 96 pocillos, las células se cargan con 80 µl de la disolución de CC2-DMPE. Las placas se incuban en la oscuridad durante 30 minutos a temperatura ambiente.
- 10 4) Mientras las células se tiñen con cumarina, se preparan 15 µl de una disolución de oxonol en BS nº 2. Además de DiSBAC₂(3), esta disolución debe contener ABSC1 0,75 mM y 30 µl de veratridina (preparada a partir de una disolución madre de EtOH 10 mM, Sigma nº V-5754) y/o deltametrina.
- 5) Después de 30 minutos, se retira el CC2-DMPE y las células se lavan dos veces con 225 µl de BS nº 2. Como antes, el volumen residual debe ser de 40 µl.
- 15 6) Tras retirar el baño, las células se cargan con 80 µl de la disolución de DiSBAC₂(3), tras lo cual se añade el compuesto de ensayo disuelto en DMSO para lograr una concentración de ensayo deseada en cada pocillo de la placa de adición de fármaco y se mezcla a fondo. El volumen en el pocillo debe ser aproximadamente 121 µl. Las células entonces se incuban durante 20-30 minutos.
- 20 7) Cuando se completa la incubación, las células están listas para ser ensayadas en VIPR® con un protocolo de retroadición de sodio. Se añaden 120 µl de la disolución de baño nº 1 para estimular la despolarización dependiente de NaV. Se emplean 200 µl de tetracaína como control positivo de antagonista para bloquear el canal NaV.

Análisis de los datos de VIPR®:

- Los datos se analizan y se ofrecen como proporciones normalizadas de intensidades de emisión menos el fondo en los canales a 460 nm y 580 nm. Entonces, se restan las intensidades de fondo entonces de cada canal de ensayo.
- 25 Las intensidades de fondo se obtienen midiendo las intensidades de emisión durante los mismos periodos de tiempo a partir de pocillos de ensayos tratados de forma idéntica en los que no había células. Entonces se obtiene la respuesta como una función del tiempo como las proporciones obtenidas utilizando la siguiente fórmula:

$$R(t) = \frac{(intensidad_{460\text{nm}} - fondo_{460\text{nm}})}{(intensidad_{580\text{nm}} - fondo_{580\text{nm}})}$$

- 30 Los datos se reducen aún más calculando la proporción inicial (R_i) y final (R_f). Estas son la media de los valores de la proporción durante parte o todo el periodo de preestimulación, y durante los puntos de muestra durante el periodo de estimulación. Entonces se calcula la respuesta al estímulo $R = R_f/R_i$. Para las ventanas de tiempo del análisis de retroadición de Na⁺, la línea de base es 2-7 seg y la respuesta final se muestrea a 15-24 seg.

- 35 Las respuestas control se obtienen realizando ensayos en presencia de un compuesto con las propiedades deseadas (control positivo), tal como tetracaína, y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo). Las respuestas a los controles negativo (N) y positivo (P) se calculan como antes. La actividad antagonista A del compuesto se define como:

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100$$

- 40 en la que R es la proporción de respuesta del compuesto de ensayo.

Disoluciones [mM]:

Disolución de baño nº 1: NaCl 160, KCl 4,5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH 7,4 con NaOH

Disolución de baño nº 2: TMA-CI 160, CaCl₂ 0,1, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH 7,4 con KOH (concentración final de K - 5 mM)

CC2-DMPE: preparada como una disolución madre 5 mM en DMSO y conservada a -20 °C

DiSBAC6(3): preparada como una disolución madre 5 mM en DMSO y conservada a -20 °C

5 ABSC1: preparada como una disolución madre 200 mM en agua destilada y conservada a la temperatura ambiente

Cultivo celular:

10 Se cultivaron células CHO en DMEM (medio de Eagle modificado de Dulbecco, GibcoBRL nº 10569-010) suplementado con FBS al 10% (suero bovino fetal, aprobado, GibcoBRL nº 16140-071) y penicilina-estreptomicina al 1% (GibcoBRL nº 15140-122). Las células se cultivan en matraces con tapón ventilados con una humedad al 90% y CO₂ al 10% hasta una confluencia del 100%. Se dividen mediante tripsinización 1:10 ó 1:20, dependiendo de las necesidades del programa, y después se cultivan durante 2-3 días antes de la siguiente división.

C) Procedimiento del ensayo de potencial de membrana óptico VIPR® con estimulación eléctrica

15 A continuación se ofrece un ejemplo de cómo se midió la actividad de inhibición de NaV1.8 utilizando el procedimiento del potencial de membrana óptico nº 2. Se utilizaron otros subtipos de un modo análogo en una línea celular que expresa el NaV de interés.

Células HEK293 que expresan de forma estable NaV1.8 se introdujeron en placas de microvaloración de 96 pocillos. Después de un periodo de incubación apropiado, las células se tiñeron con los tintes sensibles al voltaje CC2-DMPE/DiSBAC6(3) como sigue:

Reactivos:

20 - Pluronic F-127 100 mg/ml (Sigma nº P2443), en DMSO seco

- DiSBAC6(3) 5 mM (Aurora nº 00-100-010), en DMSO seco

- CC2-DMPE 5 mM (Aurora nº 00-100-008), en DMSO seco

- β-ciclodextrina 5 mM

- disolución de baño nº 1 (véase anteriormente)

25 - Aurora ABSC1 200 mM

Protocolo de carga:

30 **2 x CC2-DMPE/DiSBAC6(3) = CC2-DMPE 8 μM/DiSBAC6(3) 8μM:** Se agitaron en vórtice CC2-DMPE 10 mM y DiSBAC6(3) 10 mM con un volumen equivalente de Pluronic al 10%, seguido de una agitación en vórtice en la cantidad requerida de disolución de baño nº 1. Cada placa de células requiere 5 ml de 2 x CC2-DMPE/DiSBAC6(3). Se añadieron 50 μl de 2 x CC2-DMPE/DiSBAC6(3) a los pocillos que contenían las células lavadas, dando como resultado una concentración de tinción final de 4 μM de ambos tintes. Las células se tiñeron durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente.

35 **2 x ABSC1 = ABSC1 1 mM:** Se añadió la cantidad requerida de ABSC1 200 mM a un tubo cónico de 50 ml y se mezcló con 1 μl de Pluronic al 10% por cada ml de disolución preparada y se agitaron en vórtice. Entonces se añadió la disolución de baño nº 1 para preparar una disolución x 2. Por último, se añadió ABSC1.

La disolución 2 x ABSC1 se utilizó para solvatar las placas de compuestos. Nótese que las placas de compuestos se prepararon a 2 x concentración de fármaco. La placa teñida se lavó de nuevo, dejando un volumen residual de 50 μl. Se añaden 50 ul/pocillo de 2 x ABSC1. Las células se tiñeron durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente.

5 El instrumento de estimulación eléctrica y los procedimientos de uso se describen en ION Channel Assay Methods, PCT/US01/21652, y Nat. Biotech., 2006, 24(4), 439-446, incorporándose ambos en la presente por referencia. El instrumento comprende un manipulador de placas de microvaloración, un sistema óptico para excitar el tinte de cumarina mientras se registra de modo simultáneo las emisiones de cumarina y oxonol, un generador de formas de ondas, un amplificador controlado por corriente o por voltaje, y un dispositivo para insertar electrodos en los pocillos. Bajo un control informático integrado, el instrumento pasa los protocolos de estímulo eléctrico programados por el usuario a las células dentro de los pocillos de la placa de microvaloración.

