

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 967**

51 Int. Cl.:
C07D 239/91 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03737316 .4**
96 Fecha de presentación: **05.02.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1472234**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2004**

54 Título: **Derivados de la quinazolinona y su uso como agonistas de CB**

30 Prioridad:
06.02.2002 GB 0202755
10.06.2002 GB 0213285
16.09.2002 GB 0221460
16.09.2002 GB 0221459

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.07.2012

73 Titular/es:
NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:
BRAIN, Christopher T.;
DZIADULEWICZ, Edward K. y
HART, Terance W.

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 384 967 T3

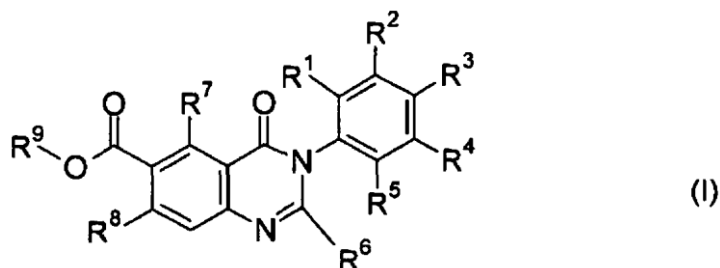
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivados de la quinazolinona y su uso como agonistas de CB

La presente invención se relaciona con novedosos derivados de la quinazolinona, con los procesos para su producción, su uso como productos farmacéuticos y con las composiciones farmacéuticas que los comprenden.

5 Más particularmente la presente invención proporciona en un primer aspecto, un compuesto de fórmula I



en donde

R¹ es -S(=O)₂-N(H)-CH₃;

10 R², R³, R⁴ y R⁵ independientemente son hidrógeno; halógeno; alquilo C₁-C₄; alqueno C₂-C₄; cicloalquilo C₃-C₇; cicloalquilo C₃-C₇ alquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄ alquilo C₁-C₄; alquilo C₁-C₄ carboxi; hidroxialcoxi C₁-C₄ alquilo C₁-C₄; hidroxil; hidroxil alquilo C₁-C₄; fenilalquilo C₁-C₄ el cual es opcionalmente sustituido por un hidroxil, alcoxi C₁-C₄, carboxi, alcoxi C₁-C₄ carbonilalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ carbonil, ciano; -SO₂R¹⁰; ciano; -SO₂N (R¹⁰)R¹¹; -S-R¹⁰ o -SOR¹⁰; o R¹ y R² o R² y R³ indican, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, un grupo carboxílico aromático o alifático que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo o un grupo heterocíclico aromático o alifático que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo del cual uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R⁶ es -CH₂-O-C(O)-N(R¹²)R¹³, -CH₂-X-C(O)-R¹⁴, alquilo C₁-C₄ o hidroxialquilo C₁-C₄;

R⁷, R⁸ y R⁹ independientemente son alquilo C₁-C₄;

20 R¹⁰ y R¹¹ independientemente son hidrógeno, alquilo C₁-C₄; alqueno C₂-C₄; cicloalquilo C₃-C₇; cicloalquilo C₃-C₇ alquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄ alquilo C₁-C₄; alquilo C₁-C₄ carboxi; hidroxialcoxi C₁-C₄ alquilo C₁-C₄; hidroxil; hidroxialquilo C₁-C₄; fenilalquilo C₁-C₄ el cual es opcionalmente sustituido por un hidroxil, alcoxi C₁-C₄, carboxi, alcoxi C₁-C₄ carbonilalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ carbonil, ciano; o R¹⁰ y R¹¹ forman juntos un grupo heterocíclico alifático que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

25 R¹² y R¹³ independientemente son hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ alquilo C₁-C₄, hidroxialcoxi C₁-C₄ alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, dihidroxil alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ carbonilalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ carbonil, ciano, -SO₂R¹⁰, -SO₂N (R¹⁰)R¹¹, -S-R¹⁰, -SOR¹⁰, -alquilenilo C₁-C₄-SO₂R¹⁰, -alquilenilo C₁-C₄-SOR¹⁰, -alquilenilo C₁-C₄-NH-SO₂R¹⁰, -alquilenilo C₁-C₄-CON(R¹⁰)R¹¹, -CON(R¹⁰)R¹¹, -alquilenilo C₁-C₄-C(O)OR¹⁰, fluoroalquilo, o R¹² y R¹³ forman un grupo heterocíclico alifático sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo;

35 R¹⁴ es NH, alquilo C₁-C₄-NH-, alqueno C₂-C₄-NH-, cicloalquilo C₃-C₇-NH-, cicloalquilo C₃-C₇ alquilo C₁-C₄-NH-, alcoxi C₁-C₄ alquilo C₁-C₄-NH-, hidroxialcoxi C₁-C₄ alquilo C₁-C₄-NH-, hidroxialquilo C₁-C₄-NH-, dihidroxialquilo C₁-C₄-NH-, alcoxi C₁-C₄ carbonilalquilo C₁-C₄-NH-, alcoxi C₁-C₄ carbonil-NH-, -NH alquilenilo C₁-C₄-CN, -NH-SO₂R¹⁰, -NH-SO₂N(R¹⁰)R¹¹, -NH-alquilenilo C₁-C₄-S-R¹⁰, -NH-SOR¹⁰, -NH-alquilenilo C₁-C₄-SO₂R¹⁰, -NH-alquilenilo C₁-C₄-SOR¹⁰, -NH-alquilenilo C₁-C₄-NH-SO₂R¹⁰, -NH-alquilenilo C₁-C₄-CON(R¹⁰)R¹¹, -NH-CON(R¹⁰)R¹⁰, -NH-alquilenilo C₁-C₄-C(O)OR¹⁰, -NH fluoroalquilo, o un grupo heterocíclico alifático sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo;

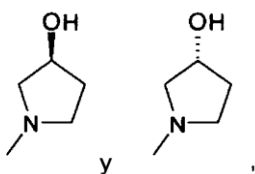
X es O o CH₂;

en la forma de base libre o de sal de adición de ácido.

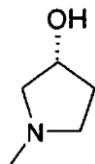
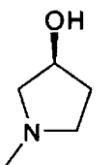
Los compuestos de la invención existen en forma libre o de sal, por ejemplo en forma de sal de adición de ácido. Se debe entender que la invención incluye los compuestos de fórmula I, en forma libre así como en forma de adición de ácido, por ejemplo como sal trifluoroacetato o clorhidrato. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables apropiadas para uso farmacéutico de acuerdo con la invención incluyen en particular la sal clorhidrato.

- 5 En la fórmula I, los siguientes residuos se prefieren independientemente, de manera colectiva o en cualquier combinación o subcombinación:
- (a) R^2 es hidrógeno, cloro, metil, tri-fluorometil, o forma con R^1 un anillo $-NH-CH_2-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$ o con R^3 un anillo $-CH=CH-CH=CH-$. Más preferiblemente R^2 es hidrógeno;
- 10 (b) R^3 es hidrógeno, flúor, metil, o forma con R^2 un anillo $-CH=CH-CH=CH-$. Más preferiblemente R^3 es hidrógeno y cloro;
- (c) R^4 es hidrógeno, cloro, más preferiblemente hidrógeno;
- (d) R^5 es hidrógeno, cloro, más preferiblemente hidrógeno;
- (e) R^6 es metil, hidroximetil, $-CH_2-O-C(O)-N(R^{12})R^{13}$ y $-CH_2X-C(O)-R^{14}$;
- (f) R^7 y R^8 son metil;
- 15 (g) R^9 es etil o propil, más preferiblemente etil;
- (h) R^{10} es 1-pirrolidinil, $-CH_2COOH$, metil, hidrógeno, más preferiblemente metil;
- (i) R^{11} es metil, hidrógeno, más preferiblemente hidrógeno;
- (j) R^{12} es metil, etil, propil, 2-hidroxietil, 3-hidroxipropil, 2,3 dihidroxipropil, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietil, ciano, $-CH_2CH_2-SO_2CH_3$, $-CH_2CH_2-S-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-SO_2CH_3$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2CONH_2$, 2,2,2-trifluoro- etil, o forma
 20 con R^{13} un anillo $-CH_2-CH_2-CHOH-CH_2-CH_2-$. Más preferiblemente R^{12} es etil y 2-hidroxietil;
- (k) R^{13} es hidrógeno o forma con R^{12} un anillo $-CH_2CH_2-CHOH-CH_2-CH_2-$;
- (l) R^{14} es $-NH-CH_3$, $-NH-CH_2CH_3$, $-NH-CH_2CH_2CH_3$, 2-hidroxietil-NH-, 3-hidroxipropil-NH-, 2,3 dihidroxipropil- NH-, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietil-NH-, $-NH-CH_2CN$, $-NH-CH_2CH_2-SO_2CH_3$, $-NH-CH_2CH_2-S-CH_3$, $-NHCH_2CH_2-NH-SO_2CH_3$, $-NH-CH_2C(O)OCH_3$, $-NH-CH_2CONH_2$, 2,2,2-NH-trifluoro-etil,

25



más preferiblemente

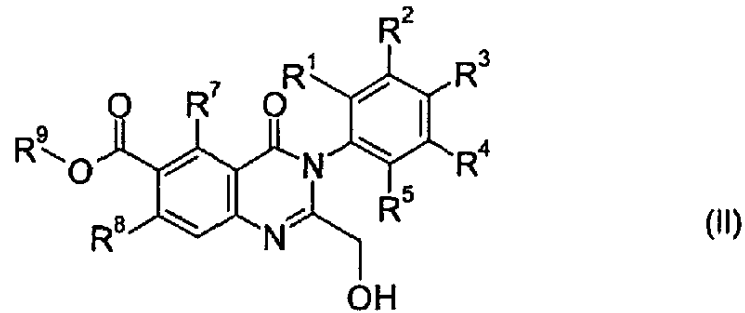


y 2-hidroxietil-NH-;

(o) X es O.

La presente invención también proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido de estos, que comprende

- 5 (i) para la producción de un compuesto de fórmula I, en donde R^6 es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}$ y R^{13} es hidrógeno, la etapa de reacción de un compuesto de fórmula II



en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8,$ y R^9 son como se definen anteriormente;

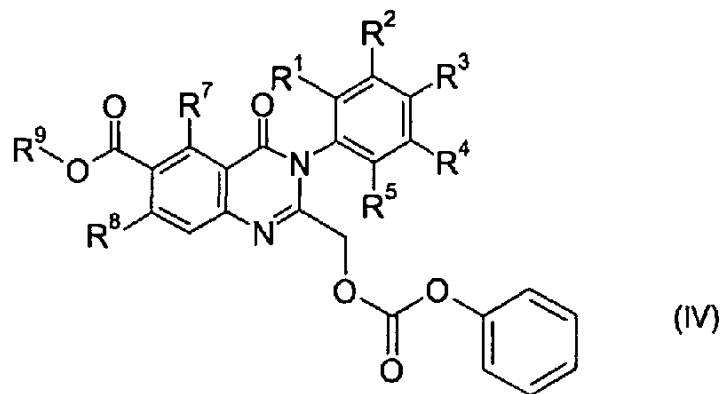
con un compuesto de fórmula III



10

en donde R^{12} es como se define anteriormente; o

(ii) alternativamente a (i), para la producción de un compuesto de fórmula I, en donde R^6 es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}$ y R^{13} es hidrógeno, la etapa de reacción de un compuesto de fórmula IV



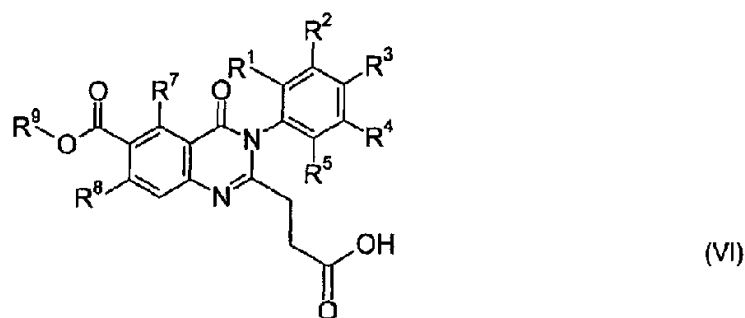
15 en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8,$ y R^9 son como se definen anteriormente;

con un compuesto de fórmula V



en donde R^{12} es como se define anteriormente; o

(iii) para la producción de un compuesto de fórmula I, en donde $R^6 = -CH_2-X-C(OYR''$ y $X = CH_2$, la etapa de reacción de un compuesto de fórmula VI



