

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 472**

51 Int. Cl.:

C07D 239/84 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2008 E 08763865 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **20.01.2010 EP 2144889**

54 Título: **Derivados de quinazolín-oxima como inhibidores de Hsp90**

30 Prioridad:

17.05.2007 GB 0709534

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.02.2013

73 Titular/es:

**DAC S.R.L. (100.0%)
PIAZZETTA BOSSI 4
20121 MILANO, IT**

72 Inventor/es:

**COURTNEY, STEPHEN MARTIN;
WHITTAKER, MARK;
MATHER, OWEN CLIFFORD;
YARNOLD, CHRISTOPHER JOHN;
BARKER, OLIVER ROBIN;
MONTALBETTI, CHRISTIAN ALDO GEORGES
NAPOLEON;
HESTERKAMP, THOMAS y
GARDINER, MIHALY DANIEL**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 394 472 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 quinazolin-oxima como inhibidores de Hsp90.

5 Campo de la Invención

10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad inhibidora de Hsp90 y al uso de estos compuestos en medicina, en particular para el tratamiento de enfermedades y condiciones que son mediadas por actividad de Hsp90 excesiva o inapropiada tal como cánceres, enfermedades o condiciones de infección viral e inflamatorias. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos. En particular, la invención se refiere a oximas de 2-amino-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona y estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

Antecedentes de la Invención

15 La chaperona de choque de calor 90 (Hsp90) es una diana que emerge en el tratamiento de cáncer debido a su papel importante en regular proteínas clave en el crecimiento celular, supervivencia y secuencias de diferenciación. Los inhibidores de Hsp90 pueden tener además uso médico en el tratamiento de infecciones virales y condiciones inflamatorias. La Hsp90 asiste el plegamiento, maduración, estabilidad y tráfico de un grupo específico de proteínas llamadas proteínas cliente.

20 La función de Hsp90 se regula mediante una bolsa en la región N-terminal de la proteína que enlaza e hidroliza la ATP. La ocupación de esta bolsa por ligandos de afinidad elevada previene las proteínas cliente de Hsp90 de lograr su conformación funcional madura. Las proteínas clientes de Hsp90 son principalmente cinasas, receptores de esteroides y factores transcripcionales implicados en impulsar malignidad de etapas múltiples y, además, proteínas oncogénicas mutadas requeridas para el fenotipo transformado. Ejemplos incluyen Her2, Raf-1, Akt, Cdk4, cMet, p53 mutante, ER, AR, BRaf mutante, Bcr-Abl, Fit-3, Polo-1 cinasa, HIF-1 alfa, y hTERT (ver implicaciones terapéuticas y de diagnóstico de la activación de Hsp90. Trends Mol. Med. 2004, 10, 283-290; inhibidores de Hsp90 como agentes quimioterapéuticos contra cáncer novedosos. Trends Mol. Med. 2002, 8, S55-S61; y Hsp90 como un objetivo terapéutico para terapia de cáncer: las historias desdobladas. Expert Opin. Biol. Ther. 2002, 2, 3-24).

30 En los últimos años se ha confirmado un crecimiento tremendo en el descubrimiento de inhibidores específicos de Hsp90 que pertenecen a varias clases químicas distintas, que incluyen ansamicinas de benzoquinona (por ejemplo derivados de geldanamicina), derivados de radicicol, inhibidores a base de andamios de purina, dihidroxifenilpirazoles, y péptidos pequeños. Entre ellos, 17-AAG y 17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-DMAG), derivados de la geldanamicina de producto natural, están actualmente bajo evaluación en múltiples pruebas clínicas. 17-AAG inhibe la Hsp90 al enlazar competitivamente a su sitio de enlace ATP N-terminal. Este sitio está altamente conservado entre las proteínas de la familia Hsp90, cuyas membranas humanas incluyen Hsp90 α y Hsp90 β citoplásmica, Grp94 residente de ER, y proteína 1 asociada con el receptor del factor de necrosis tumoral mitocondrial (Trap1). El complejo de chaperona Hsp90 facilita el plegamiento de las proteínas cliente a través de ciclos de copulación de hidrólisis de ATP. De esta forma, la inhibición de la actividad ATPasa resulta en desplegamiento y degradación de las proteínas cliente vía la secuencia de ubiquitina-proteasoma y a su vez conduce a la interrupción de crecimiento o apoptosis en células cancerosas (ver J. Med. Chem. 2006, 49, 4606-4615).

45 Hsp90 es sobreexpresado (aproximadamente 2-20 veces) en múltiples tipos de tumores como un resultado de la transformación oncogénica (por ejemplo acumulación de proteínas mutadas) y estrés celular (por ejemplo pH bajo y falta de nutrientes). Las células cancerosas son muy adaptables a microambientes hostiles y son capaces de adquirir resistencia al fármaco, en parte debido a su inestabilidad genética inherente y plasticidad. Por lo tanto, existe una necesidad de inhibidores de Hsp90 para combatir una variedad de tumores difíciles de tratar al interrumpir concurrentemente un amplio intervalo de secuencias oncogénicas.

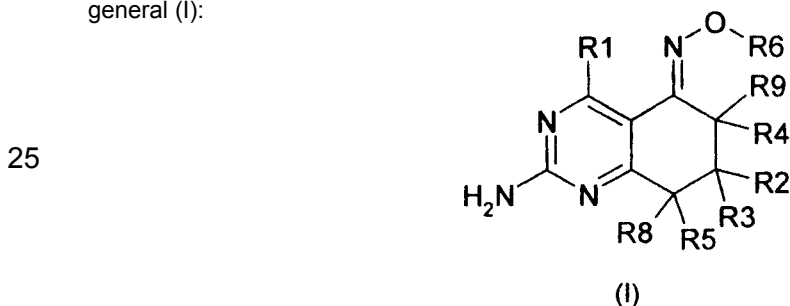
50 Más recientemente llega a ser aparente que la función de Hsp90 también es requerida para sostener infecciones virales causadas por ejemplo por el virus de estomatitis vesicular, paramixovirus SV5, HPIV-2, HPIV-3, SV41 y bunyavirus LaCrosse (actividad antiviral y degradación de polimerasa de RNA después de la inhibición de Hsp90 en un intervalo de virus de hebra negativa. Los inhibidores de Hsp90 geldanamicina y radicicol fueron mostrados para bloquear la replicación de citomegalovirus humano (HCMV) y virus de herpes simple tipo 1 en sistemas de cultivo de célula relevante (Geldanamicina, un inhibidor potente y específico de Hsp90, inhibe la expresión del gen y la replicación de citomegalovirus humano. Antivir. Chem. Chemother. 2005, 16, 135-146; Geldanamicina, un ligandos de choque proteínico 90 caliente, inhibe la replicación del virus de herpes simple tipo 1 in vitro. Antimicrob. Agents Chemother: 2004, 48, 867-872). Células tratadas con geldanamicina y radicicol fallan para montar una respuesta anti-viral dependiente de NFkappaB y la función de Hsp90 ha sido mostrada para ser requerida para señalización de NFkappaB propia (Requerimiento de la actividad de Hsp90 para biosíntesis de IkkappaB cinasa (IKK) y para activación de IKK y NFkappaB constitutiva y capaz de ser inducido. Oncogene 2004, 23, 5378-5385). La secuencia de señalización de NFkappaB es igualmente operativa en condiciones inflamatorias y la actividad anti-inflamatoria reportada de geldanamicina es potencialmente explicada por la falta de función como

factor de transcripción del NFkappaB en ausencia de la función de chaperona Hsp90 (Interrupción de la función de Hsp90 resulta en la degradación del fin de dominio de cinasa, proteína que interactúa con el receptor (RIP), y obstrucción de la activación del factor-κB nuclear inducido por el factor de necrosis tumoral. J. Biol. Chem. 2000, 275, 10519-10526; la Geldanamicina inhibe la activación de NFkappaB y la expresión del gen interleucina-8 en el epitelio respiratorio humano cultivado. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2001, 25, 92-97). Alternativamente la función anti-inflamatoria del inhibidor de Hsp90 puede ser relacionada con el hecho de que el receptor de glucocorticoides es una proteína cliente para Hsp90 que no funciona apropiadamente como regulador transcripcional de genes pro- y anti-inflamatorios en ausencia de la función de Hsp90 (Aislamiento de mutantes Hsp90 al tamizar para disminuir la función del receptor de esteroides. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1993, 90, 11424-11428; Geldanamicina, un inhibidor de la transducción de señal mediada por el choque proteínico 90 caliente (Hsp90) tiene efectos anti-inflamatorios e interactúa con el receptor de glucocorticoides in vivo. Br. J. Pharmacol. 2000, 131, 13-16).

En resumen, debido a su efecto pleiotrópico en moléculas reguladoras centrales como cinasas, factores de transcripción y receptores de la hormona, inhibidores de Hsp90 novedosos pueden tener utilidad médica no solamente en cáncer sino también para el tratamiento de infecciones virales y estados de enfermedad inflamatorios como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, etc.

La WO 2006/113498 y WO 2007/041362 se refieren respectivamente a compuestos de 2-aminoquinazolin-2-ona y 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona los cuales son inhibidores de Hsp90. Los presentes inventores han inventado inhibidores de Hsp90 alternativos y han, sorprendentemente, encontrado que el grupo cetona en estos compuestos de la técnica anterior pueden ser reemplazados por un grupo con volumen aumentado y funcionalidad sin pérdida de actividad y, en algunos casos, con actividad aumentada.

Por lo tanto, en un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula general (I):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

30 R1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, tilo, alcoxi de C1-C6, alquiltiol de C1-C6, alquilo de C1-C10, alquilamino de C1-C6, arilamino, aril(alquilo de C1-C6)amino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de C3-C7, o heterociclilo de C3-C7, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

35 R2 y R3 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-C10, alqueno de C2-C10, alquino de C2-C10, cicloalquilo de C3-C7, cicloalqueno de C5-C7, arilo, heteroarilo, o heterociclilo de C3-C7, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; R2 y R3 pueden también formar un sistema de anillo espiro de 3 a 6 miembros, opcionalmente fusionado con un anillo de arilo o heteroarilo;

40 R4, R5, R8 y R9 son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-C6, -OR7, -SR7, -NR7R7', -OC(O)R7', -N(R7)C(O)R7', o -N(R7)SO2R7'; R4 y R9 y/o R5 y R8 pueden también formar un sistema de anillo espiro de 3 a 6 miembros, opcionalmente fusionado con un anillo de arilo o heteroarilo;

40 R7 y R7' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C1-C6, alqueno de C2-C5, alquino de C2-C5, cicloalquilo de C3-C7, cicloalqueno de C5-C7, arilo, heteroarilo, o heterociclilo de C3-C7, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

o

45 cuando R4, R5, R8 o R9 es -OC(O)R7', -N(R7)C(O)R7', o -N(R7)SO2R7', R7' puede adicionalmente ser NR10R11, donde R10 y R11 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de C1-C6;

y

R6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, (CH2)nC(O)R12, alquilo de C1-C6N(R14)2, cicloalquilo de C3-C7, cicloalqueno de C5-C7, arilo, heteroarilo, o heterociclilo de C3-C7, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

50 n es 0 a 4;

R12 es alquilo de C1-C6, OH, O(alquilo de C1-C6) o N(R13)₂;

donde:

5 cada R13 es independientemente hidrógeno, metilo o etilo, o los dos grupos R13 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de N opcionalmente sustituido, O o S;

cada R14 es independientemente hidrógeno, alquilo de C1-C6, o los dos grupos R14 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de N opcionalmente sustituido, O o S.

10 Los compuestos de la invención tienen actividad inhibidora de Hsp90 y son por lo tanto útiles para el tratamiento de enfermedades y condiciones que son mediadas por actividad de Hsp90 excesiva o inapropiada tales como cánceres, infección viral y enfermedades o condiciones inflamatorias.