Reactivos:

Tampón de ensayo nº 1 = Disolución de baño nº 1

10 Disolución madre de Pluronic (1000 x): Pluronic 127 100 mg/ml en DMSO seco

Disolución madre de oxonol (3333 x): DiSABC6(3) 5 mM en DMSO seco

Disolución madre de cumarina (1000 x): CC2-DMPE 5 mM en DMSO seco

Disolución madre de ABSC1 (400 x): ABSC1 200 mM en agua

Protocolo de ensayo:

15 1. Insertar o utilizar los electrodos en cada pocillos que se ensaya.

2. Utilizar el amplificador controlado por corriente para administrar pulsos de ondas de estimulación durante 3 sg. Se realiza un registro de preestímulo de dos segundos para obtener las intensidades sin estimulación. Se realiza un registro de postestimulación de cinco segundos para estudiar la relajación hasta el estado de reposo.

Análisis de los datos:

20 Los datos se analizan y se ofrecen como proporciones normalizadas de intensidades de emisión menos el fondo en medidas en los canales de 460 nm y 580 nm. Entonces, se restan las intensidades de fondo de cada canal de ensayo. Las intensidades de fondo se obtienen midiendo las intensidades de emisión durante los mismos periodos de tiempo a partir de pocillos de ensayos tratados de forma idéntica en los que no había células. Entonces se obtiene la respuesta como una función del tiempo como las proporciones obtenidas utilizando la siguiente fórmula:

25
$$R(t) = \frac{(\text{intensidad}_{460 \text{ nm}} - \text{fondo}_{460 \text{ nm}})}{(\text{intensidad}_{460 \text{ nm}} - \text{fondo}_{460 \text{ nm}})}$$

Los datos se reducen aún más calculando la proporción inicial (R_i) y final (R_f). Estas son la media de los valores de la proporción durante parte o todo el periodo de preestimulación, y durante los puntos de muestra durante el periodo de estimulación. Entonces se calcula la respuesta al estímulo $R = R_f/R_i$.

30 Las respuestas control se obtienen realizando ensayos en presencia de un compuesto con las propiedades deseadas (control positivo), tal como tetracaína, y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo). Las respuestas a los controles negativo (N) y positivo (P) se calculan como antes. La actividad antagonista A del compuesto se define como:

35
$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100$$

en la que R es la proporción de respuesta del compuesto de ensayo.

Ensayos electrofisiológicos para la actividad y la inhibición de NaV de los compuestos de ensayo

40 Se empleó un ensayo electrofisiológico de fijación de membrana para evaluar la eficacia y la selectividad de los bloqueantes del canal de sodio en neuronas del ganglio de la raíz dorsal. Se aislaron neuronas de rata a partir de ganglios de la raíz dorsal y se mantuvieron en cultivo durante 2 a 10 días en presencia de NGF (50 ng/ml) (el medio

de cultivo consiste en NeurobasalA suplementado con B27, glutamina y antibióticos). Se identificaron de modo visual las neuronas de pequeño diámetro (nociceptoras, 8-12 μm de diámetro) y se sondaron con electrodos de vidrio de punta fina conectados a un amplificador (Axon Instruments). Se empleó el modo de "fijación de membrana" para evaluar la IC50 del compuesto manteniendo las células a -60 mV. Además, se empleó el modo de "fijación de corriente" para ensayar la eficacia de los compuestos para bloquear la generación de potencial de acción en respuesta a las inyecciones de corriente. Los resultados de estos experimentos contribuyen a la definición del perfil de eficacia de los compuestos.

Ensayo de la fijación de voltaje en neuronas DRG

Se registraron las corrientes de sodio resistentes a TTX de somas de DRG utilizando la variación de células completas de la técnica de fijación de membrana. Los registros se realizaron a temperatura ambiente (aproximadamente 22 °C) con electrodos de vidrio de borosilicato de pared gruesa (WPI, resistencia 3-4 $\text{M}\Omega$) utilizando un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments). Después de establecer la configuración de células completas, se dejaron aproximadamente 15 minutos para que la disolución de la pipeta se equilibrara dentro de la célula antes de comenzar los registros. Las corrientes se filtraron a un paso bajo entre 2-5 kHz y se muestrearon digitalmente a 10 kHz. La resistencia en serie se compensó a 60-70% y se controló de modo continuo a lo largo del experimento. El potencial de unión líquida (-7 mV) entre la disolución de la pipeta extracelular y la disolución de registro externa no se tomó en cuenta para el análisis de los datos. Las disoluciones de ensayo se aplicaron a las células con un sistema de perfusión rápido accionado por gravedad (SF-77, Warner Instruments).

Se determinaron las relaciones de dosis-respuesta en el modo de fijación de voltaje despolarizando repetidamente la célula desde el potencial de mantenimiento específico del experimento hasta un potencial de ensayo +10 mV una vez cada 60 segundos. Se dejó que los efectos de bloqueo alcanzaran una fase de meseta antes de avanzar hasta la siguiente concentración de ensayo.

Disoluciones:

Disolución intracelular (en mM): Cs-F (130), NaCl (10), MgCl_2 (1), EGTA (1,5), CaCl_2 (0,1), HEPES (10), glucosa (2), pH = 7,42, 290 mOsm

Disolución extracelular (en mM): NaCl (138), CaCl_2 (1,26), KCl (5,33), KH_2PO_4 (0,44), MgCl_2 (0,5), MgSO_4 (0,41), NaHCO_3 (4), Na_2HPO_4 (0,3), glucosa (5,6), HEPES (10), CdCl_2 (0,4), NiCl_2 (0,1), TTX ($0,25 \times 10^{-3}$).

Ensayo de la fijación de corriente para la actividad inhibitoria del canal de NaV de los compuestos

Se fijaron con corriente las células en la configuración de células completas con un amplificador Multiamp 700A (Axon Inst.). Se rellenaron pipetas de borosilicato (4-5 $\text{M}\Omega$) con (en mM): K-gluconato 150, NaCl 10, EGTA 1,0, HEPES 10, MgCl_2 2 (tamponado hasta pH 7,34 con KOH). Las células se bañaron en (en mM): NaCl 140, KCl 3, MgCl_2 1, CaCl_2 1, y HEPES 10. El potencial de la pipeta se ajustó a cero antes de la formación del sellado; los potenciales de unión líquida no se corrigieron durante la adquisición. Se realizaron los registros a temperatura ambiente.

Tras estos procedimientos, se descubrió que los compuestos representativos de la presente invención poseían la actividad y la selectividad de canal de sodio controlado por voltaje deseadas.