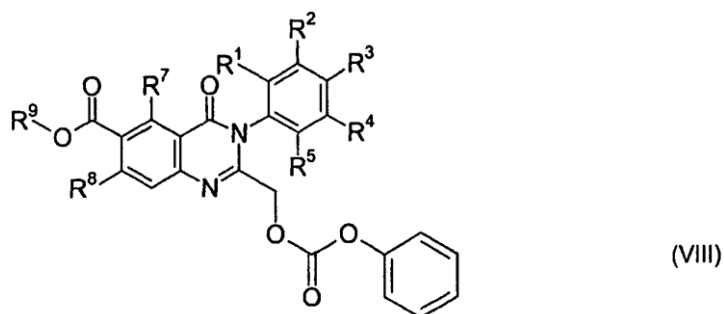
en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8$, y R^9 son como se definen anteriormente;

5 con un compuesto de fórmula VII



en donde R^{14} es como se define anteriormente; o

(iv) para la producción de un compuesto de fórmula I en donde $R^6 = -CH_2-X-C(O)-R^{14}$ y $X = O$, la reacción de un compuesto de fórmula VIII

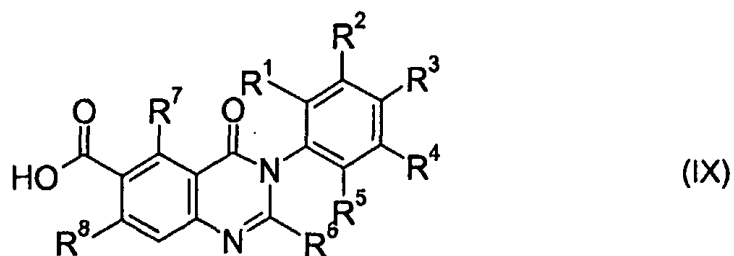


10

en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8$, y R^9 son como se definen anteriormente;

con un compuesto de fórmula VII; o

(v) para la producción de un compuesto de fórmula I, en donde R^6 es un alquilo C_1-C_4 o hidroxialquilo C_1-C_4 , la etapa de reacción de un compuesto de fórmula IX



15

en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7$ y R^8 son como se definen anteriormente y R^6 es un alquilo C_1-C_4 o hidroxialquilo C_1-C_4 ;

con un compuesto de fórmula X



en donde R^9 es como se define anteriormente y Y es un grupo saliente, por ejemplo halógeno, por ejemplo Br;

y la recuperación del compuesto obtenido de esta manera de fórmula I, en forma de base libre o en forma de adición de ácido.

5 El proceso (i), se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo como se describe en el ejemplo 1. Se prefiere este proceso (i), en los casos donde el isocianato particular es comercialmente disponible o se prepara fácilmente. Los procesos (ii), (iii), (iv) y (v) se pueden llevar a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo como se describe en los ejemplos relevantes.

El tratamiento final de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos obtenidos de esta manera se pueden llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

10 Las sales de adición de ácido, se pueden producir a partir de las bases libres de una manera conocida, y viceversa.

Los compuestos iniciales de fórmulas II, III y V son conocidos o se pueden producir de manera análoga a los procedimientos conocidos, por ejemplo como se describe en el ejemplo 1. Los compuestos de fórmula IV, se pueden producir mediante la reacción de un compuesto de fórmula II con, por ejemplo fenil clorofornato.

15 Los compuestos iniciales de fórmulas VI, VII, VIII, IX y X son conocidos o se pueden producir de manera análoga a los procedimientos conocidos, por ejemplo como se describe en los ejemplos relevantes.

Los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a partir de ahora denominados como agentes de la invención, muestran valiosas propiedades farmacológicas cuando se prueban in vitro y en animales, y por lo tanto son útiles como productos farmacéuticos.

20 En particular, los agentes de la invención muestran actividad de enlace del receptor cannabinoide (CB). Más particularmente los agentes de la invención son activos en el receptor CB1 y CB2 humano. La interacción del receptor cannabinoide de los agentes de la invención, se puede demostrar por su capacidad para desplazar por ejemplo [3 H]CP55940 a partir de los receptores cannabinoide humanos expresados en, por ejemplo las membranas HEK293 o CHOK1, por ejemplo como se demuestra de acuerdo con los siguientes métodos de prueba.

Prueba I: ensayo de enlace del receptor CB1

25 La mezcla de ensayo comprende 75 μ L de suspensión de membranas [membranas a partir de las células HEK293 transfectadas con receptores CB1 humanos de Receptor Biology, Beltsville, MD.; 133 μ g/mL en solución reguladora de ensayo (Tris-HCl 50 mM, EDTA 2.5 mM, MgCl₂ 5 mM, 5 mg/mL de BSA, pH 7.4), aprox, 10 μ g/pozo], 25 μ L de cuentas WGA-YS [cuentas de silicato de itrio recubiertas con aglutinina de germen de trigo, Amersham (40 mg/mL, 1 mg/pozo)], 50 μ L del compuesto de prueba en 4% de DMSO y 50 μ L del radioligando {[3 H]CP55940 (180 Ci/mmol), New England Nuclear; concentración final 0.125 nM, en solución reguladora de ensayo}. Todos los componentes se mezclan, se agitan a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se cuentan en un Topcount. El enlace no-saturable se mide en la presencia de 10 μ M de (R)-(+)-[2,3-dihidro-5-metil-3-[(4-morfolinil)metil]pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-il](1-naftalenil)metanona (WIN55,212-2, Tocris).

35 Los valores K_i para el ensayo de enlace del receptor CB1 está en el rango de 1 nM a 100 μ M, preferencialmente de 4 nM a 1 μ M o los agentes de la invención. Los valores IC_{50} se calculan en ORIGIN utilizando un ajuste logístico. Los valores K_i se calculan a partir de los valores IC_{50} utilizando la ecuación de Cheng-Prussoff ($K_i = IC_{50}/(1 + ([L]/K_d))$) cuando [L] es la concentración del ligando.

Prueba II: ensayo de enlace del receptor CB2

40 La mezcla de ensayo comprende 75 μ L de la suspensión de membranas [membranas de células CHOK1 transfectadas con receptores CB2 humanos de Receptor Biology, Beltsville, MD.; 133 μ g/mL en solución reguladora de ensayo (Tris-HCl 50 mM, EDTA 2.5 mM, MgCl₂ 5 mM, 5 mg/mL de BSA, pH7.4), aprox, 10 μ g/pozo], 25 μ L de cuentas WGA-YS [cuentas de silicato de itrio recubiertas con aglutinina de germen de trigo, Amersham (40 mg/mL, 1 mg/pozo)], 50 μ L del compuesto de prueba en 4% de DMSO y 50 μ L del radioligando {[3 H]CP55940 (180 Ci/mmol), New England Nuclear; concentración final 0.125 nM, en solución reguladora de ensayo}. Todos los componentes se mezclan, se agitan a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se cuentan en un Topcount. El enlace no-saturable se mide en la presencia de 10 μ M de (R)-(+)-[2,3-dihidro-5-metil-3-[(4-morfolinil)metil]pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-il](1-naftalenil)metanona (WIN55,212-2, Tocris).

Los valores K_4 para el ensayo de enlace del receptor CB2, también están en el rango de 1 nM a 100 μ M, preferencialmente de 4 nM a 1 μ M para los agentes de la invención. Los valores IC_{50} se calculan en ORIGIN

utilizando un ajuste logístico. Los valores K_i se calculan a partir de los valores IC_{50} , utilizando la ecuación de Cheng-Prussoff ($K_i = IC_{50}/(1 + ([L]/K_d))$), dónde [L] es la concentración del ligando.

Por lo tanto, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de condiciones de enfermedad, en las cuales la activación del receptor cannabinoide juega un papel o se implica, por ejemplo en dolor crónico, especialmente inflamatorio, por ejemplo dolor inflamatorio crónico, enfermedades inflamatorias por ejemplo enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, por ejemplo Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (COPD), o en asma, rinitis, enfermedad inflamatoria intestinal, cistitis, por ejemplo cistitis intersticial, pancreatitis, uveítis, trastornos inflamatorios de la piel y artritis reumatoide.

La actividad, específicamente como, agentes analgésicos, se puede confirmar de acuerdo con métodos estándar de prueba, por ejemplo como se describe en la siguiente prueba.

Prueba III: Modelo de dolor neuropático

La hiperalgesia se examina en el modelo de dolor neuropático, inducido mediante la unión parcial del nervio ciático como se describe por Seltzer et al. (1990). En resumen, Ratas de la cepa Wistar (120-140 g) se anestesian, el nervio ciático izquierdo se expone en el nivel medio del muslo por medio de una pequeña incisión y 1/3 a 1/2 del espesor del nervio se liga fuertemente con una sutura de seda 7.0. La herida se cierra con una sola sutura del músculo y grapas de la piel y se espolvorea con polvo de antibiótico Aureomicina. Los animales se dejan recuperar y se utilizan 12-15 días después de la cirugía.

La hiperalgesia mecánica se evalúa midiendo los umbrales de retirada de la pata, con un aumento del estímulo de presión colocado en la superficie dorsal de la pata utilizando un analgesímetro (Ugo-Basile, Milan) con un límite de 250 g. Los umbrales de retirada se miden en ambas la pata ipsilateral (ligada) y la contralateral (sin ligar) antes de (predosis) y luego hasta 6 h después de la administración del fármaco o del vehículo. Los datos se expresan como umbral de retirada (g) y porcentaje de inversión de hiperalgesia calculados de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inversión} = \frac{\text{umbral ipsilateral postdosis} - \text{umbral ipsilateral predosis}}{\text{umbral contralateral postdosis} - \text{umbral contralateral predosis}} \times 100$$

La potencia se expresa como valor D_{50} , i.e. la dosis del compuesto necesaria para producir 50 % de inversión de hiperalgesia.

Para los agentes de la invención, los valores D_{50} están en el rango de 0.1 mg/kg a 100 mg/kg.

La actividad, específicamente como, agonistas de CB1 se puede confirmar de acuerdo con métodos estándar de prueba, por ejemplo como se describe en la siguiente prueba.

Prueba IV: ensayo funcional de CB1

La activación de la proteína G, se utiliza como una medida funcional de la asociación receptor-ligando para los receptores acoplados de la proteína G. El mecanismo básico detrás de la activación de la proteína G es el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) unida de la guanosina 5'-trifosfato (GTP). Utilizando una forma no-hidrolizable, radioactiva de GTP, tal como guanosina 5'-O-(3-[35 S]) tiofosfato ($[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$), La activación de la proteína G, se evalúa midiendo la acumulación de radioactividad de membrana-unida en respuesta a la activación del receptor.

La solución reguladora de ensayo comprende HEPES 25 mM (2.98 g/0.5 L), MgCl_2 anhidro 10 mM (476 mg/0.5 L), NaCl 100 mM (2.92 g/0.5 L) y 0.1% de Albúmina de Suero de Bovino (0.5 g/0.5 L). Para un experimento de placa de 96 pozos sencilla, todos los siguientes reactivos se preparan en solución reguladora de ensayo: 10 X GDP (Sal de sodio; Sigma, catálogo no. G-7127; 0.004 g/10 mL = 10 mM, diluida 1:20 para 500 μM); 10 X GTP γS (Sal de tetralitio ; Sigma, catálogo no. G-8634; stock 1 mM, diluida 1:10 para 100 μM); 10 X [^{35}S]-GTP γS (NEN Life Science, catálogo n°. NEG030H, 250 $\mu\text{Ci}/20 \mu\text{L}$; stock 10 μM , diluida 1:20,000 para 0.5 nM); membrana del receptor hCB1 (células HEK293; Receptor Biology Inc, catálogo n°. RBhCB1 382200), 10 μg por pozo (stock 9.23 mg/mL, concentración del receptor (B_{max}): 1.21 pmol/mg de proteína) = 103 μL de membrana suministrada con cannabinoide en 9497 μL de solución reguladora (el vial de la membrana se descongela, rápidamente se diluye con solución reguladora de ensayo y se mantiene en hielo); 5 X WGA PVT Cuentas de Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA) (Amersham International, catálogo n°. RPNQ001; 20 mg/mL) y 10 X Compuesto de prueba/control DMSO.