15 En el contexto de la presente especificación, el término "alquilo de C1-C6" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada, completamente saturada, lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, n-hexilo, metilenciclopropilo, metilenciclobutilo y metilenciclopentilo. "Alquilo de C1-C3" y "alquilo de C1-C10" tienen significados similares excepto que contienen de uno a tres y de uno a diez átomos de carbono respectivamente.

20 El término "alqueno de C2-C10" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene de dos a diez átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos incluyen etenilo, 2-propenilo e isobutenilo. "Alqueno de C2-C5" y "alqueno de C2-C6" tienen los significados similares excepto que contienen de dos a cinco y de dos a seis átomos de carbono respectivamente.

25 El término "alquino de C2-C10" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene de dos a diez átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos incluyen etinilo, 2-propinilo e isobutinilo. "Alquino de C2-C5" y "alquino de C2-C6" tienen los significados similares excepto que contienen de dos a cinco y de dos a seis átomos de carbono respectivamente.

30 Cuando grupos alquilo, alqueno y alquino son sustituidos, sustituyentes adecuados incluyen uno o más grupos halo, OH, SH, O(alquilo de C1-C6), S(alquilo de C1-C6), nitro, NH₂, NH(alquilo de C1-C6), N(alquilo de C1-C6)₂, cicloalquilo de C3-C7, heterociclilo de C3-C7, arilo, heteroarilo, -O(cicloalquilo de C3-C7), -O(heterociclilo de C3-C7), -O(arilo) o -O(heteroarilo).

35 "Cicloalquilo de C3-C7" se refiere a un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. "Cicloalquilo de C3-C11" tiene los significados similares excepto que contiene un anillo carbocíclico de 3 a 11 miembros.

"Cicloalqueno de C5-C7" se refiere a un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros que tiene al menos un anillo de doble enlace carbono-carbono. "Cicloalqueno de C5-C11" tiene los significados similares excepto que contiene un anillo carbocíclico de 5 a 11 miembros.

40 "Heterociclilo de C3-C7" se refiere a un sistema de anillo de 3 a 7 miembros que tiene al menos un heteroátomo elegido de N, O o S y opcionalmente está parcialmente insaturado. Ejemplos de tales grupos incluyen morfolino, pirrolidino, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo. "Heterociclilo de C3-C11" tiene los significados similares excepto que contiene un sistema de anillo de 3 a 11 miembros.

En la presente especificación, "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.

45 El término "arilo" en el contexto de la presente especificación se refiere a un sistema de anillo que tiene de 5 a 14 átomos de carbono en el anillo y que contiene hasta tres anillos, al menos uno de los cuales tiene carácter aromático. Ejemplos de grupos arilo son benceno, bifenilo y naftaleno.

El término "heteroarilo" en el contexto de la presente especificación se refiere a un sistema de anillo que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo, uno o más de los cuales es un heteroátomo seleccionado de N, O y S y que contiene hasta tres anillos, al menos uno de los cuales tiene carácter aromático. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sistemas de anillo de piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, oxazolilo, furanilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indolilo, indazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, y benzodioxolilo.

50 Cuando grupos cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo son sustituidos, pueden ser uno o más sustituyentes seleccionados de:

(i) alquilo de C1-C10, alqueno de C2-C10 o alquino de C2-C10, cualquiera de los cuales puede ser sustituido como se definió anteriormente; o

- (ii) cicloalquilo de C3-C7, cicloalquenilo de C5-C7, arilo, heteroarilo, heterociclilo de C3-C7, cualquiera de los cuales puede, a su vez, ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR10, -SR10, -NR10R10', -C(O)R10, -CO2R10, -C(O)NR10R10', -S(O)R10, -SO2R10, -SO2NR10R10', -OC(O)R10', -N(R10)C(O)R10', -N(R10)SO2R10', -CN, o -NO2; en donde R10 y R10' son cada uno independientemente halógeno, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C5 o alquinilo de C2-C5; o
- (iii) -OR11, -SR11, -NR11R11', -C(O)R11, -CO2R11, -C(O)NR11R11', -S(O)R11, -SO2R11, o -SO2NR11R11', -OC(O)R11', -N(R11)C(O)R11', o -N(R11)SO2R11', halógeno, -CN, o -NO2; en donde R11 y R11' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C5, alquinilo de C2-C5, cicloalquilo de C3-C11, cicloalquenilo de C5-C11, arilo, heteroarilo, o heterociclilo de C3-C11.
- El término "alcoxi de C1-C6" se refiere al grupo alquilo de C1-C6-O-.
- El término "alquiltiol de C1-C6" se refiere al grupo alquilo de C1-C6-S-.
- El término "alquilamino de C1-C6" se refiere al grupo alquilo de C1-C6 unido a una porción amino.
- Sales farmacéuticamente apropiadas y veterinariamente aceptables de los compuestos de las fórmulas generales (I) y (II) incluyen sales de adición básicas tales como sodio, potasio, calcio, aluminio, zinc, magnesio y otras sales de metal así como también colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina y otras sales de adición básicas conocidas.
- Cuando sea apropiado, sales farmacéuticamente apropiadas o veterinariamente aceptables pueden taimen incluir sales de ácidos orgánicos, especialmente ácidos carboxílicos, incluyendo pero no limitados a acetato, trifluoroacetato, lactato, gluconato, citrato, tartrato, maleato, malato, pantotenato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, butirato, digluconato, ciclopentanato, glucoheptanato, glicerofosfato, oxalato, heptanoato, hexanoato, fumarato, nicotinato, pamoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, tartrato, lactobionato, pivolato, canforato, undeconato y succinato; ácidos sulfónicos orgánicos tales como metansulfonato, etansulfonato, sulfonato de 2-hidroxietano, canforsulfonato, 2-naftalensulfonato, bencensulfonato, p-clorobencensulfonato y p-toluensulfonato; y ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, hemisulfato, tiocianato, persulfato, fosfórico y sulfónico.
- Sales que no son farmacéuticamente o veterinariamente aceptables pueden todavía ser valiosas como intermediarios.
- Profármacos son cualesquiera compuestos unidos covalentemente los cuales liberan el fármaco principal activo de acuerdo con la fórmula general (I) in vivo.
- En los compuestos del primer aspecto de la invención, es mayormente preferido que, independientemente o en cualquier combinación:
- R8 sea H; y
- R9 sea H.
- Otros compuestos preferidos incluyen aquellos en los cuales R1 es hidrógeno o alquilo de C1-C6, que puede opcionalmente ser sustituido con halo. Es más preferidos que R1 sea hidrógeno o alquilo de C1-C3, pero compuestos particularmente útiles son aquellos en los cuales R1 es hidrógeno, metilo o etilo.
- Compuestos más activos de la fórmula general (I) incluyen aquellos en los cuales, además de R8 y R9, R4 y R5 también son hidrógeno.
- En otros compuestos preferidos de la fórmula general (I), uno o ambos de R2 y R3 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo de C3-C7, heterociclilo de C3-C7 o alquilo de C1-C6, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre porciones de halógeno, OH, alcoxi de C1-C6, O-cicloalquilo de C3-C7, arilo, heteroarilo, heterociclilo de C3-C7, O-heterociclilo de C3-C7, O-arilo, O-heteroarilo, o, excepto cuando R2 o R3 es alquilo, alquilo de C1-C6, cualquiera de los cuales puede ser sustituido con metilo o halo.
- Es más preferido que uno de R2 y R3 es como se definió anteriormente y que el otro de R2 y R3 es hidrógeno.
- Compuestos particularmente útiles incluyen aquellos en los cuales R2 es hidrógeno y R3 es furanilo, tienilo, fenilo o benzo[1,3]dioxolilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido por uno o más grupos halo, metilo, metoxi, hidroxilo o fenilo, piridilo, pirazol, indolilo, metilpirazol, morfolino, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido.
- Grupos R3 especialmente preferidos incluyen 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, fenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-morfolinofenilo, 1-(2-fenoxietanol), 4-benzo[1,3]dioxolilo, bifenilo, piridilfenilo, por ejemplo, 2-piridilfenilo tal como 2-(2-piridil)fenilo, 2-(3-piridil)fenilo y 2-(4-piridil)fenilo, 4-fluoro-2-piridilfenilo, indolilfenilo, por

ejemplo, 2-(H-indol-7-il)-fenilo, 2-(1H-indol-4-il)-fenilo, 2-(1-metilpirazol-4-il)fenilo y 4-fluoro-2-(1-metilpirazol-4-il)fenilo.

5 En otros compuestos preferidos de la fórmula general (I), R6 es hidrógeno, alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido, alqueno de C2-C6 opcionalmente sustituido, alquino de C2-C6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; o R6 es C(O)alquilo de C1-C6, (CH₂)_nC(O)OH, (CH₂)_nC(O)O(alquilo de C1-C2), (CH₂)_nC(O)-morfolino o alquilo de C1-C6N(R₁₄)₂, donde R₁₄ y n son como se definieron anteriormente.

10 En particular, R6 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, hexinilo, fenilo, -alquilo de C1-C3N(alquilo de C1-C2)₂, morfolino(alquilo de C1-C3)-, piperazinil(alquilo de C1-C3)-, 4-metilpiperazinil(alquilo de C1-C3)-, pirrolidino(alquilo de C1-C3), -C(O)metilo, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH, -(CH₂)₁₋₃C(O)O(alquilo de C1-C2) o -CH₂C(O)-morfolino.

En una reivindicación de la invención, el compuesto de oxima de 2-amino-7,7-dimetil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (es decir un compuesto de la fórmula (I) en donde R₁, R₄, R₅, R₆, R₈ y R₉ son todos hidrógeno y R₂ y R₃ son ambos metilo) es excluido específicamente del alcance de los compuestos de la invención.

15 En una reivindicación preferida, los compuestos de la fórmula general (I) tienen un valor IC₅₀ para inhibir la actividad de Hsp90 menor de o igual a 100 μM. En reivindicaciones más preferidas, el valor IC₅₀ es menor de o igual a 50 μM, aún más preferido con un valor IC₅₀ menor de o igual a 25 μM. Una reivindicación todavía más preferida tiene valores IC₅₀ menores de o iguales a 10 μM, y todavía reivindicaciones más preferidas tienen valores IC₅₀ menores de o iguales a 1 μM. Un ensayo representativo para determinar la actividad inhibidora de Hsp90 se describe en el Ejemplo 7.