Ensayos para detectar y medir CaV1.2 de tipo L

Propiedades de inhibición de los compuestos

A) Procedimientos ópticos para ensayar las propiedades de inhibición de CaV de los compuestos

Los compuestos de la invención son útiles como antagonistas de canales iónicos de calcio controlados por voltaje. Las propiedades antagonistas de los compuestos de ensayo se evaluaron como sigue. Las células que expresan el CaV de interés se introdujeron en placas de microvaloración. Después de un periodo de incubación, las células se tiñeron con tintes fluorescentes sensibles al potencial transmembrana. Los compuestos de ensayo se añadieron a la placa de microvaloración. Las células se estimularon con medios eléctricos para evocar un cambio de potencial de membrana dependiente de NaV desde canales no bloqueados, lo cual se detectó y se midió con tintes sensibles al potencial transmembrana. Los antagonistas se detectaron como una menor respuesta al potencial de membrana frente al estímulo. El ensayo de potencial de membrana óptico utiliza los detectores FRET sensibles al voltaje

5 descritos en González y Tsien (véase, González, J.E. y R.Y. Tsien (1995), "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells", *Biophys. J.*, 69(4):1272-1280; y González, J.E. y R.Y. Tsien (1997), "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer", *Chem. Biol.*, 4(4):269-277) en combinación con una instrumentación para medir cambios en la fluorescencia, tal como el lector de sondas de voltaje/iones ("Voltage/Ion Probe Reader" (VIPR®)) (véase, González, J.E., K. Oades, *et al.* (1999), "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets", *Drug Discov. Today*, 4(9):431-439).

Procedimiento de ensayo del potencial de membrana óptico VIPR® con estimulación eléctrica

Control positivo (100% de bloqueo)

10 El control positivo para este ensayo fue mibefradil 125 uM, obtenido añadiendo 25 ul de una disolución 250 uM a las placas de ensayo que contenían 25 ul del tampón de ensayo. Cada placa de ensayo incluye pocillos de control positivo.

Control negativo (sin bloqueo)

15 El control negativo (línea de base) para este ensayo fue DMSO. Se obtuvo añadiendo 25 ul de DMSO al 1% (en tampón de ensayo) a las placas de ensayo que contenían 25 ul del tampón de ensayo. Cada placa de ensayo incluye pocillos de control negativo.

Restado del fondo

20 Se evaluó el fondo de fluorescencia del plástico en las placas de ensayo (o del tampón de ensayo) haciendo pasar una placa sin células a través de EVIPR bajo la misma configuración óptica. La media de los valores de fondo para cada fila y para cada longitud de onda se restaron en MOD3 antes del cambio de proporción y los cálculos de actividad.

Reactivos:

Tampones de ensayo:

Baño Y (preparado por Vertex Lab Support):

25 TMA-Cl 140 mM
KCl 4,5 mM
MgCl₂ 1 mM
HEPES 10 mM, pH 7,4
glucosa 10 mM
Osmolaridad = 295 mOsm (280-310 intervalo aceptable)
30 BaCl₂ 500 mM (Sigma nº B0750), en H₂O
Pluronic F-127 100 mg/ml (Sigma nº P2443), en DMSO seco
DiSBAC₂(3) 10 mM (Aurora nº 00-100-010), en DMSO seco
CC2-DMPE 10 mM (Aurora nº 00-100-008), en DMSO seco
Amarillo ácido 17 200 mM (Aurora nº VABSC) en H₂O

35 Volumen de ensayo:

50 ul

Concentración de DMSO en el ensayo:

0,5% (1 ul de DMSO al 75%/agua al 25%, factor de dilución de 160)

Tiempo de incubación de los compuestos:

40 20-25 minutos

Instrumentación:

Esta selección se realizó con el sistema Allegro™. El sistema se esquematiza a continuación:

5 El Allegro™ se equipó con una unidad de almacenamiento de placas de compuestos (apilador). El apilador soporta una serie de bandejas (cada bandeja soporta 12 placas de compuestos). Los bancos se recibieron del departamento de gestión de compuestos, como placas intermedias prerociadas (1 ul/pocillo de compuesto y controles) en formato de 384 pocillos, como una disolución madre 1,6 mM en DMSO al 75%/H₂O desionizada al 25%. Las placas se diluyeron en 80 ul de disolución de tinte de oxonol para crear una disolución madre x 2. Tres lectores EVIPR fueron integrados en el sistema Allegro mediante un brazo robótico Mitsubishi. Sólo se utilizó un EVIPR en cada ejecución.

Ajustes de la instrumentación:

Óptica:

10 Frecuencia de lectura: 10 Hz
Longitud de onda de excitación: 400 nm
Longitudes de onda de emisión: 460 nm y 560 nm

Estimulación eléctrica:

15 Anchura de pulso: 11,1 ms

Corriente de estimulación: 0,8 amps
Frecuencia de estimulación: 90 Hz

20 Tiempo de preestimulación: 2 sg
Tiempo de estimulación: 3 sg
Tiempo de postestimulación: 1 sg
Forma de onda: onda cuadrada bifásica

25 Ajustes de la lavadora de placas:

Los ajustes para la lavadora ELx405 dejarán un volumen residual de 25 ul.

Tipo de placa: 384
nº de ciclos: 3
Remojo/agitación: no

30 Dispensación:
- volumen de dispensación: 100
- caudal de dispensación: 1
- altura de dispensación: 80

35 - pos. disp. horizontal: -20
- pos. disp. horiz. y: -5

Aspiración:

40 - altura de aspiración: 48
- pos. asp. horizontal: -18
- pos. asp.horiz. y: -5
- velocidad de aspiración: 0
- retraso de aspiración: 0
- retraso de asp. final: 500

45 Procedimiento de ensayo:

Ejecución del procedimiento en HTS Allegro™:

1. **Bombo:** Las placas de ensayo (placas con células) se cargan en un bombo modelo nº 1 (CO₂ = 5%, temperatura y HR ambiente).

2. **Barrera:** Las placas de ensayo se retiran del bombo y se hacen pasar a través de una barrera ambiental (el resto de las etapas se realizan a temperatura ambiente y CO₂ ambiente).
3. **Lavadora:** Las placas de ensayo se lavan con Bath Y en Biotek ELx405.
- 5 4. **Dispensador de múltiples reactivos (MRD):** Se añaden 25 ul de CC2-DMPE (y un volumen igual de Pluronic) en Bath Y a cada pocillo para llegar a 10 uM.
5. **Barrera:** Las placas de ensayo se hacen pasar a través de la barrera.
6. **Bombo:** Se realiza una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente.
7. **Barrera:** Las placas de ensayo se hacen pasar a través de la barrera.
8. **Lavadora:** Las placas de ensayo se lavan con Bath Y en Biotek ELx405.
- 10 9. **Estación de transferencia de alta densidad:**
- a. Se añaden 80 ul de disolución de carga de tinte de oxonol (DiSBAC2(3) 4 uM, VABSC 1 mM y BaCl₂ 30 mM en Bath Y) a las placas de los compuestos (prerociadas con 1 ul de compuesto) utilizando un MultiDrop (fuera de línea).
- 15 b. Las placas se mezclan (3 veces 20 ul) en CyBiWell (fuera de línea). Las placas se cargan sobre la bandeja de compuestos.
- c. La bandeja de compuestos se extrae del apilador de bandejas de compuestos y se lee el código de barras de la placa de compuestos.
- d. Se lee el código de barras de la placa de ensayo y se traslada a una pletina SciClone.
- 20 e. Se aspiran 25 ul del compuesto más oxonol de la placa de compuestos en la pletina SciClone y se traslada a la placa de ensayo.
- i. Volumen de ensayo final = 50 ul
- ii. Concentración del compuesto final = 10 uM
- f. Las puntas de SciClone se lavan en DMSO y etanol al 5% en agua para eliminar el remanente externo.
10. **Bombo:** Las placas de ensayo se incuban durante 20 minutos a temperatura ambiente.
- 25 11. **Barrera:** Las placas de ensayo se hacen pasar a través de una barrera final.
12. **Brazo robótico Mitsubishi:** Extrae la placa de ensayo de la salida de la barrera, traslada las placas de las células a EVIPR 384-1, y envía el comando para iniciar la ejecución de EVIPR.