A continuación se pipetea en Packard PicoPlate - 96 placas (volúmenes/pozos) para proporcionar un volumen de ensayo total de 250 μL : 25 μL de 10 X (500 μM) de GDP o Solución reguladora (para enlace total); 25 μL de 10 X

5 Compuesto de prueba/control DMSO; 25 μ L de 10 X GTP γ S (para enlace no específico) o Solución reguladora; 25 μ L de 10 X [³⁵S]-GTP γ S; 100 μ L del receptor Cannabinoide Humano (10 mg por pozo); 50 μ L de (20 mg/mL) cuentas WGA PVT SPA (1 mg por pozo). La placa se sella con una cubierta topseal A y se somete a vórtex durante 2 minutos. La placa se incuba a temperatura ambiente durante 60 min., se centrifuga (Beckman 6JB) a 800g durante 5 minutos y se cuenta en un Topcount durante 3 minutos.

El enlace no específico se determina utilizando GTP γ S 10 mM, y este se sustrae de todos los valores. El enlace basal se ensaya en la ausencia del agonista y en la presencia de GDP. La estimulación por agonista se define como porcentaje de incremento por encima de los niveles basales, i.e.,

$$\{[\text{cpm (agonista)} - \text{cpm (no agonista)}] / \text{cpm (no agonista)}\} \times 100$$

10 Los datos se reportan como la media \pm S.E.M. de uno a seis experimentos realizados por triplicado. Los análisis de regresión no-lineal de los datos de respuesta-concentración se realizan utilizando Origin versión 5, (logistics algorithm; Microcal Software Inc. MA, USA) para calcular el efecto máximo del porcentaje (E_{max} , %) y los valores EC_{50} (nM). E_{max} es la máxima actividad del compuesto de prueba en comparación con aquel de WIN55,212-2 en la misma placa.

15 Los valores EC_{50} están en el rango de 1 nM a 50 μ M, preferencialmente de 2 nM a 3 μ M para los agentes de la invención. Los valores de E_{max} están en el rango de 52% a 180%, preferencialmente de 80% a 180% para los agentes de la invención.

20 De esta manera, los agentes de la invención en particular son útiles como agonistas del receptor cannabinoide, por ejemplo para el tratamiento del dolor de diversas génesis o etiologías y como agentes anti-inflamatorios y/o anti-edémicos para el tratamiento de reacciones, enfermedades o condiciones inflamatorias, así como para el tratamiento de respuestas alérgicas. Considerando que su perfil analgésico anti-inflamatorio, son útiles para el tratamiento de dolor inflamatorio, para el tratamiento de hiperalgesia y, en particular, para el tratamiento de dolor crónico severo. Por ejemplo, son útiles para el tratamiento de dolor, inflamación y/o edema consecuencia del trauma, por ejemplo asociado con quemaduras, esguinces, fracturas o similares, subsiguiente a una intervención quirúrgica, por ejemplo como analgésicos post-operatorios, así como para el tratamiento del dolor inflamatorio de diferentes génesis, por ejemplo para el tratamiento de dolor óseo y de articulaciones (osteoartritis), artritis reumatoide, enfermedad reumática, tenosinovitis, gota, dolor de cáncer, dolor miofacial (lesión muscular, fibromialgia), dolor lumbar, dolor neuropático crónico, por ejemplo neuropatía diabética, dolor en los miembros fantasmas y dolor perioperativo (cirugía general, cirugía ginecológica). Además son apropiados como analgésicos para el tratamiento de dolor asociado con, por ejemplo, angina, menstruación o cáncer. Además, como agentes anti-inflamatorios/anti-edemas, son útiles por ejemplo, para el tratamiento de trastornos inflamatorios de la piel, por ejemplo psoriasis y eczema.

35 El agente de la invención también es útil para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas crónicas, tales como depresiones, trastornos bipolar y depresión, por ejemplo psicosis maniaco-depresiva, estados sicóticos extremos por ejemplo manía, esquizofrenia, y oscilaciones excesivas del estado de ánimo, cuando se desea la estabilización del comportamiento. Además, el compuesto se indica en ADHD (trastornos de hiperactividad con déficit de atención) y otros trastornos de atención, por ejemplo autismo, estados de ansiedad, ansiedad generalizada y agorafobia, así como aquellos estados de comportamiento caracterizados por aislamiento social por ejemplo síntomas negativos, y para el tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo Alzheimer, Parkinson.

40 Los agentes de la invención también son útiles como relajantes del músculo liso, por ejemplo para el tratamiento de espasmo del tracto gastro-intestinal o útero, por ejemplo en la terapia de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o pancreatitis y para el tratamiento de espasticidad muscular y tremor en por ejemplo esclerosis múltiple.

45 Adicionalmente, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos oculares seleccionados del grupo que consiste de glaucoma, glaucoma de tensión normal y enfermedades neurodegenerativas, condiciones de la retina y el nervio óptico, especialmente en pacientes que presentan factores de riesgo para glaucoma, tales como pero no exclusivamente presión intraocular alta, antecedentes familiares de glaucoma, glaucoma en el ojo contralateral y miopía alta.

La eficacia de dichos trastornos oculares se puede establecer en los siguientes modelos de animales (para una discusión completa de los modelos ver Goldblum and Mittag, Vision Research 42 (2002) 471-478):

(1) glaucoma experimental inducida por el aumento de la presión intraocular obtenido

50 - mediante la fotocoagulación con láser de la malla trabecular en ratas (Ueda et al., Japan. J. Ophthalmol. 1998; 42: 337-344), conejos y monos (March et al., Lasers Surg. Med. 1984; 4:329-335, Pederson and Gaasterland, Arch. Ophthalmol. 1984; 102:1689-1692)

- mediante la cauterización de dos o tres venas episcleral/limbal en ratas (como se describe en Shareef et al., Exp. Eye Res. 1995; 61: 379-382, Mittag et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41:3451-3459)
 - mediante la inyección de solución salina hipertónica en venas colectoras del humor acuoso limbal de ratas (como se describe en Morrison et al., Exp. Eye Res. 1997; 64: 85-96)
- 5 - mediante la inyección intraocular de alfa-quimiotripsina en conejos (como se describe en Fernandez-Durango et al., Exp. Eye Res. 1991; 53: 591-596)
- mediante la inyección intraocular de antígeno-S en ratas (Mermoud et al., Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1994; 232: 553-560)
- (2) glaucoma experimental inducido por lesión del nervio óptico (NO) obtenido
- 10 - mediante el aplastamiento del NO en ratones (Levkovitch-Verbin et al., invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41: 4169-4174) y ratas (Yoles and Schwartz, Exp. Neurol. 1998; 153:1-7)
- mediante corte transversal del NO en ratas (como se describe en Martin et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002; 43: 2236-2243, Solomon et al. J. Neurosci. Methods 1996; 70:21-25)
- 15 - mediante isquemia retinal (aguda) transitoria experimental en ratas después de la ligadura de los vasos oftalmológicos (como se describe en Lafuente et al., invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42:2074-2084) o la canulación de la cámara anterior (Buchl et al., Ophthalmologica 1991; 203:138-147)
- mediante la inyección de endotelina-1 intraocular en ratas (Stokely et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002; 43: 3223-3230) o conejos (Takei et al., Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1993; 231:476-481)
- 20 (3) glaucoma experimental inducido por excitotoxicidad en ratas (inyección intraocular de aminoácidos excitatorios o sus análogos como se describe en Vorwerk et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996; 37:1618-1624)
- (4) desarrollo espontáneo de una forma secundaria (dispersión del pigmento) de glaucoma en ratones (ratones DBA/2J, DBA/2Nnia, y AKXD28/Ty como se describe en Anderson et al., BMC Genetics 2001; 2:1, Chang et al., Nature Genetics 1999; 21: 405-409, John et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998; 39: 951-962, Sheldon et al., Lab. Animal Sci. 1995; 15:508-518)
- 25 En la presente descripción los términos "tratamiento" o "tratar" se refiere a ambos tratamiento profiláctico o preventivo, así como tratamiento curativo o modificador de la enfermedad, incluyendo tratamiento de los pacientes en riesgo de contraer la enfermedad o se sospecha que ha contraído la enfermedad, así como pacientes que están enfermos o han sido diagnosticados como que sufren de una enfermedad o afección médica.
- 30 Para las indicaciones anteriores, la dosificación apropiada de los agentes de la invención, por supuesto variará, dependiendo de, por ejemplo, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y severidad de la afección que se trata así como la potencia relativa del agente particular de la invención empleado. Por ejemplo, la cantidad de agente activo necesaria se puede determinar basándose en las conocidas técnicas in vitro e in vivo, determinando cuanto tiempo permanece, una concentración del agente activo particular en el plasma sanguíneo, en un nivel aceptable para un efecto terapéutico. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales a
- 35 dosificaciones diarias cerca de 0.01 a aproximadamente 20.0 mg/kg p.o. En humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango cerca de 0.7 a aproximadamente 1400 mg/día p.o., por ejemplo cerca de 50 a 200 mg, convenientemente administrada una vez o en dosis divididas hasta 4 x por día o en forma de liberación controlada. Por consiguiente, las formas de dosificación oral apropiadamente comprenden cerca de 0.2 a aproximadamente 700 mg de un agente de la invención mezclado con un apropiado diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 40 De forma alternativa, los agentes de la invención pueden ser administrados por ejemplo por vía tópica en la forma de una crema, gel o similares por ejemplo para el tratamiento de condiciones de la piel como se describe anteriormente o por inhalación, por ejemplo en forma de polvo seco, por ejemplo para el tratamiento de asma.
- 45 Ejemplos de las composiciones que comprenden un agente de la invención incluyen, por ejemplo una dispersión sólida, una solución acuosa, por ejemplo que contiene un agente solubilizante, una microemulsión y una suspensión de, por ejemplo una sal clorhidrato de un compuesto de fórmula I, en el rango de 0.1 a 1 %, por ejemplo 0.5 %. La composición se puede estandarizar a un pH en el rango de, por ejemplo de 3.5 a 9.5, por ejemplo a pH 4.5, mediante una solución reguladora apropiada.

Los agentes de la invención también son útiles como productos químicos de investigación.

Los agentes de la invención, se pueden administrar *in vivo*, ya sea solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos efectivos en el tratamiento de enfermedades y condiciones en las cuales la activación del receptor CB1 o CB2 juega un papel o se implica, incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como inhibidores específicos de COX-2 (por ejemplo celecoxib y rofecoxib) y los fármacos anti-inflamatorios no-esteroidales (NSAIDs) (por ejemplo ácido acetilsalicílico, derivados del ácido propiónico), antagonistas del receptor vanilloide, antidepresivos tricíclicos (por ejemplo Anafranil®, Asendin®, Aventyl®, Elavil®, Endep®, Norfranil®, Norpramin®, Pamelor®, Sinequan®, Surmontil®, Tipramine®, Tofranil®, Vivactil®, Tofranil-PM®), anticonvulsivos (por ejemplo gabapentina), y agonistas de GABA_B (por ejemplo L-baclofen).

Las composiciones farmacéuticas para administración por separado de los socios de combinación y para la administración en una combinación fija, i.e. una composición galénica única que comprende al menos dos socios de combinación, de acuerdo con la invención se puede preparar de una manera conocida per se y por lo tanto son apropiados para una administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos, incluyendo al hombre, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un socio de combinación farmacológicamente activo solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptable, especialmente apropiados para la aplicación enteral o parenteral.