20 Compuestos particularmente preferidos de la fórmula general (I) incluyen:

1. Oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
2. O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
3. Oxima 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
4. O-metil-oxima 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
- 25 5. Oxima-O-acetilo de 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
6. Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
7. O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
8. O-etil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
9. Ácido [2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxil]-acético
- 30 10. O-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
11. O-propil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
12. O-butil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
13. Etiléster del ácido 4-[2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxil]-butírico
14. Ácido 4-[2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxil]-butírico
- 35 15. O-(2-morfolin-4-il-etil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
16. Oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
17. O-metil-oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
18. Oxima de 2-amino-7-tien-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
19. O-metil-oxima de 2-amino-7-tien-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
- 40 20. Oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
21. O-metil-oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
22. Oxima de 2-amino-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
23. O-metil-oxima de 2-amino-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

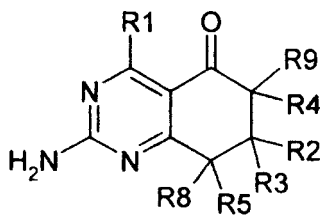
ES 2 394 472 T3

24. Oxima de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
25. Oxima de 2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
26. Oxima de 2-amino-7-(2,4-difluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
27. Oxima de 2-amino-7-(2,6-dimetoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
- 5 28. Oxima de 2-amino-7-benzo[1,3]dioxol-4-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
29. Oxima de 2-amino-7-(2-morfolin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
30. Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
31. O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
32. O-(2-dimetilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
- 10 33. Oxima de 2-amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
34. O-metil-oxima de 2-amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
35. O-(2-dimetilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
36. Oxima de 2-amino-4-metil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
37. O-metil-oxima de 2-amino-4-metil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
- 15 38. Oxima de 2-amino-7-tien-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
39. O-metil-oxima de 2-amino-7-tien-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
40. Oxima de 2-amino-4-metil-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
41. O-metil-oxima de 2-amino-4-metil-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
42. Oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
- 20 43. O-metil-oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
44. Oxima de 2-amino-7-(3-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
45. O-metil-oxima de 2-amino-7-(3-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
46. Oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
47. O-metil-oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
- 25 48. Oxima de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
49. Oxima de 2-amino-7-(2,6-dimetoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
50. Oxima de 2-amino-7-benzo[1,3]dioxol-4-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
51. Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
52. Oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
- 30 53. O-metil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
54. Ácido (2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminooxi)-acético
55. O-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
56. O-etil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
57. O-propil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
- 35 58. O-butil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
59. Etiléster del ácido 4-(2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminooxi)-butírico
60. Ácido 4-(2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminooxi)-butírico

ES 2 394 472 T3

61. O-(2-morfolin-4-il-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
62. Oxima de 2-amino-7-(2-piridin-2-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
63. Oxima de 2-amino-7-(2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
64. Oxima de 2-amino-7-(2-piridin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
- 5 65. Oxima de 2-amino-7-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
66. Oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
67. O-metil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
68. O-etil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
69. Ácido (2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminooxi)-acético
- 10 70. O-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
71. O-propil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
72. O-butil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
73. Etiléster del ácido 4-(2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminooxi)-butírico
74. O-(3-morfolin-4-il-propil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
- 15 75. O-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
76. O-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
77. O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
78. O-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
79. O-(2-morfolin-4-il-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
- 20 80. O-(2-dietilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
81. O-(2-dimetilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
82. O-(3-piperazin-1-il-propil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
83. O-hex-5-inil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
84. Oxima de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
- 25 85. Oxima de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
86. Oxima de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-2-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
87. Oxima de 2-amino-7-(5-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
88. O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
89. Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
- 30 90. O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona
91. Oxima de 2-amino-4-etil-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
- y sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, y profármacos.
- 35 (II) Compuestos de la fórmula general (I) pueden ser preparados a partir de compuestos de la fórmula general

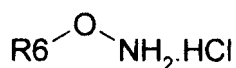
5



(II)

en donde R1, R2, R3, R4, R5, R8 y R9 son como se definieron anteriormente para la fórmula general (I), mediante la reacción con un compuesto de la fórmula general (III):

10



(III)

15

en donde R6 es como se definió anteriormente para la fórmula general (I). Típicamente, la reacción se conduce en un solvente orgánico polar tal como cloroformo o piridina y puede ser necesario calentar la mezcla de reacción, por ejemplo entre aproximadamente 50 y 80°C.

20

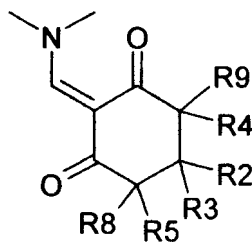
Este método es efectivo para la mayoría de grupos R6 y en particular puede ser utilizado para compuestos en los cuales R6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6\text{N}(\text{R}_{14})_2$, donde n es 1 a 4, R12 y R14 son como se definieron anteriormente, cicloalquilo de C3-C7, cicloalqueno de C5-C7, arilo, heteroarilo, o heterociclilo de C3-C7. La elección del solvente dependerá de la naturaleza del grupo R6. Cuando R6 es hidrógeno, el cloroformo puede ser el solvente preferido, pero cuando R6 es distinto de hidrógeno, la piridina puede ser un solvente más adecuado.

25

Compuestos de la fórmula general (III) son bien conocidos y son ya sea fácilmente disponibles o pueden ser preparados por métodos estándar conocidos para aquellos de habilidad en la técnica.

Compuestos de la fórmula general (II) en los cuales R1 es hidrógeno pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general (IV):

30



(IV)

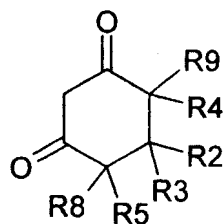
35

en donde R2, R3, R4, R5, R8 y R9 son como se definieron anteriormente para la fórmula general (I); mediante la reacción con clorhidrato de guanidina en presencia de una base tal como carbonato de sodio. La reacción de preferencia se conduce en un solvente hidrofílico tal como etanol y a temperatura elevada, típicamente bajo reflujo.

40

Compuestos de la fórmula general (IV) pueden ser preparados a partir de compuestos de la fórmula general (V):

45



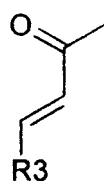
5

(V)

en donde R2, R3, R4, R5, R8 y R9 son como se definieron anteriormente para la fórmula general (I); mediante la reacción con N,N-dimetilformamida-dimetilacetal. La reacción de preferencia se conduce en un solvente hidrofílico tal como etanol y a temperatura elevada, típicamente bajo reflujo.

10

Compuestos de la fórmula general (V) en donde R2, R4, R5, R8 y R9 son todos hidrógeno pueden ser preparados a partir de compuestos de la fórmula general (VI):



15

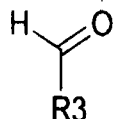
(VI)

en donde R3 es como se definió anteriormente para la fórmula general (I);

20

mediante la reacción con dietilmalonato en presencia de etóxido de sodio, seguido por la reacción con una base fuerte tal como hidróxido de sodio y subsiguiente acidificación con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico concentrado.

Compuestos de la fórmula (VI) pueden ser preparados a partir de compuestos de la fórmula (VII):



25

(VII)

en donde R3 es como se definió anteriormente para la fórmula general (I);

mediante la reacción con acetona en un solvente acuoso.

30

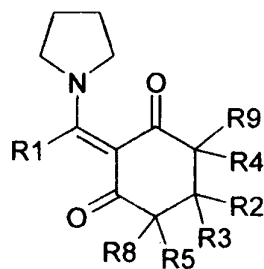
Compuestos de la fórmula general (VII) son bien conocidos en la técnica y son fácilmente disponibles o pueden ser preparados por métodos estándar conocidos para aquellos expertos en la técnica.

35

Algunos compuestos de la fórmula general (II) son difíciles de preparar directamente a partir de compuestos de la fórmula general (IV). Ejemplos de tales compuestos son los compuestos de la fórmula general (II) en donde R3 es arilo o heteroarilo sustituido con un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo. Estos compuestos pueden ser preparados a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula general (II) en donde R3 es arilo o heteroarilo sustituido con bromo mediante la reacción con el derivado de ácido aril-, heteroaril-, cicloalquil- o heterociclil-borónico apropiado, como se ilustra en el Ejemplo 4 más adelante.

40

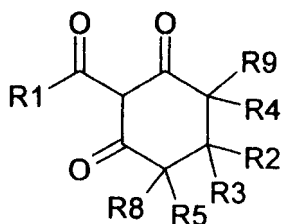
En un método alternativo, compuestos de la fórmula general (II) en donde R1 es distinto de hidrógeno puede ser preparado haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (VIII):



(VIII)

5 en donde R1, R2, R3, R4, R5, R8 y R9 son como se definieron anteriormente en la fórmula general (I); mediante la reacción con carbonato de guanidina en un solvente tal como etanol.

10 Compuestos de la fórmula general (VIII) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula general (IX):

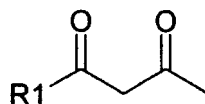


(IX)

15 en donde R1, R2, R3, R4, R5, R8 y R9 son como se definieron en la fórmula general (I); con pirrolidina.

La reacción puede ser conducida en un solvente orgánico polar tal como cloroformo y típicamente a una temperatura de 15 a 25°C, normalmente a temperatura ambiente.

20 Compuestos de la fórmula general (IX) pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de la fórmula general (V) como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula general (X):



(X)

25 en donde R1 es como se definió anteriormente para la fórmula general (I).

30 Compuestos de la fórmula general (X) son bien conocidos y son fácilmente disponibles o pueden ser preparados por métodos conocidos para aquellos de habilidad en la técnica.

35 Compuestos de la fórmula general (I) pueden ser también preparados a partir de otros compuestos de la fórmula general (I). Por ejemplo compuestos de la fórmula general (I) en donde R6 es H o alquilo de C1-C6 puede ser convertido en compuestos en donde R6 es (CH2)_n-N(alquilo de C1-C6)₂, donde n es un número entero de 1 a 4, mediante la reacción con un compuesto de la fórmula general (XI):



en donde R6 es (CH2)_n-N(alquilo de C1-C6)₂, y n es un número entero de 1 a 4. El mismo método puede también utilizarse para aminas cíclicas tales como morfolina, en cuyo caso el grupo R6 es un grupo N-morfolino.

40 Compuestos de la fórmula general (I) donde R6 es H pueden ser convertidos a compuestos donde R6 es C(O)alquilo de C1-C6 mediante la reacción con el anhídrido de ácido apropiado. Por ejemplo un compuesto de la fórmula general (I) donde R6 es C(O)CH3 puede ser obtenido haciendo reaccionar el compuesto correspondiente de la fórmula general (I) donde R6 es H con anhídrido acético.

Compuestos donde R6 es $(CH_2)_nCOO$ (alquilo de C1-C6) pueden ser hidrolizados para dar el ácido carboxílico correspondiente utilizando métodos estándar de hidrólisis.

5 Compuestos donde R6 es $(CH_2)_nC(O)OH$ pueden ser convertidos a las amidas correspondientes mediante la reacción con cloruro de tionilo para formar un cloruro de ácido seguido por la reacción de cloruro de ácido con una amina. Un ejemplo es la preparación de compuestos en los cuales R6 es $(CH_2)_nC(O)$ -morfolino.

Como se discutió anteriormente, compuestos de la fórmula general (I) son útiles para el tratamiento de enfermedades que son mediadas por la actividad de Hsp90 excesiva o inapropiada tal como cánceres, infección viral y enfermedades y condiciones inflamatorias.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar la infección viral, enfermedades y condiciones inflamatorias y enfermedades proliferativas en un sujeto humano o animal que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto o composición de la fórmula (I), efectiva para reducir o prevenir tal infección viral, enfermedades o condiciones inflamatorias o proliferación celular en el sujeto.

15 La invención también proporciona los compuestos de la fórmula general (I) para uso en la medicina, especialmente en el tratamiento de infección viral, enfermedades o condiciones inflamatorias y enfermedades proliferativas tales como cáncer.

En un aspecto adicional se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula general (I) en la preparación de un agente para el tratamiento de infección viral, enfermedades o condiciones inflamatorias y enfermedades proliferativas tales como cáncer.

20 Cánceres que pueden ser tratados utilizando los compuestos de la fórmula general (I) incluyen de pulmón y bronquios; próstata; mama; páncreas; colon y recto; tiroides; estómago; hígado y conducto biliar intrahepático; riñón y pelvis renal; vejiga urinaria; cuerpo uterino; cerviz uterina; ovario; mieloma múltiple; esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; intestino delgado; linfoma no Hodgkin; melanoma; y adenoma de colon vellosos.

25 El compuesto de la fórmula general (I) puede ser administrado en combinación con otro agente útil en el tratamiento de cáncer y ejemplos de tales agentes incluyen agentes que no inducen apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, ribozimas); polipéptidos (por ejemplo, enzimas); fármacos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumor; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticáncer, toxinas y/o radionúclidos; modificadores de respuesta biológica (por ejemplo, interferonas e interleucinas; agentes de inmunoterapia adoptivos; factores del crecimiento hematopoyético; agentes que inducen diferenciación de célula tumoral (por ejemplo, todos de ácido trans-retinoico); reactivos de terapia de gen; reactivos de terapia antisentido y nucleótidos; vacunas para tumor; inhibidores de angiogénesis, y similares.