Ventana de ensayo:

Criterio de ventana de ensayo:

30 Placas aceptadas $\leq 0,5$, Placas rechazadas $> 0,5$

$$\text{Ventana de ensayo} = \frac{3(\text{DE}_{\text{bloque completo}} + \text{DE}_{\text{línea de base}})}{(\text{Media}_{\text{línea de base}} - \text{Media}_{\text{bloque completo}})} = 1 - Z'$$

Reducción de datos:

Los archivos EVIPR se redujeron para disminuir la cantidad de datos introducidos en la base de datos. Dos "ventanas" de interés se filtraron de cada archivo EVPIR. Cada ventana es un corte de la respuesta medida en cada pocillo. La primera ventana se mide antes de la estimulación. La segunda ventana muestrea el pico de la respuesta. La proporción de las dos se emplea para determinar el tamaño de respuesta.

5 Análisis de los datos:

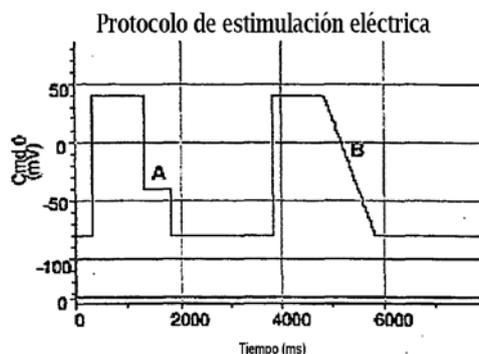
Quando los datos se recogieron sobre el VIPR, éstos fueron archivados y cargados, en forma reducida, a Mod3. Una vez en Mod3, cada placa de ensayo individual se sometió a QC (buscando una ventana aceptable e intervalo dinámico).

Ensayo de hERG: membrana planar

- 10 La inhibición de hERG se ensayó en una línea celular de pulmón de hámster chino (CHL) transducida de forma estable con el gen estructural para hERG. Las células expresan gran cantidad de canales de hERG produciendo de 500 pA a 1,5 nA de corrientes K^+ de salida de hERG. El procedimiento emplea un instrumento de membrana planar (Ion Works HT, Molecular Devices) que permite unas mediciones electrofisiológicas de capacidad de procesamiento media en un formato de 384 pocillos. La potencia de la inhibición de hERG se midió a 1,1 μ M, 3,3 μ M, 10 μ M y 30 μ M del compuesto estudiado. El compuesto se añadió desde un tampón de adición acuoso x 3.

Ensayo de hERG: membrana manual

- 20 La inhibición de hERG se ensayó en una línea celular de pulmón de hámster chino (CHL) transducida de forma estable con el gen estructural para hERG. Para los experimentos electrofisiológicos, las células se cultivaron sobre pequeños cubreobjetos y se emplearon para los registros después de 2 a 3 días en cultivo. Los registros electrofisiológicos se realizaron en un amplificador Axopatch 200A (Axon Instruments). Disolución interna: K-gluconato 100 mM, KCl 40 mM, $MgCl_2$ 3,2 mM, HEPES 5 mM, EGTA 5 mM, pH 7,25-7,3 utilizando KOH. Disolución de baño: NaCl 140 mM, KCl 4,5 mM, NaHEPES 10 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 1 mM, glucosa 10 mM, pH 7,25-7,3 utilizando KOH. Se provocaron las corrientes de cola de hERG con el protocolo de estimulación que se muestra a continuación, observándose picos de corrientes de salida en las fases A y B de estimulación medidas en presencia o ausencia de los compuestos de ensayo (exposición de 6-10 min).



Los compuestos de la presente invención muestran una actividad baja deseable frente a hERG.

Ensayo de isozima CYP-450

Preparación del compuesto:

- 30 1. El compuesto deseado se introdujo en placas (2 mM en DMSO al 75%/H₂O al 25%) con un robot de distribución de muestras Pieso (PSDR™) a 8 nl por pocillo.
2. El compuesto se centrifugó brevemente a aproximadamente 1000 rpm para llevar el compuesto al fondo del pocillo.
3. Se introdujo en las placas PVP 10K (excipiente, al 0,2% en DMSO al 75%/H₂O al 25%) con un PSDR™ a 100 nl por pocillo.

4. El compuesto y PVP 10K se centrifugaron brevemente a aproximadamente 1000 rpm para asegurar una mezcla adecuada del compuesto y del excipiente.

5. Se inició el secado de las placas con un vacío casero durante al menos 3 horas.

5 6. Las placas se trasladaron a un aparato de vacío elevado (50 millitorr) y se continuó con el proceso de secado durante al menos 15 horas.

Se empleó el siguiente protocolo de ensayo para una isozima CYP-450 deseada (CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 o CYP2D6).

Protocolo de ensayo:

Todos los siguientes reactivos se añadieron utilizando un dispensador de reactivos Flying (FRD™).

10 1. Se añadieron 800 nl de dH₂O a los pocillos de control de actividad al 100%, de compuesto y de control de fondo.

2. Se añadieron 800 nl del fármaco control apropiado (3A4:clotrimazol, 2C9:miconazol, 1A2:ticlopidina, 2C19:lansoprazol, o 2D6:propranolol; 10 uM final disuelto en dH₂O) a los pocillos de control de fármaco.

3. Se añadieron 200 nl de tampón fosfato K⁺ 500 mM (pH 8,4) a los pocillos de control de actividad al 100%, del control de fármaco y del compuesto.

15 4. Se añadieron 600 nl de baculosomas de insecto control (PanVera P2315) en tampón fosfato K⁺ 500 mM (pH 8,4) a los pocillos de control de fondo. El cálculo para este reactivo se basó en la concentración de proteínas de los pocillos de control de actividad al 100%.

5. La placa se barrió para la fluorescencia del compuesto utilizando un lector de placas de fluorescencia NanoPlate™ (NPR™).

20 6. Se añadieron 200 nl de NADP⁺ (Sigma, 100 μM final) y sustrato en tampón fosfato K⁺ 100 mM (tampón fosfato K⁺ 50 mM para 2C9 y 2C19) a todos los pocillos. Se añadió el sustrato fluorogénico (3A4: rojo Vivid™ 3A4 5 μM; 2C19: verde Vivid™ 2C9 1 μM; 1A2: azul Vivid™ 1A2 2 μM; 2C19: azul Vivid™ 2C19 10 μM; y 2D6: azul Vivid™ 2D6 10 μM) a una concentración final que se corresponde con la K_m del sustrato para su isozima CYP450 pertinente.

25 7. Se añadieron 400 nl de la isozima CYP450 deseada y tampón de reciclaje (glucosa-6-fosfato 3,3 mM, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 0,4 unidades/ml, MgCl₂ 100 mM, y antiespumante 289 al 0,00025%; reactivos obtenidos en Sigma) en tampón fosfato K⁺ 100 mM (tampón fosfato K⁺ 50 mM para 2C9 y 2C19) a los pocillos de control de actividad al 100%, de control de fármaco y de compuesto. Se añadió la isozima deseada para obtener las siguientes concentraciones finales de las isozimas deseadas: CYP3A4 5 mM, CYP2C9 10 mM, CYP1A2 5 nM, CYP2C19 5 nM, o CYP2D6 20 nM.