Las composiciones farmacéuticas novedosas contienen, por ejemplo, cerca de 0.1 % a aproximadamente 99.9 %, preferiblemente cerca de 20% a aproximadamente 60 %, de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para la administración enteral o parenteral, por ejemplo, son aquellas en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, y adicionalmente ampollas. Si no se indica de otra manera, estos se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Será apreciado que el contenido de unidad de un socio de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita por si misma constituir una cantidad efectiva, dado que la cantidad efectiva necesaria se puede alcanzar mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En particular, una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los socios de combinación se pueden administrar de forma simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar de forma separada o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de retraso de la evolución o tratamiento de una enfermedad proliferativa de acuerdo con la invención puede comprender (i) administración del socio de combinación (a) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) administración de un socio de combinación (b) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades efectivas terapéuticamente en común, preferiblemente en cantidades efectivas sinérgicamente, por ejemplo en dosificaciones diarias que corresponden a las cantidades descritas en este documento. Los socios de combinación individuales, se pueden administrar de forma separada a tiempos diferentes durante el curso de la terapia o al mismo tiempo en formas de combinación divididas o únicas. Adicionalmente, el término administración también abarca el uso de un pro-fármaco de un socio de combinación que convierte *in vivo* al socio de combinación como tal. Por lo tanto, la invención actual se debe entender que abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administración" se debe interpretar en conformidad.

La dosificación efectiva de cada uno de los socios de combinación empleados, puede variar dependiendo de el compuesto particular o la composición farmacéutica empleados, el modo de administración, la afección que se trata, la severidad de la afección que se trata. De tal manera, el régimen de dosificación se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la ruta de administración y la función hepática o renal del paciente. Un médico, clínico o veterinario de corriente habilidad, fácilmente puede determinar y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales necesarios para prevenir, antagonizar o detener el progreso de la afección. La precisión óptima para lograr la concentración de los ingredientes activos dentro del rango que produce la eficacia sin toxicidad, requiere un régimen basado en las cinéticas de la biodisponibilidad de los ingredientes activos a los sitios diana. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales a dosificaciones diarias cerca de 0.01 a aproximadamente 20.0 mg/kg p.o. En humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango cerca de 0.7 a aproximadamente 1400 mg/día p.o., por ejemplo cerca de 50 a 200 mg, convenientemente administrada una vez o en dosis divididas hasta 4 x por día o en forma de liberación controlada. Por consiguiente, las formas de dosificación oral apropiadamente comprenden cerca de 0.2 a aproximadamente 700 mg.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona:

(1) Una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención como ingrediente activo junto con un diluyente o portador de este farmacéuticamente aceptable. Tal composición se puede fabricar de una manera convencional.

(2) Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención y una segunda sustancia farmacéutica, dicha segunda sustancia farmacéutica, por ejemplo es para utilizar en cualquiera de las indicaciones particulares publicadas anteriormente.

El compuesto preferido de fórmula I, para utilizar de acuerdo con la invención es el del Ejemplo 2. Este compuesto es un potente agonista de CB (EC₅₀ en el ensayo funcional de CB1 de la prueba IV = 0.132 ± 0.019 µM; E_{max} = 117 ± 5 %), en particular el agonista de CB1, in vitro (K_i en el ensayo de enlace del receptor CB1 de la prueba I = 0.034 ± 0.003 µM) y agonista de CB2, in vitro (K_i en el ensayo de enlace del receptor CB2 de la prueba II = 0.011 ± 0.0035 µM). El valor D₅₀ en el modelo de dolor neuropático de la prueba III, para el compuesto del ejemplo 2 es 0.5 mg/kg p.o.

Abreviaturas utilizadas en los ejemplos:

AcOH = Ácido acético; HCl = Ácido clorhídrico; KOH = hidróxido de potasio; MeCN = Acetonitrilo; MgSO₄ = Sulfato de magnesio; Na₂SO₄ = Sulfato de sodio; NaHCO₃ = Carbonato hidrógeno de sodio; TFA = Ácido trifluoroacético; THF = Tetrahidrofurano

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1: Preparación del Ácido 2-etilcarbamoiloximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6- carboxílico etil éster

a) *Preparación del ácido 3,5-dimetil-benceno-1,2,4- tricarboxílico 4-etil éster 1, 2-dimetil éster:* Una mezcla de reacción viscosa, de color amarillo de etil isodehidracetato (300 g, 1.53 mol) y dimetil acetileno dicarboxilato (434.6 g, 3.06 mol), bajo una atmósfera de argón se calienta a aprox. 190 °C, durante 1 h. El desarrollo vigoroso de CO₂ se acompaña por la formación de una mezcla de reacción de color negro. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente bajo argón durante la noche. La mezcla se disuelve en acetato de etilo/hexano (aprox. 700 mL, 1:2) y se purifica por filtración a través de sílica gel (5 kg), eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para proporcionar el compuesto base como un aceite de color amarillo (427 g, 94.9%).

b) *Preparación del ácido 3,5-dimetil benceno-1,2,4-tricarboxílico 4-etil éster 2-metil éster:* Una solución agitada de color amarillo pálido del ácido 3,5-dimetil-benceno-1,2,4-tricarboxílico 4-etil éster 1,2-dimetil éster (421 g, 1.43 mol) en metanol (10.2 L), se trata a temperatura ambiente con solución de KOH 5M (5.74 L), con lo cual se forma una solución de color marrón claro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 35 min, la TLC (acetato de etilo: AcOH, 20:1) indica que la reacción se completa después de aprox. 15 min. La mezcla de reacción de color amarillo-marrón se trata con hielo (3 kg) y se extrae con ter-butyl metil éter (2 X 15 L). Adicionalmente, la fase orgánica se extrae con salmuera (5 L). Se adiciona una solución de HCl concentrado (2.5 L) a la fase acuosa hasta que se logra un pH de 1, manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C, con la adición de hielo según sea necesario. La capa acuosa acidificada se extrae con acetato de etilo (2 X 3 L), y las fases orgánicas se volvieron a lavar con salmuera (2 L). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y el solvente se retira bajo presión reducida para proveer el compuesto base como un sólido cristalino de color blanco (377 g, 94%).

c) *Preparación del Ácido 4-ter-butoxicarbonilamino-2,6-dimetil-isoftálico 1-etil éster 3-metil éster:* Una solución agitada de color amarillo del ácido 3,5-dimetil-benceno-1,2,4-tri carboxílico 4-etil éster 2-metil éster (374 g, 1.33 mol), difenilfosforil azida (734 g, 576 mL, 2.66 mol) y trietilamina (270 g, 371.4 mL, 2.66 mol) en ter-butanol (4.2 L) se calienta a reflujo durante 1.5 h. El desarrollo vigoroso de N₂, se acompaña por la formación de una solución de color marrón claro. La mezcla de reacción se enfría a aprox. 50 °C y se evapora a sequedad *in vacuo* para proveer un aceite de color marrón oscuro (1.4 kg). Este se vuelve a disolver en diclorometano (3 L) y se lava secuencialmente con solución saturada de NaHCO₃ (2 X 2 L) y salmuera (2 L). Las capas acuosas combinadas se vuelven a lavar con diclorometano (1 L). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y el solvente se retira bajo presión reducida para proveer un aceite de color marrón oscuro (1.14 kg). El producto crudo se disuelve en hexano/acetato de etilo (1 L, 1:1) y se purifica por filtración a través de sílica gel (6 kg), eluyendo con hexano/acetato de etilo (8:1) para proveer el producto base como un sólido ceroso, de color amarillo (441.5 g, 94.2%).

d) *Preparación del Ácido 4-amino-2,6-dimetil-isoftálico 1-etil éster 3-metil éster:* Una solución agitada de color amarillo claro del ácido 4-ter-butoxicarbonilamino-2,6-dimetil-isoftálico 1-etil éster 3-metil éster (435 g, 1.24 mol) en diclorometano (825 mL), bajo nitrógeno se trata con TFA (825 mL) a temperatura ambiente, con lo cual, se observó el desarrollo de CO₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante aprox. 1.5 h, la mezcla de reacción se evapora a sequedad *in vacuo*. El residuo se vuelve a disolver en acetato de etilo (2 L) y secuencialmente se lava con agua (2 L), solución de NaHCO₃ al 50% (2 L), solución saturada de NaHCO₃ (2 L) y salmuera (2 L). Las fases acuosas combinadas se vuelven a lavar con acetato de etilo (1 L). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y el solvente se retira bajo presión reducida. La pulpa espesa resultante se trata con hexano (2 L), se enfría a 0 °C con agitación y se agita vigorosamente durante 1 h. La suspensión se filtra, se lava bien con hexano frío y se seca a 40°C hasta peso constante para proveer el producto base como un sólido cristalino de color blanco (231.5 g, 74.4%).

- e) *Preparación del Ácido 4-amino-2,6-dimetil-isoftálico 1-etil éster*: Una suspensión agitada de color blanco del ácido 4-amino-2,6- dimetil-isoftálico 1-etil éster 3-metil éster (225 g, 0.89 mol) en metanol (5.9 L), bajo una atmósfera de nitrógeno se trata a temperatura ambiente con solución de KOH 5M (3.58 L). La mezcla de reacción se calienta a aprox. 80 °C, con lo cual se forma una solución incolora, clara finalmente. Después de calentar durante 1 h, la mezcla de reacción se enfría a aprox. 40 °C. El metanol se retira bajo presión reducida y la fase acuosa remanente se extrae con *ter*-butil metil éter (2 X 3 L). La fase orgánica se vuelve a extraer con agua (0.5 L). Se adiciona una solución de HCl concentrado (2.5 L) a las fases acuosas combinadas, hasta que se logra un pH de 1, manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C con adición de hielo, según sea necesario. La capa acuosa acidificada se extrae con acetato de etilo (2 X 3 L), y las fases orgánicas se vuelven a lavar con salmuera (2 L). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y el solvente se concentra a un volumen de aprox. 1 L. La solución de acetato de etilo, de color amarillo se diluye con hexano (2 L) y se almacena a 0 °C, durante 1 h. La suspensión resultante, de color blanco se filtra, se lava concienzudamente con hexano/acetato de etilo (8:2) y se seca a 40 °C, hasta peso constante, para proveer el producto base como un sólido cristalino de color blanco (194 g, 84.9%). Se pueden recuperar otros 17.8 g (7.8%) a partir del licor madre.
- f) *Preparación del Ácido 4-(benziloxiacetil)amino-2,6-dimetil-isoftálico 1-etil éster*: A una solución agitada del ácido 4-amino-2,6-dimetil-isoftálico 1-etil éster (25 g, 0.1054 mol) en diclorometano anhidro (250 mL) a temperatura de baño de hielo, se le adiciona diisopropiletilamina (18 mL, 0.421 mol) en un lote, seguido por benziloxiacetil cloruro (Aldrich, 18 mL, 0.1159 mol), gota a gota. La mezcla de reacción, se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de TLC/ LCMS indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se evapora a sequedad y el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y HCl 2 M. La fase orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora para proporcionar un sólido de color amarillo. La recristalización a partir del ciclohexano/ acetato de etilo proporciona el compuesto base como un sólido de color amarillo cristalino (38.5 g, 0.100 mol, 95%).
- g) *Preparación de N-Metil-2-nitro-bencenosulfonamida*: A una suspensión agitada de 2-nitrobencenosulfonyl cloruro (18.24 g, 0.082 mol) en metanol (35 mL), se le adiciona metilamina (2.0 M en THF, 90 mL, 0.18 mol), gota a gota, con un embudo de adición. La mezcla de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente y luego se deja durante la noche. La TLC (eluente ciclohexano/acetato de etilo 1/1) indicó que algún material inicial permanece. Se le adiciona más metilamina (2.0 M en THF, 30 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. Luego la TLC indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se evapora *in vacuo* y el residuo se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada acuosa de NaHCO₃, salmuera y luego se seca sobre MgSO₄ anhidro. La evaporación *in vacuo* proporciona el compuesto base como cristales de color amarillo pálido (16.91 g, 0.078 mol, 95%).
- h) *Preparación de 2-Amino-N-metil-bencenosulfonamida*: Una solución de N-Metil-2-nitrobencenosulfonamida (17 g, 0.078 mol) en THF anhidro (200 mL) se desgasifica bajo vacío. Se le adiciona paladio sobre carbón vegetal activado (10% de Pd, 3.7 g) y la suspensión agitada se purgó con hidrógeno (balón). La suspensión se agita bajo hidrógeno durante la noche. El análisis de TLC muestra que la reacción se completó. A continuación, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite. El catalizador consumido se lava secuencialmente con acetato de etilo y metanol. La evaporación *in vacuo* proporciona el compuesto base como un aceite viscoso, de color marrón pálido (14.6 g, 100%).
- i) *Preparación del Ácido 2-benciloximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-di-hidro-quinazolina-6-carboxílico etil éster*: A una suspensión agitada mecánicamente del Ácido 4-(benziloxiacetil)amino-2,6-dimetil-isoftálico 1-etil éster (27 g, 0.07 mol), 2-amino-N-metil-bencenosulfonamida (13 g, 0.07 mol) y tolueno anhidro (500 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos se le adiciona tricloruro de fósforo (51 mL, 0.56 mol) con un embudo de adición. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se calienta a reflujo. Después de 45 minutos, el análisis de LCMS indica que la reacción se completó. La suspensión se enfría a temperatura ambiente y la fase de solución se decanta a partir del material sólido. La solución y el material sólido se trabajaron de forma separada. La solución de tolueno se somete a partición entre acetato de etilo y solución saturada acuosa de NaHCO₃ con agitación vigorosa para proporcionar una solución bifásica clara. Las fases acuosa y orgánica se separan y la fase acuosa se extrae (X 2) con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora *in vacuo* para proporcionar un aceite de color naranja. De forma similar, el material sólido se agita vigorosamente con acetato de etilo y solución saturada acuosa de NaHCO₃, para proporcionar una solución bifásica clara. Las fases acuosa y orgánica se separan y la fase acuosa se extrae (X 2) con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora *in vacuo* para proporcionar un aceite de color naranja. La trituración de los aceites de color naranja con éter dietílico proporciona sólidos de color amarillo, que se retiran por filtración, se lavan con éter dietílico y se secan con aire para proporcionar el compuesto base (20 g, 0.037 mol, 53%).
- k) *Preparación del ácido 2-hidroximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6-carboxílico etil éster*: Una solución del ácido 2-benciloximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4- dihidro-quinazolina-6- carboxílico etil éster (15 g, 0.028 mol) en THF anhidro (270 mL) se desgasifica bajo vacío. Se adiciona paladio en carbón vegetal activado (Acros, 10% de Pd, 930 mg) y la suspensión se purga con hidrógeno