35 Ejemplos numerosos distintos de compuestos quimioterapéuticos y terapias anticáncer adecuados para la co-administración con los compuestos de oxima de 2-amino-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la invención son conocidos para aquellos expertos en la técnica.

40 En ciertas reivindicaciones, agentes anticáncer para ser utilizados en combinación con compuestos de la fórmula general (I) comprenden agentes que inducen o estimulan apoptosis. Agentes que inducen apoptosis incluyen, pero no están limitados a, radiación, inhibidores de cinasa (por ejemplo, inhibidor de cinasa del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico [EGFR], inhibidor de cinasa del Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular [VEGFR], inhibidor de cinasa del Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos [FGFR], inhibidor de cinasa del Receptor del Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas [PGFR] 1, e inhibidores de cinasa Bcr-Abl tales como STI-571 [Gleevec o Glivec]); moléculas antisentido; anticuerpos [por ejemplo, Herceptin y Rituxan]; anti-estrógenos [por ejemplo, raloxifene y tamoxifen]; anti-andrógenos [por ejemplo, flutamida, bicalutamida, finasterida, amino-glutetamida, cetoconazol y corticosteroides]; inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2) [por ejemplo, Celecoxib, meloxicam, NS-398, y fármacos anti-inflamatorios no esteroides (NSAIDs)]; y fármacos quimioterapéuticos para cáncer [por ejemplo, irinotecan (Camptosar), CPT-II, fludarabina (Fludara), dacarbazina (DTIC), dexametasona, mitoxantrona, Mylotarg, VP-16, cisplatino, 5-FU, Doxrubicin, Taxotere o Taxol]; moléculas de señalización celular; ceramidas y citocinas; y estaurosparina; y similares.

50 Agentes anticáncer preferidos para uso en combinación con compuestos de la fórmula general (I) incluyen irinotecan, topotecan, gemcitabina, gefitinib, vatalanib, sunitinib, sorafenib, erlotinib, dexrazoxane, gleevec, herceptina, 5-fluorouracilo, leucovorina, carboplatina, cisplatina, taxanos, tezacitabina, ciclofosfamida, alcaloides vinca, imatinib, antraciclinas, rituximab, trastuzumab e inhibidores de topoisomerasa 1.

55 Los compuestos de la presente invención pueden también utilizarse para tratar otras condiciones mediadas por Hsp90, por ejemplo condiciones virales tales como hepatitis B, hepatitis C y herpes simple; condiciones inflamatorias tales como artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, Lupus eritematoso, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal; fibrosis cística; enfermedades relacionadas con angiogénesis tales como retinopatía diabética, hemangiomas y endometriosis. Además los compuestos pueden ser utilizados para tratar

condiciones del cerebro que pueden ser mediadas por Hsp90, por ejemplo scrapie o su equivalente humano, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), enfermedad de Huntington o enfermedad de Alzheimer o para proteger células normales contra toxicidad inducida por quimioterapia. Otro uso para los compuestos es resensibilizar cepas fúngicas previamente resistentes a agentes antifúngicos tales como azoles o equinocandinas.

5 El compuesto de la fórmula general (I) puede ser administrado en combinación con otro agente útil en el tratamiento de inflamación, otro agente anti-viral, un agente anti-fúngico o un agente útil para tratar cualquiera de las enfermedades o condiciones listadas anteriormente.

En todavía otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I) junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La composición puede además incluir uno o más agentes anti-cáncer adicionales tales como aquellos listados anteriormente o, alternativamente, otro agente anti-inflamatorio, antiviral o anti-fúngico o un agente útil para tratar cualquiera de las enfermedades o condiciones listadas anteriormente.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser formuladas para administración en forma oral, parenteral, sublingual, por aerosolización o rocío por inhalación, rectal, o tópicamente en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, convencionales según se desee. La administración tópica puede también implicar el uso de la administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de ionoforesis. El término parenteral como se utiliza en la presente incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal, o técnicas por infusión.

20 Preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables, estériles pueden ser formuladas de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes humectantes o dispersantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede también ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable, no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-propanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse son agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, aceites fijos, estériles son empleados convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito un aceite fijo puede emplearse incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encontró uso en la preparación de inyectables.

25 Supositorios para administración rectal del fármaco pueden prepararse al mezclar el fármaco con un excipiente adecuado no irritante tal como manteca de cacao y polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirán o derretirán en el recto y liberan el fármaco.

30 Formas de dosificación sólida para administración oral pueden incluir cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo puede ser mezclado con al menos un diluyente inerte tal como sucrosa-lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden comprender también, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación pueden también comprender agentes de amortiguamiento. Las tabletas y píldoras pueden ser preparadas adicionalmente con revestimientos entéricos.

35 Formas de dosificación líquida para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como agua. Tales composiciones pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, ciclodextrinas y agentes edulcorantes, saborizantes y de perfume.

40 Los compuestos de la presente invención pueden también ser administrados en la forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, las liposomas son generalmente derivadas de fosfolípidos u otras sustancias de lípidos. Las liposomas son formadas por cristales líquidos hidratados mono- o multi-laminares que son dispersados en un medio acuoso. Puede ser utilizado cualquier lípido fisiológicamente aceptable no tóxico y metabolizado capaz de formar liposomas. Las composiciones presentes en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizadores, conservadores, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y fosfatidilcolinas (lecitinas), ambos naturales y sintéticos. Métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Prescott (ed.), "Métodos en Biología Celular", Volumen XIV, Academic Press, New York, 1976, p. 33 et seq.

45 Los compuestos de la fórmula general (I) pueden ser administrados a un paciente en una dosis diaria total de, por ejemplo, de 0.001 a 1000 mg/kg de peso corporal al día y de más preferencia de 1.0 a 30 mg/kg de peso corporal al día. Composiciones unitarias de dosificación pueden contener tales cantidades de submúltiplos de las mismas para elaborar la dosis diaria.

55 Los agentes que son empleados en combinación con los compuestos de la fórmula general (I) serán utilizados en cantidades terapéuticas como se indica en la Physicians' Desk Reference (PDR) 47th Edición (1993),

que se incorpora en la presente como referencia, o tales cantidades terapéuticamente útiles como sería conocido por uno de habilidad ordinaria en la técnica.

5 Los compuestos de la fórmula general (I) y los otros agentes pueden ser administrados en dosificación clínica máxima recomendada o a dosis inferiores. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones de la invención pueden ser variados para obtener una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la ruta de administración, severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente. La combinación puede ser administrada como composiciones separadas o como una forma de dosificación simple que contiene ambos agentes. Cuando se administra como una combinación, los agentes terapéuticos pueden ser formulados como composiciones separadas, que se dan en el mismo tiempo o tiempos diferentes, o los agentes terapéuticos, pueden ser dados como una composición simple.

15 Antiestrógenos, tales como tamoxifen, inhiben el crecimiento de cáncer de mama a través de la inducción de la interrupción del ciclo celular, que requiere la acción del inhibidor de ciclo celular p27Kip. Recientemente, ha sido mostrado que la activación de la secuencia de Ras-Raf-MAP Kinasa altera el estado de fosforilación de p27Kip tal que su actividad inhibidora en interrumpir el ciclo celular es atenuado, contribuyendo así a la resistencia antiestrógeno (Donovan, et al., *Biol. Chem.* 276:40888, 2001). Como se reportó por Donovan et al., la inhibición de la señalización de MAPK a través del tratamiento con el inhibidor MEK cambió el estado de fosforilación de p27 en líneas celulares de cáncer de mama rectorias de la hormona en realizar así la sensibilidad de la hormona restaurada. Por consiguiente, en un aspecto, pueden ser utilizados los compuestos de la fórmula (I) o (II) en el tratamiento de cánceres dependientes de la hormona, tales como cánceres de mama y próstata, para resistencia de la hormona inversa comúnmente vista en estos cánceres con agentes anticáncer convencionales.

25 En cánceres hematológicos, tales como leucemia mielógena crónica (CML), la translocación cromosómica es responsable de la BCR-ABL tirosina cinasa constitutivamente activada. Los pacientes afligidos son sensibles a gleevec, un inhibidor de tirosina cinasa de molécula pequeña, como resultado de la inhibición de la actividad de Abl cinasa. Sin embargo, muchos pacientes con enfermedad en etapa avanzada responden a gleevec inicialmente, pero luego relapse más tarde debido a las mutaciones que confieren la resistencia en el dominio de Abl cinasa. Estudios in vitro han demostrado que BCR-Abl emplea la secuencia de Raf cinasa para producir sus efectos. Además, inhibiendo más de una cinasa en la misma secuencia proporciona protección adicional contra mutaciones que confieren resistencia. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula (I) o (II) son utilizados en combinación con al menos un agente adicional, tal como gleevec, en el tratamiento de cánceres hematológicos, tales como leucemia mielógena crónica (CML), para invertir o prevenir la resistencia a al menos un agente adicional.

30 La presente invención será entendida más fácilmente como referencia a los siguientes ejemplos.

Las siguientes son abreviaturas utilizadas en los ejemplos:

AcoH: ácido acético

35 Aq.: acuoso

Boc: ter-butoxicarbonilo

Br.s: singulete amplio

CHLOROFORM-d: cloroformo deuterizado

conc.: concentrado

40 CHCl₃: cloroformo

CH₂(COEt)₂: malonato de dietilo

d: doblete

dd: doblete de dobletes

DCM: diclorometano

45 DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: sulfóxido de dimetilo

Et₃N: trietilamina

EtOAc: acetato de etilo

EtOH: etanol

- g: gramo
 GC: cromatografía de gas
 h: hora
 H: protón
- 5 HCl: ácido clorhídrico
 CLAP: cromatografía líquida de alta performance
 Hz: hertz
 valor de IC50: la concentración de un inhibidor que causa una reducción del 50% en una actividad medida
- 10 IPA: isopropanol
 iPrOH: isopropanol
 CL/EM: cromatografía líquida/espectrometría de masas
 m: multiplete
 M: molar
 MeOH: metanol
- 15 MeOD-d4: metanol deuterizado
 µl: microlitro
 µM: micromolar
 µmol: micromol
 mg: miligramo
- 20 MgSO4: sulfato de magnesio
 MHz: megahertz
 min: minuto
 ml: mililitro
 mm: milímetro
- 25 mmol: milimol
 Na2CO3: carbonato de sodio
 NaOAc: acetato de sodio
 NaOEt: etóxido de sodio
 NaOH: hidróxido de sodio
- 30 NaOMe: metóxido de sodio
 Na2SO4: sulfato de sodio
 NH2OH.HCl: clorhidrato de hidroxilamina
 nm: nanómetro
 RMN: resonancia magnética nuclear
- 35 ppm: partes por millón
 q: cuarteto
 quin: quinteto
 s: singulete
 sat: saturado
- 40 t: triplete
 td: triplete de dobletes
 TFA: ácido trifluoroacético
 THF: tetrahidrofurano
- 45 CCF: cromatografía de capa fina
 UV: ultravioleta
 W: watts

50 La nomenclatura para los compuestos descritos en esta solicitud se proporciona utilizando AutoNom 2000 (Nomenclatura Automática) para ISIS/Base, que implementa la nomenclatura normalizada IUPAC. Otros compuestos, intermediarios, y materiales de partida fueron nombrados utilizando la nomenclatura IUPAC estándar.

55 Debe ser entendido que los compuestos orgánicos de acuerdo con la invención pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. Como las estructuras químicas dentro de esta especificación pueden solo representar una de las posibles formas tautoméricas, debe ser entendido que la invención abarca cualquier forma tautomérica de la estructura trazada. Se entiende que la invención es no limitada a las reivindicaciones establecidas en la presente para ilustración, sino abarca todas de tales formas de las mismas como llega a estar dentro del alcance de la descripción anterior.