30 8. La placa se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente.

9. La placa se barrió para la fluorescencia en disolución utilizando un lector de placas de fluorescencia NanoPlate™ (NPR™).

10. Los datos de NPR™ se convirtieron en un formato compatible con la importación a un visualizador de datos y se completó el análisis de los datos adquiridos.

35 Los compuestos de la presente invención muestran una actividad baja deseable frente a una o más de las isozimas CYP450.

La actividad de los compuestos seleccionados de la presente invención contra el canal NaV1.8 se muestra a continuación en la tabla 4. En la tabla 4, los símbolos tienen el siguiente significado: “+++” significa < 1 μM; “++” significa entre 1 μM y 5 μM; y “+” significa > 5 μM.

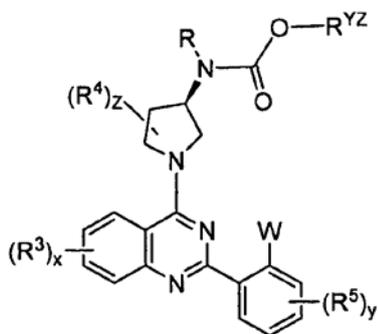
40

Tabla 4

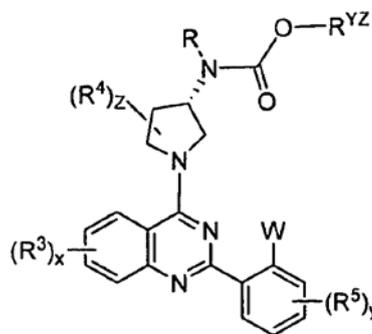
Compuesto nº	IC50 μ M
1	++
2	+++
3	+++
4	+
5	+++
6	+
7	++
8	+++
9	+++
10	++
11	+++
12	+++
13	+++
14	++
15	++
16	++
17	+++
18	+++

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula **IA** o fórmula **IB**:



IA



IB

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en las que:

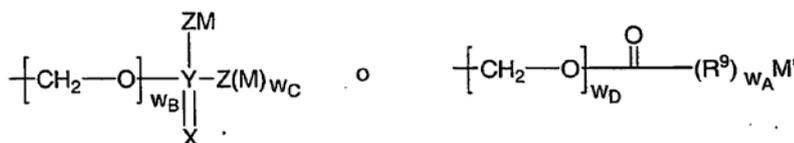
z es 0-3;

5 R^{YZ} es un grupo alifático C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con w_4 apariciones independientes de $-R^{14}$, en el que w_4 es 0-3;

en el que hasta dos unidades metileno en R^{YZ} están opcionalmente reemplazadas por $-NR-$, $-O-$, $-COO-$, $-OCO-$, $-NRCO-$, $-CONR-$, $-SO_2NR-$, o $-NRSO_2-$;

x e y son cada uno independientemente 0-4;

10 W es halógeno, $-OR^{XY}$, $-CHF_2-$, o $-CF_3$;



R^{XY} es hidrógeno o un grupo seleccionado de:

en las que:

cada uno de W_A , W_B , W_C , y W_D es independientemente 0 ó 1;

15 cada M se selecciona independientemente de hidrógeno, Li, Na, K, Mg, Ca, Ba, $-N(R^7)_4$, -alquilo- C_1-C_{12} -, -alqueno- C_2-C_{12} -, o $-R^6$; en el que 1 a 4 radicales $-CH_2$ del grupo alquilo o alqueno, distintos del $-CH_2$ que está unido a Z, están opcionalmente reemplazados por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O)₂, o N(R⁷); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alqueno o R^6 está opcionalmente reemplazado por un sustituyente seleccionado de oxo, $-OR^7$, $-R^7$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)_3$, $-R^7OH$, $-CN$, $-CO_2 R^7$, $-C(O)-N(R^7)_2$, $-S(O)_2-N(R^7)_2$, $-N(R^7)-C(O)-R^7$, $-C(O)R^7$, $-S(O)_n-R^7$, $-OCF_3$, $-S(O)_n-R^6$, $-N(R^7)-S(O)_2(R^7)$, halógeno, $-CF_3$, o $-NO_2$;

20 n es 0-2;

25 M' es H, -alquilo- C_1-C_{12} -, -alqueno- C_2-C_{12} -, o $-R^6$; en el que 1 a 4 radicales $-CH_2$ del grupo alquilo o alqueno están opcionalmente reemplazados por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O)₂, o N(R⁷); y en el que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alqueno o R^6 está opcionalmente reemplazado por un sustituyente seleccionado de oxo, $-OR^7$, $-R^7$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)_3$, $-R^7OH$, $-CN$, $-CO_2 R^7$, $-C(O)-N(R^7)_2$, $-S(O)_2-N(R^7)_2$, $-N(R^7)-C(O)-R^7$, $-C(O)R^7$, $-S(O)_n-R^7$, $-OCF_3$, $-S(O)_n-R^6$, $-N(R^7)-S(O)_2(R^7)$, halógeno, $-CF_3$, o $-NO_2$;

Z es $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $N(R^7)_2$; o,

cuando M está ausente, entonces Z es hidrógeno, =O, o =S;

Y es P o S, en el que cuando Y es S, entonces Z no es S;

X es O o S;

5 cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno, o un grupo alifático C₁-C₄, opcionalmente sustituido con hasta dos Q₁; cada Q₁ se selecciona independientemente de un sistema de anillos carbocíclicos insaturados, parcialmente saturados o saturados de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico insaturado, parcialmente saturado o saturado de 5-7 miembros que contiene uno o más heteroátomos o grupos heteroátomo seleccionados de O, N, NH, S, SO, o SO₂; en el que Q₁ está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de oxo, -OH, -O(grupo alifático C₁-C₄), -grupo alifático C₁-C₄, -NH₂, -NH(grupo alifático C₁-C₄), -N(grupo alifático C₁-C₄)₂, -N(grupo alifático C₁-C₄)-C(O)-(grupo alifático C₁-C₄), -(grupo alifático C₁-C₄)-OH, -CN, -CO₂H, -CO₂(grupo alifático C₁-C₄), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(grupo alifático C₁-C₄), -C(O)-N(grupo alifático C₁-C₄)₂, halógeno, o -CF₃;

10 R⁶ es un sistema de anillos heterocíclicos o carbocíclicos insaturados, parcialmente saturados o saturados de 5-6 miembros, o un sistema de anillos bicíclico insaturado, parcialmente saturado o saturado de 8-10 miembros; en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos heterocíclicos contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, S, S(O)_n, o N(R⁷); y en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos contiene opcionalmente 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, -alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, o -O-C(O)-alquilo C₁-C₄;

15 R⁹ es C(R⁷)₂, O, o N(R⁷);

20 cada aparición de R¹⁴, R³, R⁴, y R⁵ es independientemente Q-R^X; en el que Q es un enlace o es una cadena alquilideno C₁-C₆ en el que hasta dos unidades metileno no adyacentes de Q están reemplazadas opcional e independientemente por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)-, o -POR-; y cada aparición de R^X se selecciona independientemente de -R', halógeno, =NR', -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, o -OPO(R')₂; y