(balón). La suspensión se agita bajo hidrógeno durante la noche. El análisis de TLC y LCMS indica que el material inicial permanece. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite, y el catalizador se lava secuencialmente con metanol, DCM y metanol. El filtrado se evapora para proporcionar un sólido de color crema. La trituración con éter dietílico proporciona un sólido de color blanco, el cual se retira por filtración y se seca con alto vacío para proporcionar el compuesto base (5.42 g, 0.012 mol, 43%). El filtrado etéreo, que contiene material inicial sin-reaccionar, se evapora *in vacuo* y el residuo se somete a un segundo ciclo de hidrogenación (Pd-C, 920 mg): después de la agitación durante la noche bajo hidrógeno el TLC/LCMS indicó la ausencia de material inicial. La mezcla de reacción se trabaja como arriba, para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco (4.75 g, 0.01 mol, 38%). Producción total: 10.17 g, 0.022 mol, 82%.

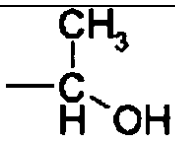
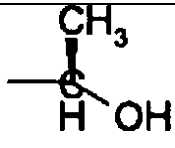
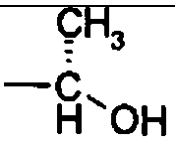
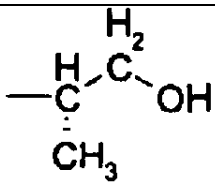
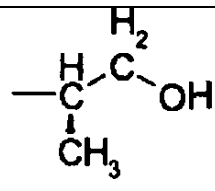
10 *l) Preparación del Ácido 2-etilcarbamoiloximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6-carboxílico etil éster*: A una solución agitada del ácido 2-hidroximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoilfenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6-carboxílico etil éster (1.2 g, 2.70 mmol), en THF anhidro (2 mL) se le adiciona etil isocianato (3 mL) en un lote. La suspensión resultante se agita bajo argón. Después de 10 minutos, resulta una solución clara. Después de 45 minutos el análisis de TLC/LCMS indica la conversión completa. La reacción se apaga por la adición de un exceso de metanol y luego se evapora *in vacuo* a sequedad. La purificación por cromatografía instantánea en silica (gradiente de elución con acetato de etilo, 30% a 35% a 65%, en éter dietílico) proporciona el compuesto base como un vidrio incoloro (1.36 g, 2.63 mmol, 98%). Mp 102-115 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.12 (3 H, t, *J* = 7 Hz), 1.41 (3 H, t, *J* = 8 Hz), 2.43 (3 H, s), 2.66 (3 H, d, *J* = 5 Hz), 2.73 (3 H, s), 3.16 (2 H, m), 4.44 (2 H, q, *J* = 7 Hz), 4.61 (1 H, d, *J* = 14 Hz), 4.73 (1 H, d, *J* = 14 Hz), 4.90 (1 H, bm) solapamiento 4.94 (1 H, bm), 7.47 (2 H, m), 7.70 (1 H, dt, *J* = 1, 8 Hz), 7.78 (1 H, dt, *J* = 2, 8 Hz), 8.10 (1 H, d, *J* = 8 Hz); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.11 (3 H, t, *J* = 7 Hz), 1.42 (3 H, t, *J* = 7 Hz), 2.44 (3 H, s), 2.55 (3 H, s), 2.71 (3 H, s), 3.09 (2 H, q, *J* = 7 Hz), 4.46 (2 H, q, *J* = 7 Hz), 4.58 (1 H, d, *J* = 14 Hz), 4.78 (1 H, d, *J* = 14 Hz), 7.48 (1 H, s), 7.60 (1 H, dd, *J* = 1, 8 Hz), 7.81 (2 H, m), 8.12 (1 H, dd, *J* = 1, 8 Hz); MS *m/z* (ES+) 517.1 (*M* + 1, 100%); HPLC: tiempo de retención = 5.185 min, >96%, columna Phenomex-Kingsorb C18, 3 cm 3 4.6 mm ID, sistema de solvente MeCN/H₂O (0.1% de TFA), gradiente 10 a 90% MeCN, 10 min; Detección 254nm.

30 *m) Preparación del Ácido 2-etilcarbamoiloximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxílico etil éster clorhidrato*: El ácido 2-etilcarbamoiloximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6-carboxílico etil éster (504 mg, 0.976 mmol) se disuelve durante 10 minutos con agitación vigorosa en etanol absoluto (20 mL). A la solución incolora, clara se le adiciona HCl concentrado (70 gotas), lentamente, con una pipeta. Después de 5 minutos, se forma un precipitado denso, de color blanco. Después de agitar por otros 10 minutos, la suspensión se evapora *in vacuo* y el residuo se seca durante la noche con alto vacío para proporcionar la sal clorhidrato como agujas finas, incoloras (521 mg, 0.942 mmol, 97%). Mp 126-130 °C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.12 (3 H, t, *J* = 8 Hz), 1.43 (3 H, t, *J* = 7 Hz), 2.48 (3 H, s), 2.56 (3 H, s), 2.73 (3 H, s), 3.13 (2 H, m), 4.48 (2 H, q, *J* = 7 Hz), 4.77 (1 H, d, *J* = 15 Hz), 4.90 (1 H, d, *J* = 15 Hz), 7.59 (1 H, s), 7.68 (1 H, dd, *J* = 1, 8 Hz), 7.88 (2 H, m), 8.15 (1 H, dd, *J* = 2, 8 Hz); MS *m/z* (ES+) 517.1 (*M* + 1, 100%).

Ejemplo 2: Preparación del ácido 2-(2-hidroxi-etilcarbamoiloximetil)-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6-carboxílico etil éster:

40 A una solución agitada del ácido 2-hidroximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6-carboxílico etil éster (800 mg, 1.79 mmol), en piridina anhidra (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, se le adiciona fenil cloroformato (0.566 mL, 4.5 mmol) en un lote. Se forma un precipitado gelatinoso, de color blanco. La mezcla de reacción agitada se calienta a 80 °C. Después de 45 minutos el análisis de TLC/LCMS indica la terminación de la reacción. La reacción se deja enfriar y se evapora *in vacuo* a sequedad. El residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y HCl 2 M. La fase orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora para proporcionar una espuma de color blanco-crema, la cual se seca a alto vacío. La espuma se disuelve en THF anhidro (10 mL) y se le adiciona etanolamina (2 mL, 33 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente bajo argón. El análisis de TLC/LCMS indica la terminación de la reacción. La mezcla de reacción se evapora *in vacuo* a sequedad y el residuo se sometió a partición entre diclorometano y HCl 2 M. La fase orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora *in vacuo* para proporcionar un aceite de color naranja. La purificación por cromatografía instantánea en silica (gradiente de elución con acetato de etilo, 50% a 70% a 90%, en ciclohexano) proporciona el compuesto base como cristales incoloros después del secado a alto vacío (872 mg, 1.64 mmol, 91%). Mp 122-125 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.41 (3 H, t, *J* = 7 Hz), 2.30 (1 H, bm), 2.43 (3 H, s), 2.67 (3 H, d, *J* = 5 Hz), 2.74 (3 H, s), 3.27 (2 H, m), 3.66 (2 H, bm), 4.45 (2 H, q, *J* = 7 Hz), 4.73 (2 H, m), 4.97 (1 H, bm), 5.31 (1 H, bm), 7.45 (1 H, d, *J* = 8 Hz), 7.49 (1 H, s), 7.71 (1 H, t, *J* = 8 Hz), 7.79 (1 H, m), 8.10 (1 H, d, *J* = 8 Hz); MS *m/z* (ES+) 533.2 (*M* + 1, 100%); HPLC: tiempo de retención = 4.313 min, >99%, columna Phenomex-Kingsorb C18, 3 cm 3 4.6 mm ID, sistema de solvente MeCN/H₂O (0.1% de TFA), gradiente 10 a 90% de MeCN, 10 min; Detección 254nm.

Los siguientes compuestos de fórmula I, en donde R⁶ es -CH₂-O-C(O)-NH-R¹², R⁷ y R⁸ son metil, y R⁹ es etil, se pueden preparar mediante el siguiente procedimiento del Ejemplo 2, pero utilizando los materiales iniciales apropiados (Ej = Ejemplo; con los siguientes datos de retención de HPLC [min] y masa iónica):

Ej	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹²	Masa iónica (ion)	RT* [min]
38	-SO ₂ -NHCH	-H	-H	-H	-H	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	561 [M+H] ⁺	5.3
40	-SO ₂ -NHCH ₃	-H	-H	-H	-H		547.0 [M+H] ⁺	4.5
41	-SO ₂ -NHCH ₃	-H	-H	-H	-H		547.0 [M+H] ⁺	4.9
42	-SO ₂ -NHCH ₃	-H	-H	-H	-H		547.0 [M+H] ⁺	4.8
45	-SO ₂ -NHCH ₃	-H	-H	-H	-H		547.1 [M+H] ⁺	4.9
47	-SO ₂ -NHCH ₃	-H	-H	-H	-H	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -OH	561.0 [M+H] ⁺	5.3
48	-SO ₂ -NHCH ₃	-H	-H	-H	-H		547.5 [M+H] ⁺	5.0
50	-SO ₂ -NHCH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₃	547.0 [M+H] ⁺	5.6
52	-SO ₂ -NHCH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH(CH ₂ -OH) ₂	563.0 [M+H] ⁺	5.1
54	-SO ₂ -NHCH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ -C(O)NH ₂	546.4 [M+H] ⁺	4.5
55	-SO ₂ -NHCH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	561.2 [M+H] ⁺	

Los siguientes compuestos de fórmula I, en donde R⁶ es -CH₂-O-C(O)-N(R¹²)R¹³, R⁷ y R⁸ son metil, y R⁹ es etil, se pueden preparar mediante el siguiente procedimiento del Ejemplo 2, pero utilizando los materiales iniciales apropiados (Ej = Ejemplo; con los siguientes datos de retención de HPLC [min] y masa iónica):

Ej	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹²	R ¹³	Masa iónica (ion)	RT* [min]
70	-SO ₂ -NHCH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-CH ₂ -		559.4 [M+H] ⁺	4.8
71	-SO ₂ -NHCH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ -CH ₂ -(R)-CHOH-CH ₂ -		559.2 [M+H] ⁺	4.9
72	-SO ₂ -NHCH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ -CH ₂ -C(O)-CH ₂ -		557.2 [M+H] ⁺	

(continuación)

Ej	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹²	R ¹³	Masa iónica (ion)	RT* [min]
73	-SO ₂ - NHCH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(R)-CH (CH ₂ OH)-		573.0 [M+H] ⁺	5.5
75	-SO ₂ - NHCH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ -CH ₂ -(S)-CHOH-CH ₂ -		559.0 [M+H] ⁺	5.9
76	-SO ₂ - NHCH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(S)-CHOH-CH ₂ -		573.0 [M+H] ⁺	6.4

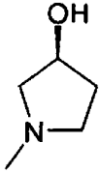
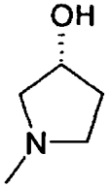
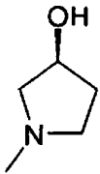
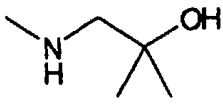
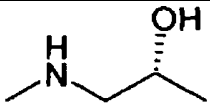
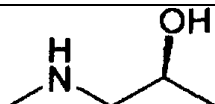
5 Columna Phenomex-Kingsorb C18, 3 cm 34.6mm ID, sistema de solvente MeCN/H₂O(0.1% de TFA), gradiente 10 a 90% de MeCN, 10 min; Detección 254nm.