Métodos generales

Reactivos comercialmente disponibles y solventes (grado CLAP) fueron utilizados sin otra purificación.

60 Se registraron espectros de RMN 1H en un espectrómetro Bruker DRX 500 MHz o Bruker 400 MHz AV o un espectrómetro Bruker DPX 360 ó 250 MHz en solventes deuterizados. Cambios químicos (δ) son en partes por

millón. Se realizó el análisis de cromatografía de capa fina (CCF) con placas Kieselgel 60 F254 (Merck) y se visualizó utilizando luz UV.

5 Se realizó CLAP-EM analítica en Agilent HP1100, sistemas que utilizan columnas de Atlantis dC18 de fase inversa (5 μ m, 2.1 X 50 mm), gradiente 5-100% B (A = agua/ 0.1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo/ 0.1% de ácido fórmico) durante 3 minutos, volumen de inyección 3 μ l, flujo = 1.0 ml/min. Se registraron espectros de UV a 215 nm utilizando un detector de UV de longitud de onda dual Waters 2487. Se obtuvieron espectros de masas sobre el intervalo de m/z de 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 registros (scans) por segundo utilizando Waters ZMD o CLAP-EM analítica se realizó en Agilent HP1100, sistemas utilizando columnas dC18 Water Atlantis de fase inversa (3 μ m, 2.1 X 100 mm), gradiente 5-100% B (A = agua/ 0.1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo/ 0.1% de ácido fórmico) durante 7 minutos, volumen de inyección 3 μ l, flujo = 0.6 ml/min. Se registraron espectros de UV a 215 nm utilizando un conjunto de foto diodos Waters 2996. Se obtuvieron espectro de masas durante el intervalo m/z de 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 registros (scans) por segundo utilizando Waters ZQ. Se integraron y reportaron datos utilizando software de OpenLynx y OpenLynx Browser.

15 Fue también realizado la CLAP-EM analítica en un sistema Shimadzu LCMS-2010EV (EM, bomba, PDA) utilizando columnas dC18 Water Atlantis de fase inversa (3 μ m, 2.1 x 100 mm), gradiente 5-100% B (A = Agua/0.1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo/0.1% de ácido fórmico) durante 7 minutos, volumen de inyección 3 μ l, flujo = 1.0 ml/min. Se registraron espectros de UV a 215 nm.

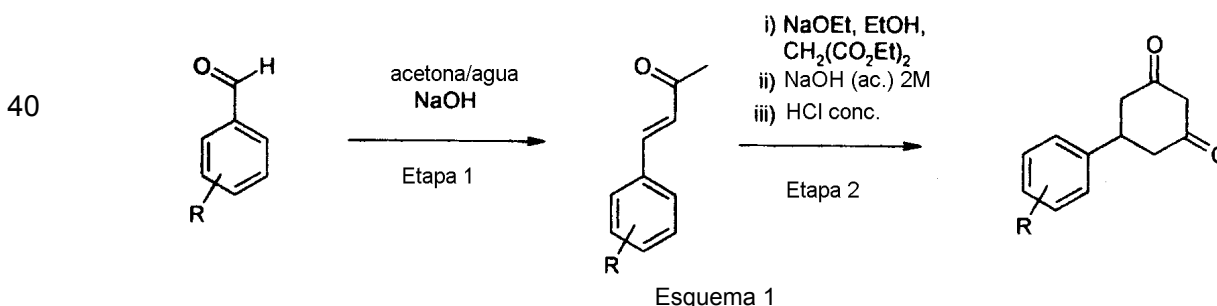
20 Se realizó purificación preparativa de CLAP de los compuestos a pH bajo o neutro preparativo por CLAP dirigido a UV realizado en módulos de CL de Gilson Prep operados con software UniPoint versión 5.1 utilizando columnas C18 OBD de Waters SunFire Prep de fase inversa (5 μ m, 19 x 100 mm), gradiente de 10-100%, B (A = Agua/0.1% de TFA, B = acetonitrilo/ 0.1% de TFA) durante 12 minutos, volumen de inyección 1.0 ml, flujo = 26 ml/min. Se registraron espectros de UV a 215 nm. Se realizó pH alto prep en módulos de CL de Gilson Prep operados software UniPoint versión 5.1 utilizando columnas C18 AXIA Phenomenex Gemini de fase inversa (5 μ m, 100 x 21.2 mm), gradiente de 10-100%, B (A = bicarbonato de amonio 2 mM, amortiguado a pH 10, B = acetonitrilo: bicarbonato de amonio 2 mM 95:5) durante 12 minutos, volumen de inyección de 1.0 ml, flujo = 26 ml/min. Se registraron espectros de UV a 215 nm.

También se purificaron compuestos por CLAP por un gatillo de colección dirigido de masas que comprende de los siguientes módulos operados con software Waters FractionLynx V4.0:

- Espectrómetro de masas cuadrípulo simple Waters Micromass Platform LCZ
- 30 • módulo de suministro de solvente Waters 600
- bombas auxiliares Waters 515
- detector de UV Waters 2487
- automuestreador y colector de fracción Gilson 215

35 CLAP dirigida a masas con solventes de pH bajo se realizó utilizando columnas de C18 OBD de Waters SunFire Prep de fase inversa (5 μ m 19 x 100 mm) gradiente de 10-100%, B (A – Agua/0.1% de TFA, B = acetonitrilo/0.1% de TFA) durante 10 minuto, volumen de inyección de 1.0 ml, flujo = 26 ml/min. Espectro de UV registrados a 215 nm.

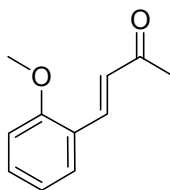
Procedimientos generales para la síntesis de dicetonas



45 Ejemplo 1 – Síntesis de Dicetonas

a. 5-(2-Metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diona

Etapa 1 4-(2-Metoxi-fenil)-but-3-en-2-ona

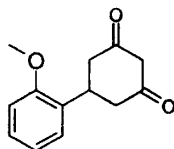


5 Se suspendió 2-metoxi-benzaldehído (5 g, 36 mmol) en una mezcla de acetona/agua (5 ml/5 ml). Una solución acuosa de hidróxido de sodio al 1% (10 ml) se agregó lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 65°C y se agitó durante 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregaron al matraz agua (20 ml) y tolueno (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. La solución se filtró y el solvente se eliminó en vacuo para dar el producto requerido como un polvo amarillo. El compuesto del título se utiliza en la siguiente etapa sin otra purificación.

Rendimiento: 6.09 g (96%)

10 RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.82 (1 H, d), 7.48 (1 H, d), 7.30 (1 H, t), 6.83 - 6.94 (2 H, m), 6.68 (1 H, d), 3.83 (3 H, s), 2.32 (3 H, s).

Etapa 2: 5-(2-Metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diona



15 A una solución agitada de NaOEt (21% en EtOH) (9.8 ml, 26.5 mmol) bajo nitrógeno se agregó dietilmalonato (3.7 ml, 24.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. 4-(2-metoxi-fenil)-but-3-en-2-ona (3.89 g, 22.1 mmol), Etapa 1, se disolvió en etanol (20 ml) y se agregó a la mezcla de reacción, que se agitó a reflujo y se monitoreó por CL-EM hasta que se consumió 4-(2-metoxi-fenil)-but-3-en-2-ona. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Una solución acuosa de hidróxido de sodio (2M, 10 ml) se agregó a la mezcla de reacción, que se calentó a 80°C durante 1.5 h. Se eliminó el exceso de etanol por evaporación y la fase acuosa se lavó con tolueno (20 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl conc. (5 ml) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 1 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El compuesto se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), se secó con MgSO₄ y se filtró. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto del título se purificó por cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo/heptano (1/1) para dar un sólido beige.

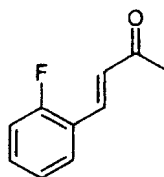
Rendimiento: 2.4 g (50%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 219 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.57 min, 97% UV.

30 NMR 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.49 - 7.57 (1 H, m), 7.37 (1 H, dd), 7.07 - 7.26 (2 H, m), 4.05 (3 H, s), 3.84 - 3.95 (1 H, m), 3.74 (2 H, s), 3.09 - 3.21 (4 H, m).

b. 5-(2-Fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona

Etapa 1: 4-(2-Fluoro-fenil)-but-3-en-2-ona



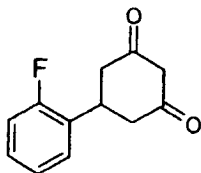
40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-fluoro-benzaldehído (6.2 g, 50.0 mmol), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 4-(2-metoxi-fenil)-but-3-en-2-ona (ejemplo 1/a Etapa 1).

Rendimiento: 7.3 g (89%)

RMN 1H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.68 (1 H, d), 7.53 - 7.62 (1 H, m), 7.32
7.44 (1 H, m), 7.07 - 7.23 (2 H, m), 6.79 (1 H, d), 2.41 (3 H, s).

Etapa 2: 5-(2-Fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona

5



10 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-fluoro-fenil)-but-3-en-2-ona (7.3 g, 44.5 mmol), Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 5-(2-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 1/a etapa 2).

Rendimiento: 5.0 g (54%)

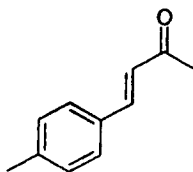
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 207 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.64 min, 100% UV.

15 RMN 1H (isómero enol) (400 MHz, DMSO-Cf6) δ ppm 7.38 - 7.46 (1 H, m), 7.26 - 7.33 (1 H, m), 7.11 - 7.22 (2 H, m), 5.29 (1 H, s), 3.49 - 3.62 (1 H, m), 2.61 (2 H, dd), 2.40 (2 H, dd).

c. 5-p-Tolil-ciclohexano-1,3-diona

Etapa 1 : 4-p-Tolil-but-3-en-2-ona

20



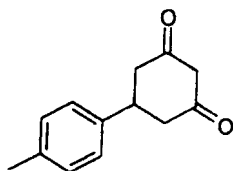
El compuesto del título se preparó a partir de 4-metil-benzaldehído (6.0 g, 50.0 mmol), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 4-(2-metoxi-fenil)-but-3-en-2-ona (ejemplo 1/a Etapa 1).

25 Rendimiento: 8.0 g (100%)

RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.41 - 7.55 (3 H, m), 7.21 (2 H, d), 6.69 (1 H, d), 2.38 (3 H, s), 2.37 (3 H, s).

Etapa 2: 5-p-Tolil-ciclohexano-1,3-diona

30



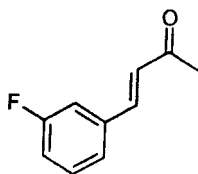
El compuesto del título se preparó a partir de 4-p-tolil-but-3-en-2-ona Etapa 1 (4.8 g, 30.0 mmol), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 5-(2-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 1/a etapa 2).

35 Rendimiento: 3.8 g (62%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 203 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.74 min, 100% UV.

d. 5-(3-Fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona

Etapa 1 : 4-(3-Fluoro-fenil)-but-3-en-2-ona



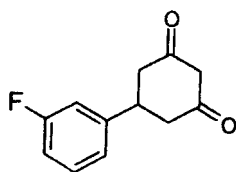
5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-fluoro-benzaldehído (4.8 g, 40.0 mmol), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 4-(2-metoxi-fenil)-but-3-en-2-ona (ejemplo 1/a Etapa 1).

Rendimiento: 1.0 g (15%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 165 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.80 min, 100% UV.

Etapa 2: 5-(3-Fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona

10



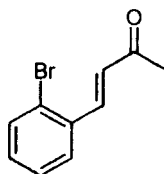
15 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3-fluoro-fenil)-but-3-en-2-ona Etapa 1 (940 mg, 5.73 mmol), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 5-(2-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 1/a etapa 2).