25 cada aparición de R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁-C₆ que tiene hasta tres sustituyentes; y cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C₁-C₆, un anillo monocíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un sistema de anillos bicíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 8-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que R' tiene hasta cuatro sustituyentes; o R y R', dos apariciones de R, o dos apariciones de R', se toman conjuntamente con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico totalmente insaturado, parcialmente insaturado o saturado de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

éster fenilmetílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

35 monohidrocloreuro del éster fenilmetílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

éster 1,1-dimetiletílico del ácido [(3S)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

éster 1,1-dimetiletílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

éster 1,1-dimetiletílico del ácido [(3R)-1-[6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

40 éster 1,1-dimetiletílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

(sal) trifluoroacetato del éster 3-piridinilmetílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

(sal) trifluoroacetato del éster 4-piridinilmetílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

45 (sal) trifluoroacetato del éster 1,3-benzodioxol-4-ilmetílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico;

(sal) trifluoroacetato del éster (tetrahydro-2H-piran-2-il)metílico del ácido [(3R)-1-[6-fluoro-2-(2-hidroxifenil)-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico; y

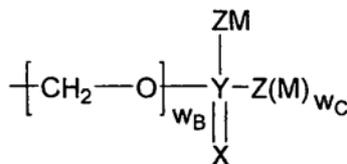
éster (tetrahidro-2H-piran-2-il)metílico del ácido [(3R)-1-[2-(2-hidroxifenil)-7-metil-4-quinazolinil]-3-pirrolidinil]carbámico.

2.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que R es hidrógeno.

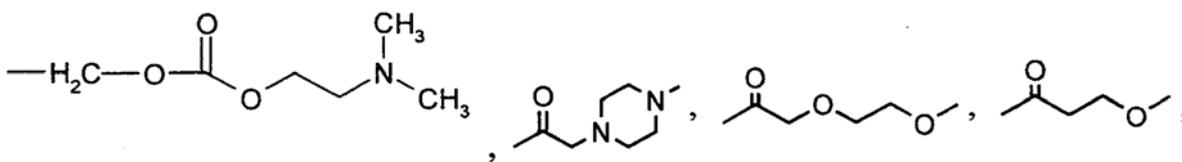
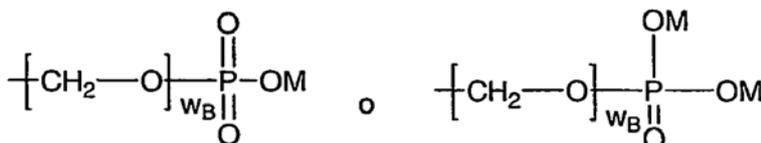
3.- El compuesto según las reivindicaciones 1-2, en el que R' es hidrógeno.

5 4.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que W es OH.

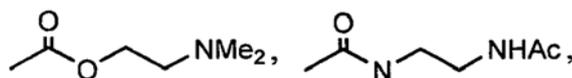
5.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R^{XY} es:



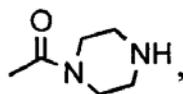
6.- El compuesto según la reivindicación 5, en el que R^{XY} se selecciona de:



-(L)-lisina, -PO₃Na₂,

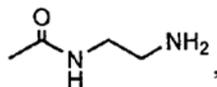


10 -(L)-tirosina,



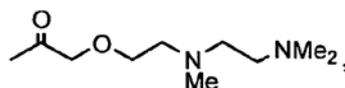
PO₃Mg,

-PO₃(NH₄)₂, -CH₂-OPO₃Na₂,



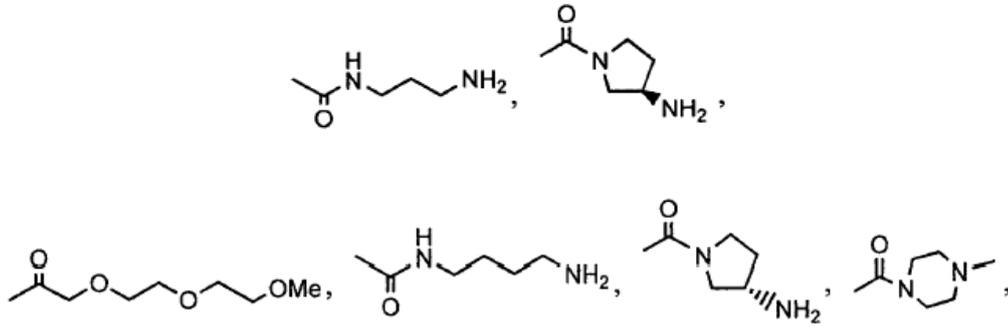
-(L)-serina,

-SO₃Na₂,

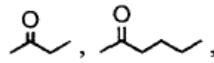


15 -SO₃Mg, -SO₃(NH₄)₂,

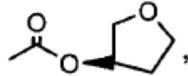
-CH₂-OSO₃Na₂, -CH₂-OSO₃(NH₄)₂,



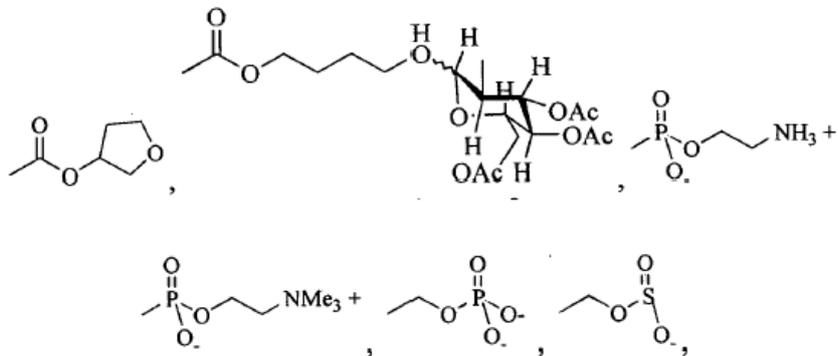
acetilo,



-(L)-valina, -ácido (L)-glutámico, -ácido (L)-aspártico, -ácido (L)- γ -t-butilaspartico,