Ejemplo 78: Preparación del ácido 2-(2-hidroxi-etilcarbamoiloximetil)-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoilfenil)- 4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6- carboxílico propil éster

10 a) *ácido 2-hidroximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoilfenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6- carboxílico*: El ácido 2-benciloximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6- carboxílico etil éster (3 g, 5.6 mmol) se disuelve en 47% de ácido bromhídrico. La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante la noche, luego a 90 °C durante 5 h, luego a 95 °C durante otras 5 h. La mezcla de reacción se evapora *in vacuo* para proporcionar un sólido de color marrón, el cual se suspende en éter dietílico/diclorometano y se agita durante la noche. La filtración, seguida por el lavado con diclorometano luego éter y el secado *in vacuo* proporciona el compuesto base como un sólido de color marrón arenoso.

15 b) *ácido 2-(2-hidroxi-etilcarbamoiloximetil)-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoilfenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6- carboxílico propil éster*: A una solución del ácido 2-hidroximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoilfenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6- carboxílico (200 mg, 0.479 mmol) en piridina (10 mL) se le adiciona, en una porción, fenil clorofornato (0.361 mL, 2.87 mmol) a temperatura ambiente. Se forma un precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se calienta a 80 °C, durante 2 h y luego se evapora y se seca a alto vacío. Al residuo se le adiciona propanol (30 mL) y diclorometano (1 mL), para proporcionar una solución, la cual se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evapora *in vacuo* a sequedad y el residuo se somete a partición entre diclorometano y 2.0 M ácido clorhídrico. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora *in vacuo* para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite se disuelve en THF (5 mL), se le adiciona etanolamina (1 mL) y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora *in vacuo* a sequedad y el residuo se somete a partición entre diclorometano y ácido clorhídrico 2.0 M. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora *in vacuo* para proporcionar un aceite de color amarillo. La cromatografía instantánea con gradiente de elución automatizado (10-100% de acetato de etilo en hexanos) proporciona el compuesto base como una espuma de color amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.80 (2 H, m), 2.43 (3 H, s), 2.66 (3 H, d, J = 5 Hz), 2.74 (3 H, s), 3.26 (2 H, br m), 3.66 (2 H, br m), 4.44 (2 H, t, J = 7 Hz), 4.72 (2 H, m), 5.03 (1 H, br m), 5.43 (1 H, br m), 7.46 (2 H, m), 7.71 (1 H, t, J = 8 Hz), 7.79 (1 H, t, J = 8 Hz), 8.09 (1 H, d, J = 8 Hz).

Los siguientes compuestos de fórmula I en donde R², R³, R⁴ y R⁵ son H, R⁶ es -CH₂-O-C(O)-R¹⁴ y R⁷ y R⁸ son metil, se pueden preparar siguiendo procedimiento del Ejemplo 78, pero utilizando los materiales iniciales apropiados (Ej = Ejemplo; con los siguientes datos de retención de HPLC [min] y masa iónica):

Ej	R ¹	R ¹⁴	R ⁹	Masa iónica (ion)	RT* [min]
82	SO ₂ -NHCH ₃	NHCH ₂ CH ₂ OH	CH(CH ₃) ₂	547 (M+H) ⁺	5.27
83	SO ₂ -NHCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₃	573.1 (M+H) ⁺	5.6
86	SO ₂ -NHCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	587.3 (M+H) ⁺	5.95
87	SO ₂ -NHCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	587.3 (M+H) ⁺	5.95
94	SO ₂ -NHCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₃	575 (M+H) ⁺	6.72
96	SO ₂ -NHCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₃	561.3 (M+H) ⁺	5.5
97	SO ₂ -NHCH ₃		CH ₂ CH ₂ CH ₃	561.3 (M+H) ⁺	5.5
Condiciones HPLC: Phenomenex Luna fase reversa C18, 3 micron 30 X 4.9mm; Gradiente de elución 10% de MeCN en agua (+0.08% de ácido fórmico) a 100% de MeCN durante 10 min (velocidad = 3.0 mL/min; detección = 254 nm).					

Ejemplo 102: Ácido 2-hidroximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina- 6-carboxílico butil éster

- 5 a) *Preparación del Ácido 3,5-dimetil-benceno-1,2, 4-tri carboxílico 4-etil éster 1, 2-dimetil éster.* Una mezcla de reacción viscosa, de color amarillo de etil isodehidracetato (300 g, 1.53 mol) y dimetil acetilendicarboxilato (434.6 g, 3.06 mol), bajo una atmósfera de argón se calienta a aprox. 190 °C, durante 1 h. El desarrollo vigoroso de CO₂ se acompaña por la formación de una mezcla de reacción de color negro. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente bajo argón durante la noche. La mezcla se disuelve en acetato de etilo/hexano (aprox. 700 mL, 1:2) y se purifica por filtración a través de silica gel (5 kg), eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1), para proporcionar el compuesto base como un aceite de color amarillo.
- 10

b) *Preparación del Ácido 3,5-dimetil-benceno-1,2,4-tri carboxílico 4-etil éster 2-metil éster:* Una solución agitada de color amarillo pálido del ácido 3,5-dimetil-benceno-1,2,4-tri carboxílico 4-etil éster 1,2-dimetil éster (421 g, 1.43 mol) en metanol (10.2 L), se trata a temperatura ambiente con solución de KOH 5M (5.74 L), con lo cual, se forma una

solución de color marrón claro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 35 min, la TLC (acetato de etilo: AcOH, 20:1) indica que la reacción se completa después de aprox. 15 min. La mezcla de reacción de color amarillo-marrón se trata con hielo (3 kg) y se extrae con *ter*-butil metil éter (2 X 15 L). La fase orgánica adicionalmente se extrae con salmuera (5 L). Se adiciona una solución de HCl concentrado (2.5 L) a la fase acuosa hasta que se logra un pH de 1, manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C, con la adición de hielo según sea necesario. La capa acuosa acidificada se extrae con acetato de etilo (2 X 3 L), y las fases orgánicas se volvieron a lavar con salmuera (2 L). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y el solvente se retira bajo presión reducida para proveer el compuesto base como un sólido cristalino de color blanco.

c) *Preparación del Ácido 4-ter-butoxicarbonilamino-2,6-dimetil-isoftálico 1-etil éster 3-metil éster*: Una solución agitada de color amarillo del Ácido 3,5-dimetil-benceno-1,2,4-tricarboxílico 4-etil éster 2-metil éster (374 g, 1.33 mol), difenilfosforil azida (734 g, 576 mL, 2.66 mol) y trietilamina (270 g, 371.4 mL, 2.66 mol) en *ter*-butanol (4.2 L), se calienta a reflujo durante 1.5 h. El desarrollo vigoroso de N₂ se acompaña por la formación de una solución de color marrón claro. La mezcla de reacción se enfría a aprox. 50 °C y se evapora a sequedad *in vacuo* para proveer un aceite de color marrón oscuro (1.4 kg). Este se vuelve a disolver en diclorometano (3 L) y se lava secuencialmente con solución saturada de NaHCO₃ (2 X 2 L) y salmuera (2 L). Las capas acuosas combinadas se vuelven a lavar con diclorometano (1 L). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y el solvente se retira bajo presión reducida para proveer un aceite de color marrón oscuro (1.14 kg). El producto crudo se disuelve en hexano/acetato de etilo (1 L, 1:1) y se purifica por filtración a través de sílica gel (6 kg), eluyendo con hexano/acetato de etilo (8:1) para proveer el producto base como un sólido ceroso, de color amarillo.

d) *Preparación del Ácido 4-amino-2,6-dimetil-isoftálico 1-etil éster 3-metil éster*: Una solución agitada de color amarillo claro del Ácido 4-*ter*-butoxicarbonilamino-2,6-dimetil-isoftálico 1-etil éster 3-metil éster (435 g, 1.24 mol) en diclorometano (825 mL) bajo nitrógeno, se trata con TFA (825 mL) a temperatura ambiente, con lo cual, se observa el desarrollo de CO₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante aprox. 1.5 h, la mezcla de reacción se evapora a sequedad *in vacuo*. El residuo se vuelve a disolver en acetato de etilo (2 L) y secuencialmente se lava con agua (2 L), solución de NaHCO₃ al 50% (2 L), solución saturada de NaHCO₃ (2 L) y salmuera (2 L). Las fases acuosas combinadas se vuelven a lavar con acetato de etilo (1 L). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y el solvente se retira bajo presión reducida. La pulpa espesa resultante se trata con hexano (2 L), se enfría a 0 °C con agitación y se agita vigorosamente durante 1 h. La suspensión se filtra, se lava bien con hexano frío y se seca a 40 °C, hasta peso constante, para proveer el producto base como un sólido cristalino de color blanco.

e) *Preparación del Ácido 4-amino-2,6-dimetil isoftálico 1-etil éster*: Una suspensión agitada de color blanco del ácido 4-amino-2,6-dimetil-isoftálico 1-etil éster 3-metil éster (225 g, 0.89 mol) en metanol (5.9 L), bajo una atmósfera de nitrógeno, se trata a temperatura ambiente con solución de KOH 5M (3.58 L). La mezcla de reacción se calienta a aprox. 80 °C, con lo cual, finalmente se forma una solución incolora, clara. Después de calentar durante 1 h, la mezcla de reacción se enfría a aprox. 40 °C. El metanol se retira bajo presión reducida y la fase acuosa remanente se extrae con *ter*-butil metil éter (2 X 3 L). La fase orgánica se vuelve a extraer con agua (0.5 L). Se adiciona una solución de HCl concentrado (2.5 L) a las fases acuosas combinadas, hasta que se logra un pH de 1, manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C con la adición de hielo según sea necesario. La capa acuosa acidificada se extrae con acetato de etilo (2 X 3 L), y las fases orgánicas se vuelven a lavar con salmuera (2 L). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y el solvente se concentra a un volumen de aprox. 1 L. La solución de acetato de etilo de color amarillo se diluye con hexano (2 L) y se almacena a 0 °C, durante 1 h. La suspensión resultante, de color blanco se filtra, se lava concienzudamente con hexano/acetato de etilo (8:2) y se seca a 40 °C, hasta peso constante, para proveer el producto base como un sólido cristalino de color blanco. Otras cantidades se pueden recuperar a partir del licor madre.

f) *Preparación del Ácido 4-(benciloxiacetil)amino-2,6-dimetil-isoftálico 1-etil éster*: A una solución agitada del ácido 4-amino-2,6-dimetil-isoftálico 1-etil éster (25 g, 0.1054 mol) en diclorometano anhidro (250 mL) a temperatura de baño de hielo se le adiciona diisopropiletilamina (18 mL, 0.421 mol) en un lote, seguido por benciloxiacetil cloruro (Aldrich, 18 mL, 0.1159 mol), gota a gota. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de TLC/ LCMS indica que la reacción se completó. La mezcla de reacción se evapora a sequedad y el residuo se somete a partición entre acetato de etilo y HCl 2 M. La fase orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora para proporcionar un sólido de color amarillo. La recrystalización a partir de ciclohexano/acetato de etilo proporciona el compuesto base como un sólido de color amarillo cristalino.