Rendimiento: 800 mg (67%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 207 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.57 min, 55% UV.

20 e. 5-(2-Bromo-fenil)-ciclohexano-1,3-diona

Etapa 1 : 4-(2-Bromo-fenil)-but-3-en-2-ona



El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-benzaldehído (30 g, 162 mmol), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 4-(2-metoxi-fenil)-but-3-en-2-ona (ejemplo 1/a Etapa 1).

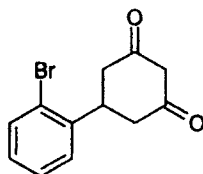
25 Rendimiento: 35 g (97%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 226 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.01 min, 71% UV.

RMN 1H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.90 (1 H, d), 7.64 - 7.61 (2 H, m), 7.37 - 7.22 (2 H, m), 6.63 (1 H, d), 2.43 (3 H, s).

Etapa 2: 5-(2-Bromo-fenil)-ciclohexano-1,3-diona

30



35 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-bromo-fenil)-but-3-en-2-ona (1.2 g, 4.44 mmol), Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 5-(2-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 1/a etapa 2).

Rendimiento: 362 mg (31%)

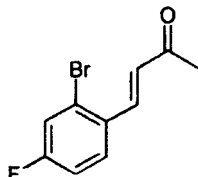
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 267/269 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.71 min, 100% UV.

RMN 1H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.52 (1 H, dd), 7.17 - 7.27 (3 H, m), 7.00 - 7.11 (1 H, m), 5.93 (1 H, s), 3.66 - 3.82 (1 H, m), 2.37 - 2.67 (4 H, m).

5 f. 5-(2-Bromo-4-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona

Etapas 1 : 4-(2-Bromo-4-fluoro-fenil)-but-3-en-2-ona

10



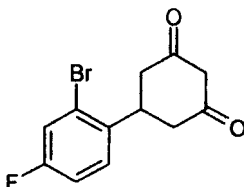
El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (30 g, 148 mmol), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 4-(2-metoxifenil)but-3-en-2-ona (ejemplo 1/a Etapa 1).

Rendimiento: 34 g (96%)

15 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 244 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.99 min, 93% UV.

RMN 1H (250 MHz, CLOROFORMO-δ) δ ppm 7.83 (1 H, d), 7.62 (1 H, dd), 7.38 (1 H, dd), 7.08 (1 H, td), 6.57 (1 H, d), 2.42 (3 H, s).

Etapas 2: 5-(2-Bromo-4-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona



20 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-bromo-4-fluorofenil)but-3-en-2-ona (34 g, 142 mmol), Etapas 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 5-(2-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 1/a etapa 2).

Rendimiento: 29 g (72%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 286 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.72 min, 98% UV.

25 RMN 1H (500 MHz, MeOD-d4) δ ppm 6.21 (1 H, dd), 6.16 (1 H, dd), 5.88 (1 H, td), 4.18 (1 H, s), 2.49 - 2.57 (1 H, m), 1.34 - 1.43 (2 H, m), 1.26 - 1.33 (2 H, m).

Los siguientes compuestos fueron sintetizados también utilizando una ruta equivalente a aquella descrita anteriormente con materiales de partida apropiadamente elegidos:

5-(4-Cloro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (material de partida para los compuestos 1 y 2);

5-Fenil-ciclohexano-1,3-diona (material de partida para los compuestos 3, 4 y 5);

30 5-(4-Fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (material de partida para los compuestos 6 a 15); 5-Tien-2-il-ciclohexano-1,3-diona (material de partida para los compuestos 18 y 19);

5-(2-Furil)-ciclohexano-1,3-diona (material de partida para los compuestos 33, 34 y 35);

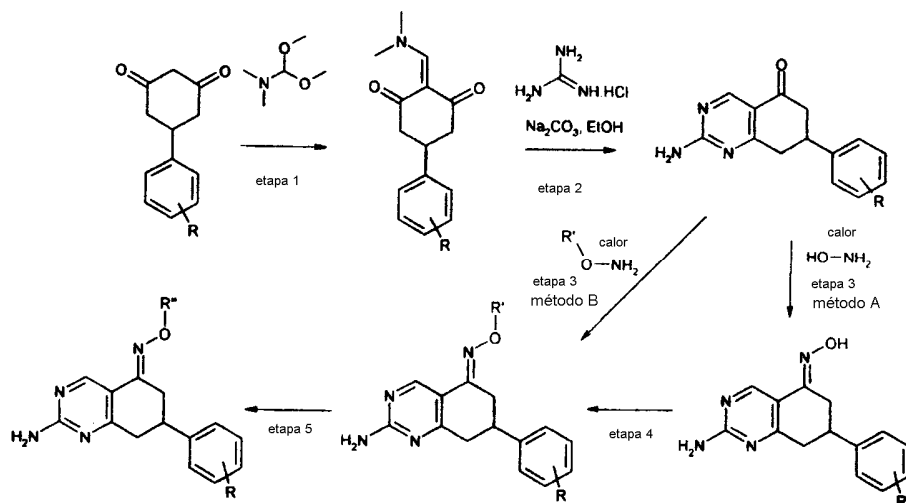
5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (material de partida para los compuestos 27 y 49);

5-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (material de partida para el compuesto 26);

35 5-Benzo-[1,3]dioxol-4-il-ciclohexano-1,3-diona (material de partida para los compuestos 28 y 50);

5-(2-Morfolin-4-il-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (material de partida para el compuesto 29).

Procedimientos generales para la síntesis de derivados de oxima de 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



Esquema 2

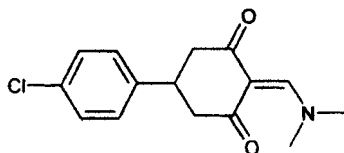
- 5 Los derivados del método A etapa 3 pueden ser además alquilados o acilados con un grupo R' (etapa 4).
 5 Los derivados de la etapa 4 donde R' ≠ H puede también ser funcionalizado además con un grupo R'' (etapa 5).

Ejemplo 2 - Síntesis de derivados de oxima de 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona Esquema 2

a. Oxima de 2-Amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona y O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 1 y 2)

Etapa 1 : 5-(4-Cloro-fenil)-2-dimetilaminometileno-ciclohexano-1,3-diona

10



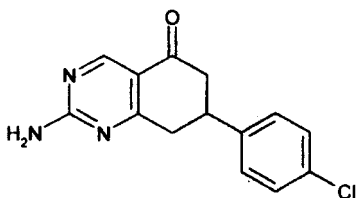
- 15 5-(4-Cloro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (1.0 g, 4.5 mmol) se suspendió en N,N-dimetilformamida-dimetilacetal (5 ml) y se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se filtró, se lavó con dietiléter y se secó bajo succión de aire. El producto requerido se obtuvo como un sólido amarillo que se utiliza en la siguiente etapa sin otra purificación. Rendimiento: 1.05 g (81%)

*Nota – CL-EM resulta inestable para determinación de pureza para intermediarios de dimetilamino debido a grados variables de hidrólisis a derivados de hidroxilo.

- 20 RMN 1H (400 MHz1 CLOROFORMO-d) δ ppm 8.01 (1 H, s), 7.24 (2 H, d), 7.11 (2 H, d), 3.36 (3 H, s), 3.23 - 3.34 (1 H, m), 3.16 (3 H, s), 2.53 - 2.73 (4 H, m).

Etapa 2: 2-Amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

25



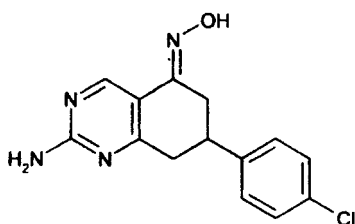
5-(4-Cloro-fenil)-2-dimetilaminometilen-ciclohexano-1,3-diona (0.8 g, 2.89 mmol) a partir de la Etapa 1, clorhidrato de guanidina (551 mg, 5.77 mmol) y carbonato de sodio (919 mg, 8.67 mmol) se agitaron en etanol (10 ml) a reflujo durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó al matraz agua (10 ml). El precipitado resultante se recuperó por filtración, se lavó con agua (15 ml), heptano (15 ml) y se secó con aire.

5 Rendimiento: 744 mg (94%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 274 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.76 min, 100% UV. RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-c/) δ ppm 8.95 (1 H, s), 7.38 (2 H, d), 7.24 (2 H, d), 5.62 (2 H, br. s), 3.43 - 3.54 (1 H, m), 3.06 - 3.12 (2 H, m), 2.87 - 2.96 (1 H, m), 2.75 - 2.85 (1 H, m).

Etapa 3:

10 Método A- Oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 1)



A una solución agitada de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.19 mmol), de la etapa 2, en cloroformo (1 ml) a temperatura ambiente se agregó clorhidrato de hidroxilamina (38 mg, 0.54 mmol) y trietilamina (77 μl, 0.54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado que se formó se filtró y se lavó con agua (5 ml) y heptano (10 ml) y se secó bajo succión de aire seguido por alta vacío.

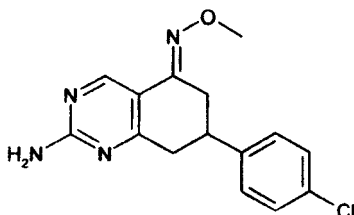
15 Rendimiento: 27 mg (49%)

Rendimiento: 27 mg (49%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 288 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.52 min, 82% UV. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.93 (1 H, s), 8.64 (1 H, s), 7.32 - 7.47 (4 H, m), 6.88 (2 H, s), 3.06 - 3.20 (2 H, m), 2.90 - 3.00 (1 H, m), 2.64 - 2.75 (1 H, m), 2.50 - 2.56 (1 H, m).

20 Etapa 3:

Método B- O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 2)



25 Rendimiento: 48 mg (86%)

A una solución agitada de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.19 mmol), de la etapa 2, en piridina (1 ml) a temperatura ambiente se agregó clorhidrato de metoxilamina (38 mg, 0.54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado que se formó se filtró y se lavó con agua (5 ml), seguido por HCl 1M (2 ml). El compuesto deseado se secó bajo succión de aire seguido por alta vacío.

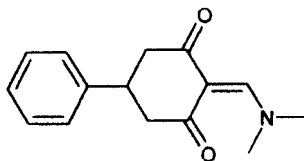
30 Rendimiento: 48 mg (86%)

Rendimiento: 48 mg (86%)

35 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 303 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.36 min, 92% UV. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64 (1 H, s), 7.33 - 7.41 (4 H, m), 7.00 (2 H, s), 3.84 (3 H, s), 3.06 - 3.20 (2 H, m), 2.91 - 3.00 (1 H, m), 2.64 - 2.76 (1 H, m), 2.53 - 2.59 (1 H, m).

b. Derivados de oxima de 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 3, 4 y 5)

Etapa 1 : 2-Dimetilaminometilen-5-fenil-ciclohexano-1,3-diona



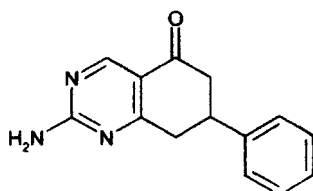
5

El compuesto del título se preparó a partir de 5-fenilciclohexano-1,3-diona (1.0 g, 5.3 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 5-(4-cloro-fenil)-2-dimetilaminometileno-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 2/a Etapa 1) excepto que la reacción se ensayó a temperatura ambiente durante 30 min.

10 Rendimiento: 1.07g (83%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 244 [M+H]⁺, Tiempo de retención 1.44 min, 82% UV

Etapa 2: 2-Amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



15

El compuesto del título se preparó a partir de 2-dimetilaminometileno-5-fenil-ciclohexano-1,3-diona (600 mg, 2.46 mmol) de la Etapa 1, clorhidrato de guanidina (473 mg, 4.94 mmol) y carbonato de sodio (783 mg, 7.38 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 2) excepto que la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h.