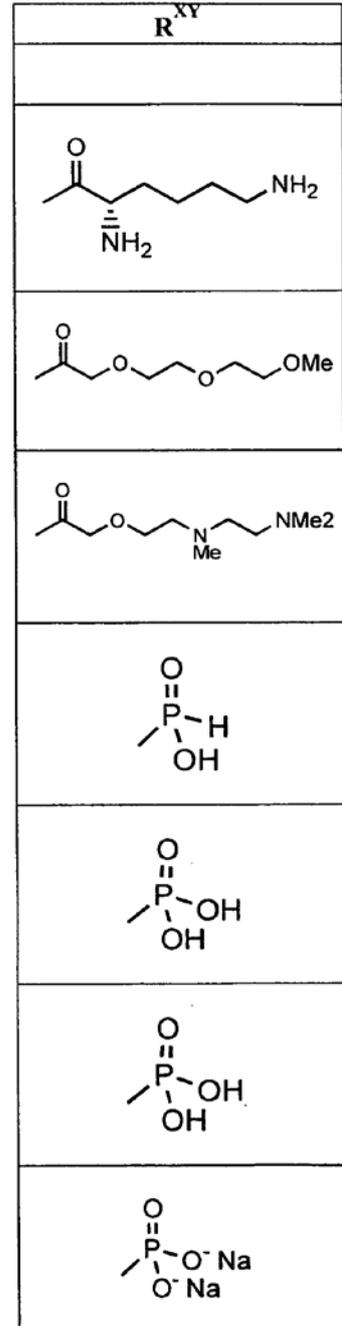
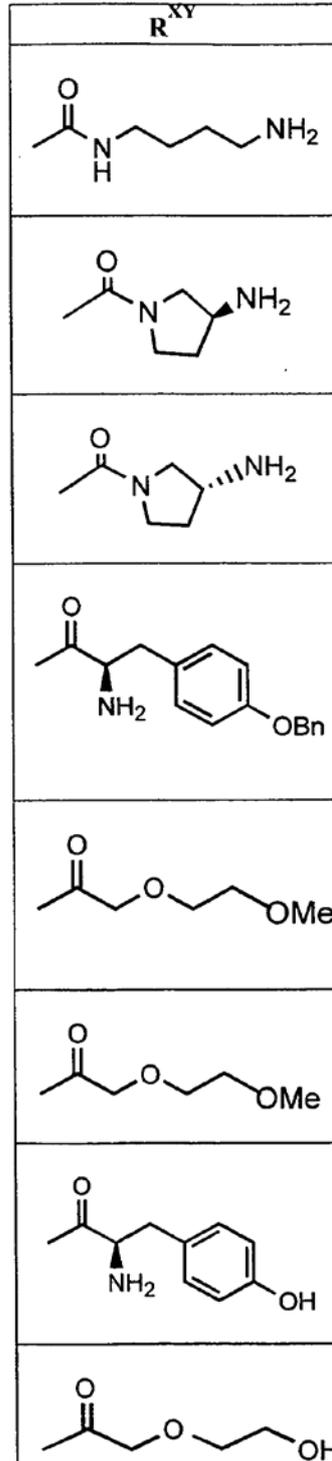
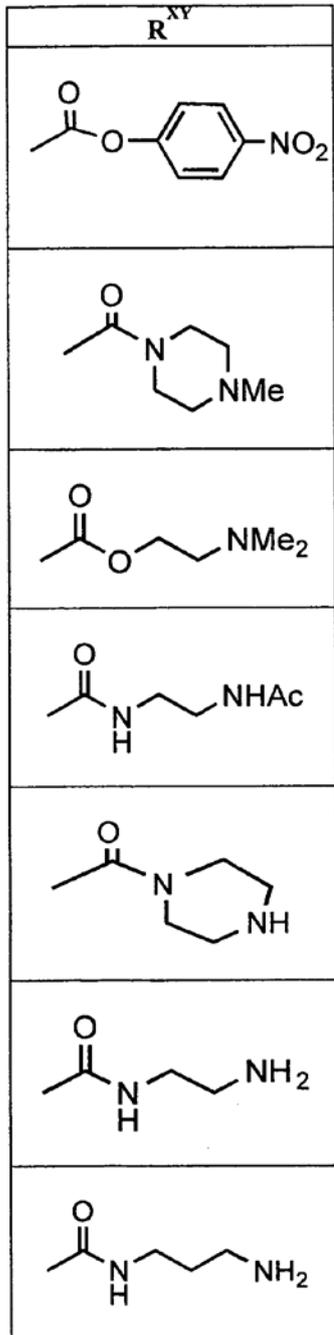


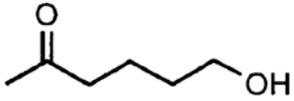
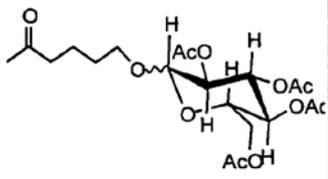
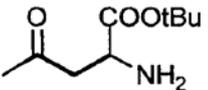
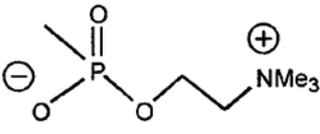
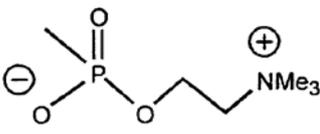
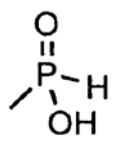
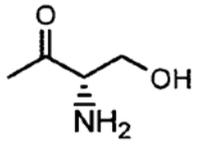
-(L)-3-piridilalanina, -(L)-histidina, -CHO,



PO_3K_2 , PO_3Ca , PO_3 -espermina, PO_3 -(espermidina) $_2$ o PO_3 -(meglamina) $_2$.

5 7.- El compuesto según la reivindicación 5, en el que R^{XY} se selecciona de:

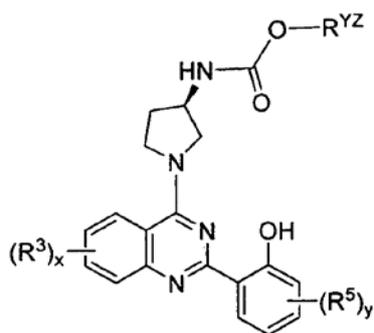


R^{XY}	R^{XY}
	PO_3K_2
	PO_3Ca
$-SO_3H$	PO_3Mg
$-SO_3H$	
	
	
	
	

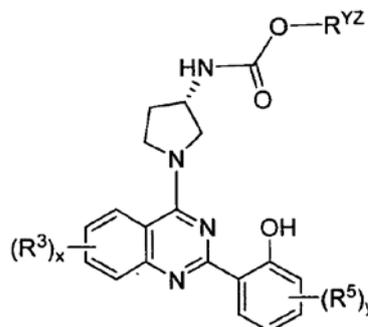
8.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que x es 0-2, en particular x es 1.

9.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que y es 1, y R^5 es halógeno.

10.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **IIA** o **IIB**:



IIA

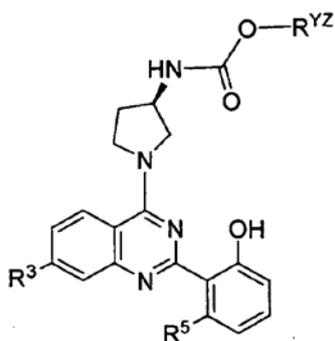


IIB

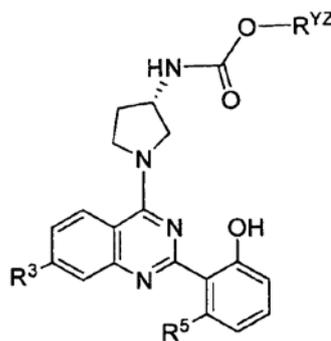
11.- El compuesto según la reivindicación 10, en el que en dicho compuesto de fórmula **IIA**, R^{YZ} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, o -CH₂C(CH₃)₃.

12.- El compuesto según la reivindicación 10, en el que en dicho compuesto de fórmula **IIB**, R^{YZ} es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, o -CH₂C(CH₃)₃.

5 13.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que dicho compuesto tiene la fórmula **IIIA** o **IIIB**:



IIIA



IIIB.

14.- El compuesto según la reivindicación 13, en el que R³ es metilo, etilo, propilo, o butilo.