g) *Preparación de N-Metil-2-nitro-bencenosulfonamida*: A una suspensión agitada de 2-nitrobencenosulfonil cloruro (18.24 g, 0.082 mol) en metanol (35 mL) se le adiciona metilamina (2.0 M en THF, 90 mL, 0.18 mol), gota a gota, con un embudo de adición. La mezcla de reacción se deja alcanzar a temperatura ambiente y luego se deja durante la noche. La TLC (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 1/1) indica que algún material inicial permanece. Se le adiciona más metilamina (2.0 M en THF, 30 mL) y la mezcla se agita durante 1 h. Luego la TLC indica que la reacción se completó. La mezcla de reacción se evapora *in vacuo* y el residuo se somete a partición entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se

lavan con solución saturada acuosa de NaHCO_3 , salmuera y luego se seca sobre MgSO_4 anhidro. La evaporación *in vacuo* proporciona el compuesto base como cristales de color amarillo pálido.

h) *Preparación de 2-Amino-N-metil-bencenosulfonamida*: Una solución de N-Metil-2-nitrobenzenosulfonamida (17 g, 0.078 mol) en THF anhidro (200 mL) se desgasifica bajo vacío. El paladio en carbón vegetal activado (10% de Pd, 3.7 g) se le adiciona y la suspensión agitada se purga con hidrógeno (balón). La suspensión se agita bajo hidrógeno durante la noche. El análisis de TLC muestra que la reacción se completó. A continuación, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite. El catalizador consumido se lava secuencialmente con acetato de etilo y metanol. La evaporación *in vacuo* proporciona el compuesto base como un aceite viscoso, de color marrón pálido.

i) *Preparación del Ácido 2-benciloximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6-carboxílico etil éster*: A una suspensión, agitada mecánicamente del ácido 4-(benciloxiacetil)amino-2,6-dimetil-isoftálico 1-etil éster (27 g, 0.07 mol), 2-amino-N-metil-bencenosulfonamida (13 g, 0.07 mol) y tolueno anhidro (500 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos, se le adiciona tricloruro de fósforo (51 mL, 0.56 mol) con un embudo de adición. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se calienta a reflujo. Después de 45 minutos el análisis de LCMS indica que la reacción se completó. La suspensión se enfría a temperatura ambiente y la fase de solución se decanta a partir del material sólido. La solución y el material sólido se trabajan de forma separada. La solución de tolueno se somete a partición entre acetato de etilo y solución saturada acuosa de NaHCO_3 con agitación vigorosa para proporcionar una solución bifásica clara. Las fases acuosa y orgánica se separan y la fase acuosa se extrae (x 2) con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evaporan *in vacuo* para proporcionar un aceite de color naranja. De forma similar, el material sólido se agita vigorosamente con acetato de etilo y solución saturada acuosa de NaHCO_3 para proporcionar una solución bifásica clara. Las fases acuosa y orgánica se separan y la fase acuosa se extrae (x 2) con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evaporan *in vacuo* para proporcionar un aceite de color naranja. La trituración del aceite de color naranja con éter dietílico proporciona un sólido de color amarillo, el cual se retira por filtración, se lava con éter dietílico y se seca con aire para proporcionar el compuesto base.

k) *Preparación del Ácido 2-hidroximetil-5,7 dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6-carboxílico etil éster*: Una solución del ácido 2-benciloximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6-carboxílico etil éster (15 g, 0.028 mol) en THF anhidro (270 mL) se desgasifica bajo vacío. Se le adiciona paladio en carbón vegetal activado (Acros, 10% de Pd, 930 mg) y la suspensión se purga con hidrógeno (balón). La suspensión se agita bajo hidrógeno durante la noche. El análisis de TLC y LCMS indica que material inicial permanece. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite, y el catalizador se lava secuencialmente con metanol, DCM y metanol. El filtrado se evapora para proporcionar un sólido de color crema. La trituración con éter dietílico proporciona un sólido de color blanco, el cual se retira por filtración y se seca con alto vacío para proporcionar el compuesto base. El filtrado etéreo, que contiene material inicial sin-reaccionar, se evapora *in vacuo* y el residuo se somete a un segundo ciclo de hidrogenación (Pd-C, 920 mg): después de la agitación durante la noche bajo hidrógeno, la TLC/LCMS indica la ausencia del material inicial. La mezcla de reacción se trabaja como anteriormente, para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco.

l) *Preparación del ácido 2-hidroximetil-5,7-trimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxílico*: El ácido 2-hidroximetil-5,7-trimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxílico etil éster (1.006 g, 2.3 mmol) se disuelve en 48% de ácido bromhídrico y la solución se calienta a 120 °C, durante 4.5 h luego se deja agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evapora *in vacuo* y el residuo se suspende en acetato de etilo. La evaporación de la suspensión proporciona el compuesto base crudo como un polvo de color amarillo pálido, el cual se utiliza sin otra purificación.

m) *ácido 2-hidroximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxílico butil éster*: Una solución del ácido 2-hidroximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6-carboxílico (238 mg, 0.58 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente, se le adiciona carbonato de cesio (187 mg, 0.57 mmol) luego, gota a gota, 1-bromobutano (0.062 mL, 0.58 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se somete a partición entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4) y se evaporan *in vacuo*. La cromatografía instantánea con gradiente de elución automatizado (0-80% de acetato de etilo en hexanos) proporciona el compuesto base como un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (3 H, t, $J = 7$ Hz), 1.49 (2 H, m), 1.76 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.65 (3 H, d, $J = 5$ Hz), 2.75 (3 H, s), 3.98 (1 H, t, $J = 5$ Hz), 4.07 (2 H, d, $J = 5$ Hz), 4.39 (2 H, m), 4.80 (1 H, br t, $J = 5$ Hz), 7.36 (1 H, dd, $J = 1.5, 8$ Hz), 7.50 (1 H, s), 7.76 (2 H, m), 8.14 (1 H, dd, $J = 1.5, 8$ Hz).

Ejemplo referencia 103: Ácido 2,5,7-trimetil-3-(2-metilsulfamoilfenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6-carboxílico ciclobutilmetil éster

a) *Preparación del ácido 4-acetilamino-2,6-dimetil-isoftálico 1-etil éster*: A una solución agitada del ácido 4-acetilamino-2,6-dimetil-isoftálico (5 g, 20 mmol) en DCM (50 mL) bajo argón, se le adicionó DIPEA (11 mL, 60

mmol). La solución incolora se enfría en un baño de hielo. Se le adicionó anhídrido acético (2 mL), gota a gota. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante la noche y la mezcla de reacción se evaporó *in vacuo*. Al residuo se le adicionó acetato de etilo y ácido clorhídrico 2M. Un sólido de color blanco se precipita a partir de la mezcla bifásica. El sólido de color blanco se retira por filtración y la fase orgánica del filtrado se seca (Na₂SO₄) y se evapora *in vacuo* para proporcionar más sólido de color blanco. Los sólidos de color blanco combinados se secan *in vacuo*, para proporcionar el compuesto base.

b) Preparación del ácido 2, 5, 7-trimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6-carboxílico etil éster:

Una mezcla heterogénea del ácido 4-acetilamino-2,6-dimetil-isoftálico 1-etil éster (5.39 g, 1.95 mmol), 2-amino-N-metil-bencenosulfonamida (3.63 g, 1.95 mmol), y tricloruro de fósforo (8.5 mL, 9.7 mmol) en tolueno (220 mL), se calienta a 140 °C (temperatura de baño de aceite), durante 3.5 h. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y luego se evapora *in vacuo*. Se le adiciona suficiente acetato de etilo para disolver el residuo y la solución se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado, luego salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora *in vacuo*. La trituración del residuo con diclorometano proporciona un sólido de color blanco, que se retira por filtración. La evaporación de la solución del filtrado seguido por la trituración con acetato de etilo proporciona un segundo cultivo del sólido de color blanco. Se repitió el procedimiento de evaporación-trituración, para proporcionar otros dos cultivos de sólido de color blanco. Los sólidos de color blanco combinados se lavan con éter y se secan *in vacuo*, para proporcionar el compuesto base.

c) Preparación del ácido 2,5,7-trimetil-3-(2-metilsulfamoilfenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6- carboxílico:

El ácido 2,5,7-trimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6- carboxílico etil éster (1.006 g, 2.3 mmol) se disuelve en 48% de ácido bromhídrico y la solución se calienta a 120 °C, durante 4.5 h, luego se deja agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evapora *in vacuo* y el residuo se suspende en acetato de etilo. La evaporación de la suspensión proporciona el compuesto base crudo como un polvo de color amarillo pálido, el cual se utiliza sin otra purificación.

d) Preparación del ácido 2,5,7-trimetil-3-(2-metilsulfamoilfenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6- carboxílico

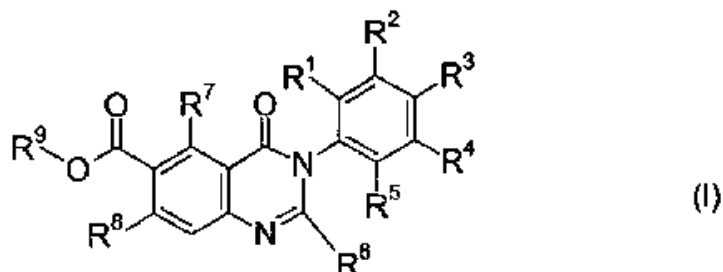
ciclobutilmetil éster: A una solución del ácido 2,5,7-trimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina- 6-carboxílico (196 mg, 0.488 mmol) en DMF (4.5 mL) a temperatura de baño de hielo se le adiciona, gota a gota, hexametildisilazida de sodio (1.0 M en THF, 0.488 mL). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se le adiciona bromometil ciclobutano (0.055 mL, 0.488 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se le adiciona yoduro de potasio (cantidad catalítica) y la mezcla de reacción se calienta en un tubo sellado a 90 °C, en un instrumento de microondas sencillo por 1 h, 25 min. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se somete a partición entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora *in vacuo*. La cromatografía instantánea con gradiente de elución automatizado (10-80% de acetato de etilo en hexanos), proporciona el compuesto base como un sólido de color blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.87 (2 H, m), 1.94 (2 H, m), 2.13 (2 H, m) solapamiento 2.18 (3 H, s), 2.42 (3 H, s), 2.65 (3 H, d, J = 5 Hz), 2.73 (3 H, s) solapamiento 2.77 (1 H, m), 4.35 (2 H, d, J = 5 Hz), 4.82 (1 H, br m), 7.35 (1 H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.41 (1 H, s), 7.71 (1 H, m), 7.78 (1 H, m), 8.14 (1 H, dd, J = 1.5, 8 Hz).

Los siguientes compuestos de fórmula I, en donde R¹ es SO₂-NHCH₃, R², R³, R⁴ y R⁵ son H, y R⁷ y R⁸ son metil, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 102 o el Ejemplo referencia 103, pero utilizando los materiales iniciales apropiados (Ej = Ejemplo; con los siguientes datos de retención de HPLC [min] y masa iónica):

Ej	R6	R9	Masa iónica (Ion)	RT* [min]
104	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₃	459.6 (M)+	5.6
107	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	458.2 (M+H)+	6.6
111	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	457.4 (M)+	6.47
* Condiciones HPLC: Phenomenex Luna fase reversa C18 micron 30 X 4.9mm; Gradiente de elución 10% de MeCN en agua (+0.08% de ácido fórmico) a 100% de MeCN durante 10 min (velocidad = 3.0 mL/min; detección = 254 nm).				