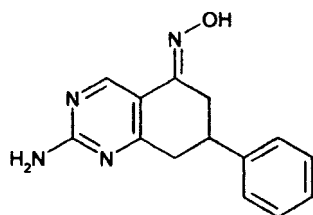
20

Rendimiento: 480 mg (81%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 240 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.59 min, 100% UV. RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.66 (1 H, s), 7.62 (2 H, br. s), 7.30 - 7.40 (4 H, m), 7.21 - 7.27 (1 H, m), 3.42 - 3.51 (1 H, m), 3.14 (1 H, dd), 2.82 - 2.96 (2 H, m), 2.62 (1 H, d).

25 Etapa 3:

Método A- Oxima de 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 3)



30

35

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.21 mmol) de la etapa 2, clorhidrato de hidroxilamina (87 mg, 1.26 mmol) y trietilamina (172 μl, 1.26 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3-método A) excepto que la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 72h.

40

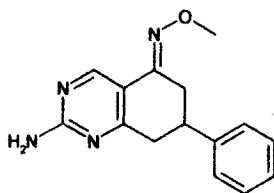
Rendimiento: 20 mg (38%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 255 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.38 min, 93% UV. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.91 (1 H, s), 8.65 (1 H, s), 7.19 - 7.40 (5 H, m), 6.87 (2 H, s), 3.06 - 3.21 (2 H, m), 2.91 - 3.02 (1 H, m), 2.72 (1 H, d), 2.51 - 2.58 (1 H, m)

45 Etapa 3:

Método B- O-metil-oxima de 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 4)

5



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.21 mmol) de la etapa 2, y clorhidrato de metoxilamina (28 mg, 0.335 mmol) en piridina (0.5 ml), siguiendo el procedimiento descrito para O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método B) excepto que la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 4 h.

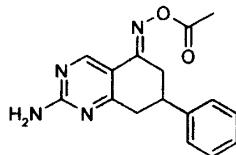
Rendimiento: 38 mg (68%)

15 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 269 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.02 min, 93% UV.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64 (1 H, s), 7.29 - 7.38 (4 H, m), 7.21 - 7.28 (1 H, m), 6.98 (2 H, s), 3.84 (3 H, s), 3.06 - 3.18 (2 H, m), 2.92 - 3.01 (1 H, m), 2.66 - 2.79 (1 H, m), 2.52 - 2.62 (1 H, m).

Etapa 4: Oxima de-O-acetilo de 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 5)

20



25 El compuesto del título se preparó a partir de oxima de 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, compuesto 3, (43 mg, 0.17 mmol), acetato de sodio (82 mg, 1 mmol) y anhídrido acético (1 ml) al calentar la mezcla de reacción a 60°C durante 1h. La mezcla de reacción se dejó enfriar luego a temperatura ambiente y se neutralizó a pH=7 con NaHCO₃ saturado acuoso y el producto se extrajo con IPA:CHCl₃ 1 :1 (2x10 ml) y los productos orgánicos se combinaron y secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron in vacuo para dar el producto puro.

30 Rendimiento: 27mg (54%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 297 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.61+3.74 min, 89% UV.

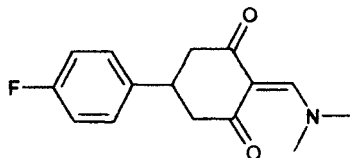
RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.77 (1 H, s), 7.34 - 7.37 (5 H, m), 7.24 (2 H, br.s), 3.15 - 3.27 (2 H, m), 2.97 - 3.09 (1 H, m), 1.70 - 2.83 (2 H, m), 2.15 (3 H, s).

35 c. Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona y O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

(Compuestos 6 y 7)

Etapa 1 : 2-Dimetilaminometileno-5-(4-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona

40



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-fluoro-fenil)ciclohexano-1,3-diona (1.0 g, 4.85 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para 5-(4-cloro-fenil)-2-dimetilaminometileno-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 2/a Etapa 1) excepto que la reacción se ensayó a temperatura ambiente durante 10 min.

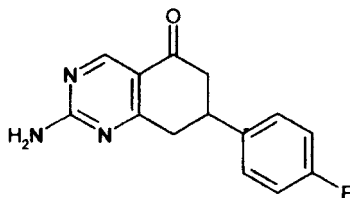
45 Rendimiento: 1.25 g (99%)

RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.11 (1 H, s), 7.19 - 7.24 (2 H, m), 6.96 - 7.08 (2 H, m), 3.45 (3 H, s), 3.31 - 3.42 (1 H, m), 3.24 (3 H, s), 2.60 - 2.82 (4 H, m).

*Nota – CL-EM resulta inestable para determinación de pureza para intermediarios de dimetilamino debido a grados variables de hidrólisis a derivados de hidroxilo.

Etapa 2: 2-Amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

5



10

El compuesto del título se preparó a partir de 2-dimetilaminometilen-5-(4-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (600 mg, 2.29 mmol) preparada en la Etapa 1, clorhidrato de guanidina (438 mg, 4.59 mmol) y carbonato de sodio (728 mg, 6.87 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 2).

Rendimiento: 588 mg (100%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 258 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.64 min, 100% UV.

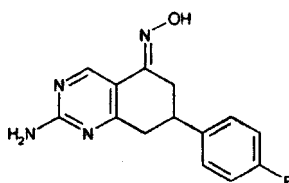
15

RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.92 (1 H, s), 7.21 - 7.26 (2 H, m), 7.02 - 7.11 (2 H, m), 5.56 (2 H, br. s), 3.42 - 3.51 (1 H, m), 3.05 - 3.12 (2 H, m), 2.71 - 2.94 (2 H, m).

Etapa 3:

Método A- Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 6)

20



25

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.18 mmol) de la etapa 2, clorhidrato de hidroxilamina (75 mg, 1.09 mmol) y trietilamina (154 μ l, 1.09 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método A).

Rendimiento: 27mg (55%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 272 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.42 min, 83% UV.

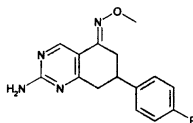
30

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.92 (1 H, s), 8.65 (1 H, s), 7.39 (2 H, dd), 7.15 (2 H, t), 6.88 (2 H, s), 3.07 - 3.21 (2 H, m), 2.90 - 3.00 (1 H, m), 2.70 (1 H, d), 2.53 - 2.62 (1 H, m).

Etapa 3:

Método B- O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 7)

35



40

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.18 mmol) de la etapa 2, clorhidrato de metoxilamina (26 mg, 0.30 mmol) y trietilamina (40 μ l, 0.30 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método B).

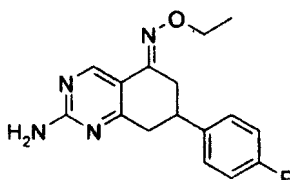
Rendimiento: 13 mg (25%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 287 [MH]⁺, Tiempos de retención 4.08 min 67% UV y 3.89 min 31 % UV (2 isómeros).

5 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (1 H, s), 7.39 (2 H, dd), 7.16 (2 H, t), 3.85 (3 H, s), 3.06 - 3.21 (2 H, m), 2.93 - 3.04 (1 H, m), 2.64 - 2.78 (1 H, m), 2.55 (1 H, d).

Etapa 3: Método B- O-etil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 8)

10



El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, de la etapa 2, y clorhidrato de etoxilamina, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método B).

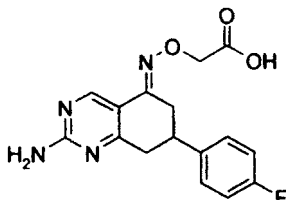
15 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 301 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.02+4.23 min, 100% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) se indica la presencia de dos estereoisómeros de oxima en una proporción 1:10 δ ppm 9.35 (1 H (1 :10), s), 8.66 (1 H (10:1), s), 7.40 (2 H, dd), 7.15 (2 H, t), 6.96 (2 H, br. s), 4.10 (2 H, q), 3.10 - 3.17 (2 H, m), 2.96 (1 H, dd), 2.69 (1 H, dd), 2.52 - 2.57 (1 H, m), 1.21 (3 H, t).

Etapa 3:

20 Método B- Ácido [2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxil]-acético (Compuesto 9)

25



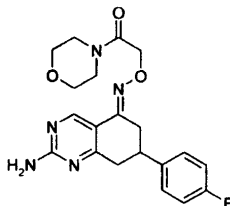
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, de la etapa 2, y ácido aminooxi-acético, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método B).

Espectro de masas EE-EM (+ve)) 331 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.39 min, 100% UV.

30 RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.62 (1 H, s), 7.43 (2 H, dd), 7.17 (2 H, t), 6.92 (2 H, br. s), 4.22 (2 H, s), 3.24 (1 H, dd), 3.09 - 3.15 (1 H, m), 2.92 - 3.00 (1 H, m), 2.72 (1 H, dd), 2.54 - 2.63 (1 H, m).

Etapa 5: O-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 10)

35



40 El compuesto del título se preparó a partir de ácido [2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxil]-acético, compuesto 9, y cloruro de tionilo que forma el cloruro de ácido seguido por amidación utilizando morfolina y trietilamina en DCM.

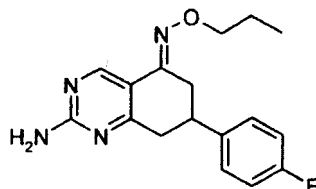
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 400 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.40 min, 96% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.59 (1 H, s), 7.41 (2 H, dd), 7.16 (2 H, t), 7.04 (2 H, br. s), 4.79 (2 H, s), 3.54 (4 H, br. s), 3.42 (4 H, br. s), 3.07 - 3.24 (2 H, m), 2.91 - 3.04 (1 H, m), 2.54 - 2.77 (2 H, m).

Etapa 3:

Método B- O-propil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 11)

5



10 compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, de la etapa 2, y O-propil-hidroxilamina, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método B).

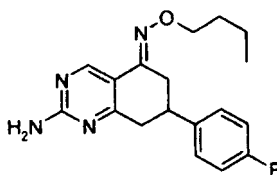
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 315 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.29+4.52 min, 99% UV.

15 RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.65 (1 H, s), 7.41 (2 H, dd), 7.15 (2 H, t), 6.97 (2 H, br. s), 4.01 (2 H, t), 2.79 - 3.19 (3 H, m), 2.44 - 2.76 (2 H, m), 1.55 - 1.69 (2 H, m), 0.88 (3 H, t).

Etapa 3:

Método B- O-butil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 12)

20



25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, de la etapa 2, y O-butil-hidroxilamina, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método B).

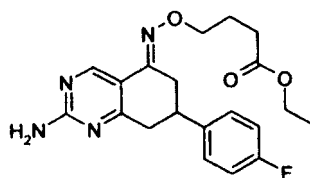
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 329 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.55+4.79 min, 99% UV.

RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.65 (1 H, s), 7.41 (2 H, dd), 7.15 (2 H, t), 6.97 (2 H, br. s), 4.06 (2 H, t), 2.86 - 3.21 (3 H, m), 2.51 - 2.75 (2 H, m), 1.49 - 1.67 (2 H, m), 1.24 - 1.44 (2 H, m), 0.88 (3 H, t).

Etapa 3:

30 Método B- Etiléster del ácido 4-[2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxil]-butírico (Compuesto 13)

35



El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, de la etapa 2, y etiléster del ácido 4-aminoxil-butírico, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método B).

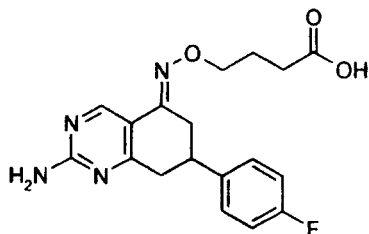
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 387 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.32 min, 90% UV.