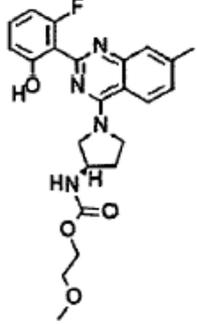
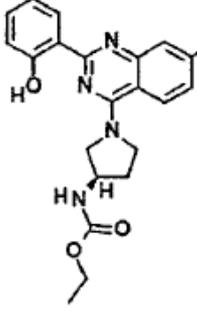
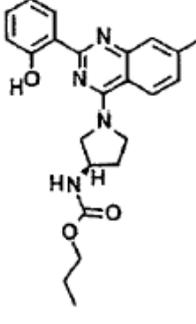
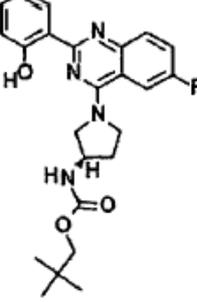
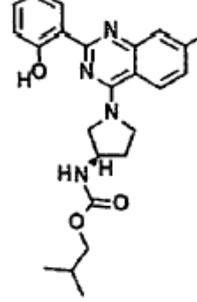
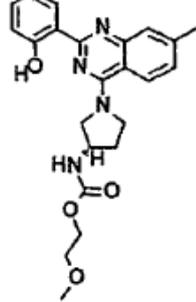
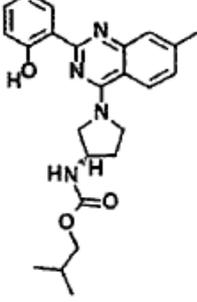
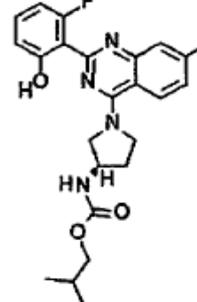
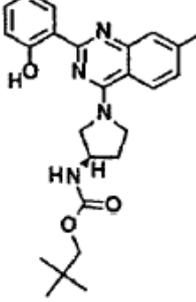
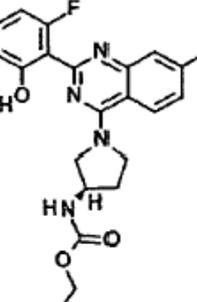
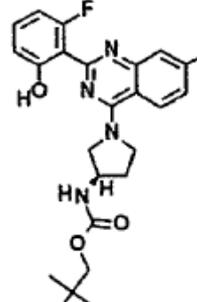
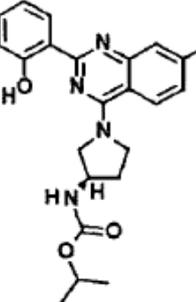
15.- El compuesto según la reivindicación 13, en el que R⁵ es hidrógeno o halógeno.

16.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en el que R^{YZ} es alquilo C₁-C₆.

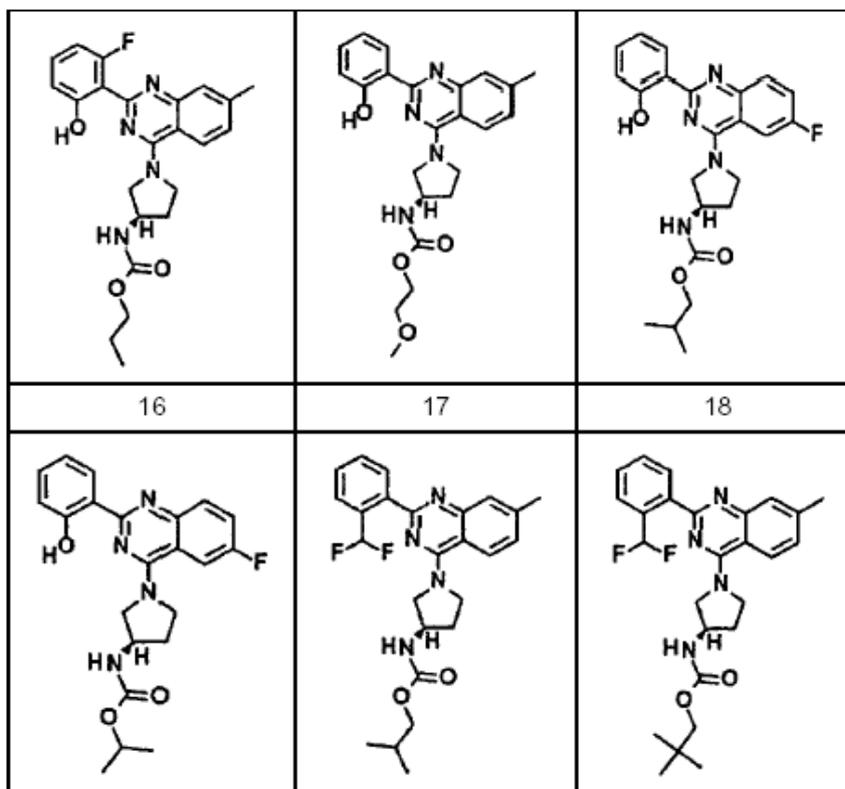
10 17.- El compuesto según la reivindicación 16, en el que R^{YZ} se selecciona de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, o -CH₂C(CH₃)₃.

18.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que dicho compuesto se selecciona de la siguiente tabla 2:

Tabla 2

1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		
13	14	15

(cont.)



19.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

20.- El compuesto de las reivindicaciones 1-18 o la composición de la reivindicación 19, para su uso para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, trastorno o afección seleccionado de dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o trastornos epilépticos, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor grave o intratable, dolor nociceptivo, dolor intercurrente, dolor postquirúrgico, o dolor del cáncer; dolor de cáncer de fémur; dolor de huesos crónico no maligno; artritis reumatoide; osteoartritis; estenosis espinal; dolor lumbar neuropático; síndrome del dolor miofascial; fibromialgia; dolor de la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, incluyendo dolor abdominal, pancreático, dolor del síndrome del intestino irritable; dolor de cabeza crónico; migraña; cefalea tensional, incluyendo cefaleas en racimo; dolor neuropático crónico, incluyendo neuralgia postherpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada al VIH; neuralgia del trigémino; neuropatía de Charcot-Marie-Tooth; neuropatías sensoriales hereditarias; lesiones en nervios periféricos; neuromas dolorosos; descargas ectópicas proximales y distales; radiculopatía; dolor neuropático inducido por quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor postmastectomía; dolor central; dolor por lesiones en la médula espinal; dolor postictus; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor fantasma; dolor intratable; dolor agudo; dolor agudo postoperatorio; dolor musculoesquelético agudo; dolor de articulaciones; dolor lumbar mecánico; dolor de cuello; tendinitis; dolor por lesiones/ejercicio; dolor visceral agudo, incluyendo dolor abdominal; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias, etc.; dolor de pecho, incluyendo dolor cardíaco; dolor pélvico; dolor de cólico renal; dolor obstétrico agudo, incluyendo dolor de parto; dolor por cesárea; dolor agudo inflamatorio, por quemaduras y traumatismos; dolor intermitente agudo, incluyendo endometriosis; dolor agudo por herpes zoster; anemia de células falciformes; pancreatitis aguda; dolor intercurrente; dolor orofacial, incluyendo dolor de sinusitis, dolor dental; dolor de esclerosis múltiple (MS); dolor en la depresión; dolor de lepra; dolor de la enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor de Guillain-Barre; síndrome de movimientos involuntarios de piernas y dedos asociado a dolor; síndrome de Haglund; dolor de eritromelalgia; dolor de enfermedad de Fabry; enfermedad de vejiga y urogenital, incluyendo incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva; síndrome de vejiga dolorosa; cistitis intersticial (IC); o prostatitis.