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en donde

5 R^1 es $-S(=O)_2-N(H)-CH_3$;

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 ind0ependientemente son hidrógeno; halógeno; alquilo C_1-C_4 ; alqueno C_2-C_4 ; cicloalquilo C_3-C_7 ; cicloalquilo C_3-C_7 alquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_4 ; alquilo C_1-C_4 carboxi; hidroxialcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_4 ; hidroxil; hidroxialquilo C_1-C_4 ; fenilalquilo C_1-C_4 el cual es opcionalmente sustituido por hidroxil, alcoxi C_1-C_4 , carboxil, alcoxi C_1-C_4 carbonil alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 carbonil, ciano; $-SO_2R^{10}$; ciano; $-SO_2N(R^{10})R^{11}$; $-S-R^{10}$ o $-SOR^{10}$; o R^1 , R^2 o R^2 y R^3 indican, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, un grupo carboxílico aromático o alifático que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo o un grupo heterocíclico aromático o alifático que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo del cual uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^6 es $-CH_2-O-C(O)-N(R^{12})R^{13}$, $-CH_2-X-C(O)-R^{14}$, alquilo C_1-C_4 o hidroxialquilo C_1-C_4 ;

R^7 , R^8 y R^9 independientemente son alquilo C_1-C_4 ;

15 R^{10} y R^{11} independientemente son hidrógeno, alquilo C_1-C_4 ; alqueno C_2-C_4 ; cicloalquilo C_3-C_7 ; cicloalquilo C_3-C_7 alquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_4 ; alquilo C_1-C_4 carboxi; hidroxialcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_4 ; hidroxil, hidroxialquilo C_1-C_4 ; fenilalquilo C_1-C_4 , el cual es opcionalmente sustituido por hidroxil, alcoxi C_1-C_4 , carboxil, alcoxi C_1-C_4 carbonil alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 carbonil, ciano; o R^{10} y R^{11} forman juntos un grupo heterocíclico alifático que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo del cual uno, dos o tres son heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

20 R^{12} y R^{13} independientemente son hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_4 , hidroxialcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , dihidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 carbonilalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 carbonil, ciano, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})R^{11}$, $-S-R^{10}$, $-SOR^{10}$, $-alquilen0$ $C_1-C_4-SO_2R^{10}$, $-alquilen0$ $C_1-C_4-SOR^{10}$, $-alquilen0$ $C_1-C_4-NHSO_2R^{10}$, $-alquilen0$ $C_1-C_4-CON(R^{10})R^{11}$, $-CON(R^{10})R^{11}$, $-alquilen0$ $C_1-C_4-C(O)OR^{10}$, fluoroalquilo, o R^{12} y R^{13} forman un grupo heterocíclico alifático sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo;

25 R^{14} es NH, alquilo C_1-C_4-NH- , alqueno C_2-C_4-NH- , cicloalquilo C_3-C_7-NH- , cicloalquilo C_3-C_7 alquilo C_1-C_4-NH- , alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_4-NH- , hidroxialcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_4-NH- , hidroxialquilo C_1-C_4-NH- , dihidroxialquilo C_1-C_4-NH- , alcoxi C_1-C_4 carbonilalquilo C_1-C_4-NH- , alcoxi C_1-C_4 carbonil-NH-, $-NH-alquilen0$ C_1-C_4-CN , $-NH-SO_2R^{10}$, $-NH-SO_2N(R^{10})R^{11}$, $-NH-alquilen0$ $C_1-C_4-S-R^{10}$, $-NH-SOR^{10}$, $-NH-alquilen0$ $C_1-C_4-SO_2R^{10}$, $-NH-alquilen0$ $C_1-C_4-SOR^{10}$, $-NH-alquilen0$ $C_1-C_4-NH-SO_2R^{10}$, $-NH-alquilen0$ $C_1-C_4-CON(R^{10})R^{11}$, $-NH-CON(R^{10})R^{11}$, $-NH-alquilen0$ $C_1-C_4-C(O)OR^{10}$, $-NH-fluoroalquilo$, o un grupo heterocíclico alifático sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo;

X es O o CH_2 ;

en la forma de base libre o de sal de adición de ácido.

35 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula I, el cual se selecciona del grupo, que consiste de los compuestos

ácido 2-etilcarbamoiloximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6- carboxílico etil éster,

ácido 2-(2-hidroxi-etilcarbamoiloximetil)-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6-carboxílico etil éster,

los compuestos de la fórmula I, en los cuales R^1 es $-S(=O)_2-N(H)-CH_3$, cada uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es hidrógeno, R^6 es $-CH_2-O-C(=O)-N(H)-R^{12}$, cada uno de R^7 y R^8 es metil, y R^9 es etil, se enumeran en la siguiente tabla

R^{12}
$-C(CH_3)_2CH_2OH$
$-C(CH_3)_2-CH_2-OH$
$-CH_2CH_2-O-CH_3$
$-CH(CH_2-OH)_2$
$-CH_2-C(O)NH_2$
$-CH_2C(CH_3)_2OH$

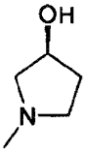
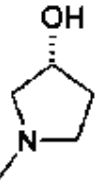
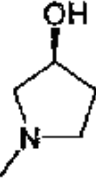
5

los compuestos de la fórmula I, en los cuales R^1 es $-S(=O)_2-N(H)-CH_3$, cada uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es hidrógeno, R^6 es $-CH_2-O-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$, cada uno de R^7 y R^8 es metil, y R^9 es etil, se enumeran en la siguiente tabla


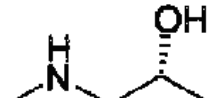
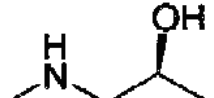
R ¹²	R ¹³
-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-CH ₂ -	
-CH ₂ -CH ₂ -(R)-CHOH-CH ₂ -	
-CH ₂ -CH ₂ -C(O)-CH ₂ -	
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(R)-CH(CH ₂ OH)-	
-CH ₂ -CH ₂ -(S)-CHOH-CH ₂ -	
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(S)-CHOH-CH ₂ -	

ácido 2-(2-hidroxi-etilcarbamoiloximetil)-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6-carboxílico propil éster,

- 5 los compuestos de la fórmula I, en los cuales R¹ es -S(=O)_nN(H)-CH₃, cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es hidrógeno, R⁶ es -CH₂-O-C(=O)-R¹⁴, y cada uno de R⁷ y R⁸ es metil, se enumeran en la siguiente tabla

R ¹⁴	R ⁹
NHCH ₂ CH ₂ OH	CH(CH ₃) ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

(continuación)

R ¹⁴	R ⁹
	CH ₂ CH ₂ CH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₃

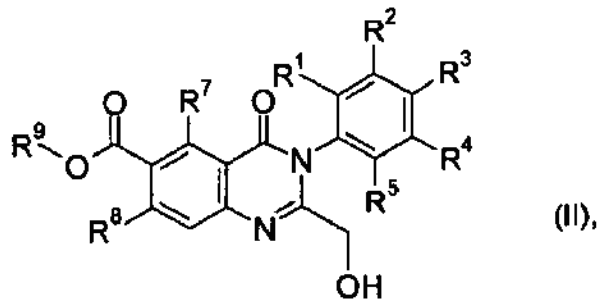
ácido 2-hidroxi-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoyl-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6- carboxílico butil éster

- 5 y los compuestos de la fórmula I, en los cuales R¹ es -S(=O)₂-N(H)-CH₃, cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es hidrógeno, y cada uno de R⁷ y R⁸ es metil, se enumeran en la siguiente tabla

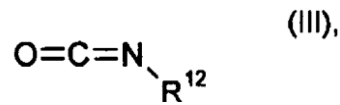
R ⁶	R ⁹
CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₃
CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂

en forma de base libre o en forma de adición de ácido.

- 10 **3.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de la fórmula I, el cual es el ácido 2-etilcarbamoiloximetil-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoyl-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-6- carboxílico etil éster en forma de base libre o en la forma de adición de ácido.
- 4.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de la fórmula I, el cual es el ácido 2-(2-hidroxi-etilcarbamoiloximetil)-5,7-dimetil-3-(2-metilsulfamoyl-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6- carboxílico etil éster en forma de base libre o en la forma de adición de ácido.
- 15 **5.** Un proceso para la preparación de un compuesto, según se define en la reivindicación 1, de la fórmula I en forma de base libre o en la forma de adición de ácido, que comprende
- (i) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde R⁶ es -CH₂-O-C(=O)-N(R¹²)-R¹³, y R¹³ es hidrógeno, la etapa de reacción de un compuesto de la fórmula

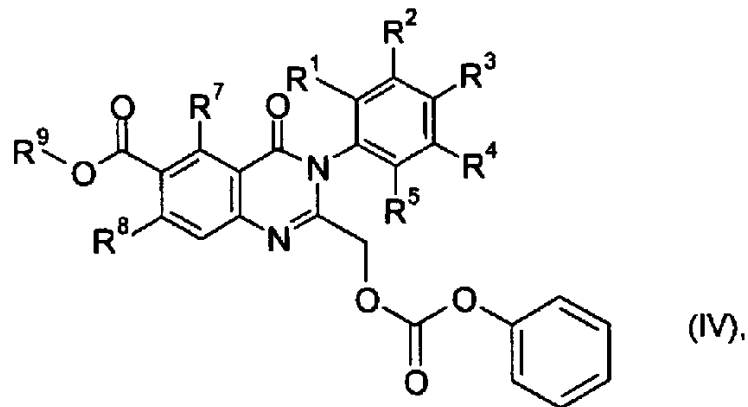


en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹, son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula



en donde R¹² es como se define en la reivindicación 1; o

- 5 (ii) alternativamente a (i) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde R⁶ es -CH₂-C(=O)-N(R¹²)-R¹³, y R¹³ es hidrógeno, la etapa de reacción de un compuesto de la fórmula

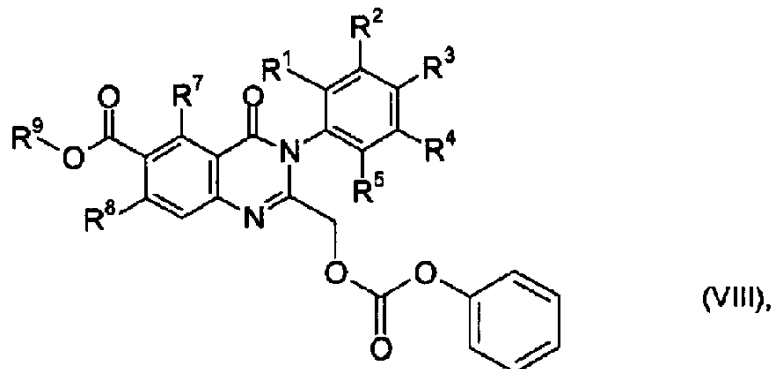


en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula

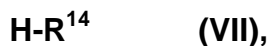


- 10 en donde R¹² es como se define en la reivindicación 1; o

(iii) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde R⁶ es -CH₂-O-C(=O)-R¹⁴, la etapa de reacción de un compuesto de la fórmula

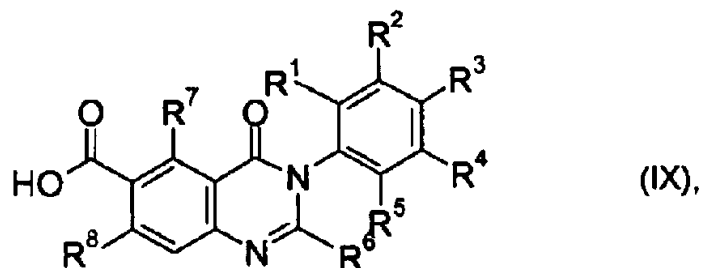


en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8$ y R^9 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula

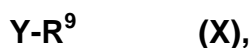


en donde R^{14} es como se define en la reivindicación 1; o

- 5 (iv) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde R^6 es alquilo C₁-C₄ o hidroxialquilo C₁-C₄, la etapa de reacción de un compuesto de la fórmula



en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7$ y R^8 son como se definen en la reivindicación 1, y R^6 es alquilo C₁-C₄ o hidroxialquilo C₁-C₄, con un compuesto de la fórmula



- 10 en donde R^9 es como se define en la reivindicación 1, y Y es un grupo saliente;

y la recuperación del compuesto obtenido de esta manera de la fórmula I, en forma de base libre o en la forma de adición de ácido.

- 15 **6.** Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo junto con un diluyente o portador de este farmacéuticamente aceptable.

7. Una combinación, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, y una segunda sustancia farmacéutica.

- 20 **8.** El uso de un compuesto, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno ocular seleccionado del grupo, que consiste de glaucoma, glaucoma de tensión normal y una afección o enfermedad neurodegenerativa de la retina o del nervio óptico.