40 RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.64 (1 H, s), 7.40 (2 H, dd), 7.15 (2 H, t), 6.98 (2 H, s), 4.07 (2 H, t), 4.00 (2 H, q), 2.84 - 3.23 (3 H, m), 2.51 - 2.78 (2 H, m), 2.35 (2 H, t), 1.73 - 1.96 (2 H, m), 1.13 (3 H, t).

El etiléster del ácido 4-aminooxi-butírico se preparó por condensación de etiléster del ácido 4-bromo-butírico en N-hidroxiftalamida seguido por desprotección de hidrazina estándar.

Etapa 5: Ácido 4-[2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxij-butírico (Compuesto 14)

5



10

El compuesto del título se preparó a partir de etiléster del ácido 4-[2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxij]-butírico, compuesto 13, y el etiléster hidrolizado bajo condiciones estándar.

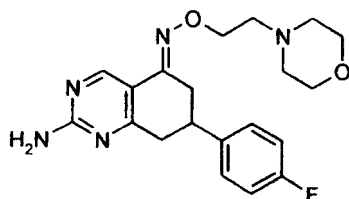
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 359 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.60 min, 99% UV.

15 RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.63 (1 H, s), 7.37 (2 H, dd), 7.14 (2 H, t), 6.96 (2 H, br. s), 4.05 (2 H, t), 3.36 (1 H, br. s), 3.11 (2 H, d), 2.86 - 3.03 (1 H, m), 2.68 (1 H, d), 2.52 - 2.61 (1 H, m), 2.26 (2 H, t), 1.77 - 1.89 (2 H, m).

Etapa 3:

Método B- O-(2-morfolin-4-il-etil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 15)

20



25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, de la etapa 2, y O-(2-morfolin-4-il-etil)-hidroxilamina, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método B).

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 386 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.76 min, 99% UV.

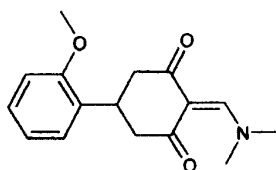
RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.63 (1 H, s), 7.37 (2 H, dd), 7.14 (2 H, t), 6.97 (2 H, s), 4.16 (2 H, t), 3.52 (4 H, t), 3.10 (2 H, d), 2.86 - 3.02 (1 H, m), 2.68 (1 H, d), 2.58 (3 H, t), 2.39 (4 H, t).

30 La O-(2-morfolin-4-il-etil)-hidroxilamina se preparó por condensación de 4-(2-bromo-etil)-morfolina en N-hidroxiftalamida seguido por desprotección de hidrazina estándar.

d. Oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona y O-metil-oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 16 y 17)

Etapa 1 : 2-Dimetilaminoetileno-5-(2-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diona

35



40 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (386 mg, 1.77 mmol), ejemplo 1/a, y N,N-dimetilformamida-dimetilacetal (2 ml), siguiendo el procedimiento descrito para 5-(4-cloro-fenil)-2-dimetilaminometilen-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 2/a Etapa 1) excepto que la reacción se ensayó a 100°C

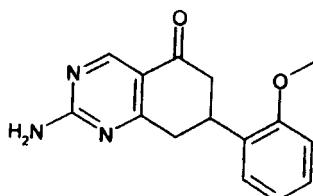
durante 2 h, después de lo cual el solvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite café. El compuesto del título se utiliza sin otra purificación en la siguiente etapa.

Rendimiento: 484 mg (100%)

5 *Nota – CL-EM resulta inestable para determinación de pureza para intermediarios de dimetilamino debido a grados variables de hidrólisis a derivados de hidroxilo.

Etapa 2: 2-Amino-7-(2-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

10



15

El compuesto del título se preparó a partir de 2-dimetilaminometileno-5-(2-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (484 mg, 1.77 mmol) de la Etapa 1, clorhidrato de guanidina (253 mg, 2.55 mmol) y carbonato de sodio (469 mg, 4.42 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 2) excepto que la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente; se agregó luego agua (5 ml). El precipitado formado se filtró y se lavó con agua (5 ml) para producir la molécula del título como un polvo café.

Rendimiento: 200 mg (42%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 270 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.62 min, 99% UV.

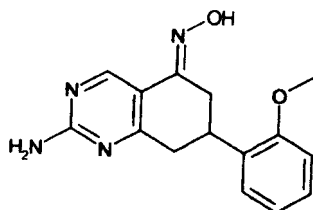
20

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.66 (1 H, s), 7.61 (2 H, br. s), 7.16 - 7.30 (2 H, m), 7.01 (1 H, d), 6.94 (1 H, t), 3.80 (3 H, s), 3.70 (1 H, t), 3.09 (1 H, dd), 2.78 - 2.92 (2 H, m), 2.54 - 2.63 (1 H, m).

Etapa 3:

Método A- Oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 16)

25



30

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.18 mmol), de la etapa 2, y clorhidrato de hidroxilamina (64 mg, 0.93 mmol) en piridina (1 ml), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método B).

Rendimiento: 36 mg (71%)

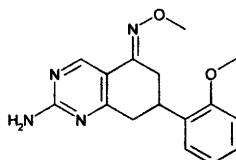
35

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 285 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.46 min, 85% UV. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.89 (1 H, s), 8.64 (1 H, s), 7.19 - 7.29 (2 H, m), 7.00 (1 H, d), 6.93 (1 H, t), 6.86 (2 H, s), 3.79 (3 H, s), 3.30 - 3.42 (2 H, m), 3.08 - 3.17 (1 H, m), 2.93 (1 H, dd), 2.63 - 2.71 (1 H, m).

Etapa 3:

Método B- O-metil-oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 17)

40



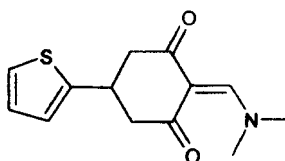
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.18 mmol), de la etapa 2, y clorhidrato de metoxilamina (77 mg, 0.93 mmol) en piridina (1 ml), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método B).

5 Rendimiento: 41 mg (76%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 299 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.12 min, 83% UV. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64 (1 H, s), 7.19 - 7.27 (2 H, m), 6.88 - 7.03 (4 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.79 (3 H, s), 3.36 - 3.42 (1 H, m), 3.08 (1 H, d), 2.94 (1 H, dd), 2.67 (1 H, d), 2.51 - 2.59 (1 H, m).

10 e. O-metil-oxima de 2-amino-7-tien-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona oxima de y 2-amino-7-tien-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 18 y 19)

Etapa 1 : 2-Dimetilaminometileno-5-tien-2-il-ciclohexano-1,3-diona



15

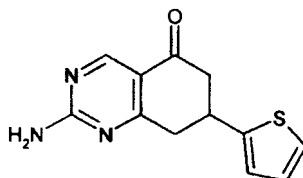
20 El compuesto del título se preparó a partir de 5-tien-2-il-ciclohexano-1,3-diona (388 mg, 2.0 mmol) y N,N-dimetilformamida-dimetilacetal (2 ml), siguiendo el procedimiento descrito para 5-(4-cloro-fenil)-2-dimetilaminometileno-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 2/a Etapa 1) excepto que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min.

Rendimiento: 267 mg (53%)

*Nota – CL-EM resulta inestable para determinación de pureza para intermediarios de dimetilamino debido a grados variables de hidrólisis a derivados de hidroxilo.

Etapa 2: 2-Amino-7-tien-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

25



30 El compuesto del título se preparó a partir de 2-dimetilaminometileno-5-tien-2-il-ciclohexano-1,3-diona (267 mg, 1.09 mmol) de la Etapa 1, clorhidrato de guanidina (205 mg, 2.14 mmol) y carbonato de sodio (342 mg, 3.21 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 2) excepto que la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h.

Rendimiento: 200 mg (76%)

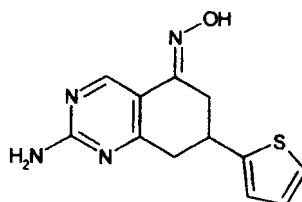
35 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 246 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.35 min, 100% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.63 (1 H, s), 7.61 (2 H, br. s), 7.38 (1 H, d), 6.93 - 7.00 (2 H, m), 3.74 - 3.87 (1 H, m), 3.05 - 3.12 (2 H, m), 2.80 - 2.86 (2 H, m).

Etapa 3:

Método A- Oxima de 2-amino-7-tien-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 18)

40



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-tien-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.20 mmol), de la etapa 2, y clorhidrato de hidroxilamina (23 mg, 0.32 mmol) en piridina (1 ml), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método A).

Rendimiento: 27 mg (52%)

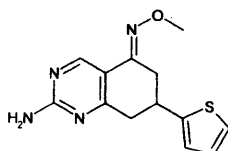
*Nota – CL-EM resulta inestable para determinación de pureza para esta oxima debido a hidrólisis para el derivado de cetona.

10 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.98 (1 H, s), 8.62 (1 H, s), 7.37 (1 H, d), 6.92 - 7.00 (2 H, m), 6.87 (2 H, s), 3.44 - 3.53 (1 H, m), 3.20 (1 H, dd), 2.83 - 3.02 (2 H, m), 2.68 (1 H, dd).

Etapa 3:

Método B- O-metil-oxima de 2-amino-7-tien-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 19)

15



20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-tien-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.20 mmol), de la etapa 2, y clorhidrato de metoxilamina (28 mg, 0.32 mmol) en piridina (1 ml), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método B).

Rendimiento: 19 mg (35%)

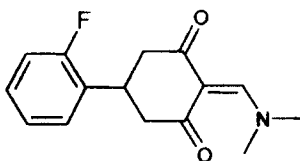
*Nota – CL-EM resulta inestable para determinación de pureza para esta oxima debido a hidrólisis para el derivado de cetona.

25 RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.62 (1 H, s), 7.37 (1 H, dd), 6.91 - 7.02 (4 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.44 - 3.56 (1 H, m), 3.14 (1 H, d), 2.88 - 2.97 (2 H, m), 2.62 - 2.78 (1 H, m).

f. Oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona y O-metil-oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 20 y 21)

Etapa 1 : 2-Dimetilaminometileno-5-(2-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona

30

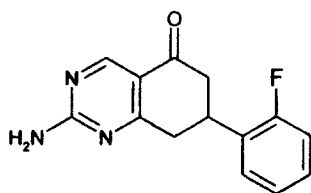


35 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (1.03 g, 5.0 mmol), ejemplo 1/b etapa 2, y N,N-dimetilformamida-dimetilacetal (5 ml), siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 5-(4-cloro-fenil)-2-dimetilaminometileno-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 2/a Etapa 1) excepto que la reacción se agitó a 100°C durante 16 h.

Rendimiento: 919 mg (70%)

*Nota – CL-EM resulta inestable para determinación de pureza para intermediarios de dimetilamino debido a grados variables de hidrólisis a derivados de hidroxilo.

40 Etapa 2: 2-Amino-7-(2-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-dimetilaminometileno-5-(2-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (919 mg, 3.53 mmol) de la Etapa 1, clorhidrato de guanidina (673 mg, 7.04 mmol) y carbonato de sodio (1.12 g, 10.59 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 2) excepto que la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h.

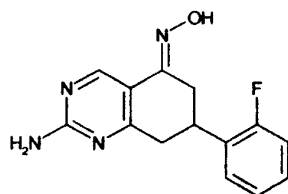
Rendimiento: 780 mg (86%)

- 10 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 258 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.58 min, 100% UV. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.67 (1 H, s), 7.64 (2 H, br. s), 7.42 (1 H, t), 7.28 - 7.36 (1 H, m), 7.15 - 7.24 (2 H, m), 3.67 - 3.78 (1 H, m), 3.16 (1 H, dd), 2.80 - 2.97 (2 H, m), 2.63 (1 H, d).

Etapa 3:

Método A- Oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 20)

15



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.19 mmol), de la etapa 2, y clorhidrato de hidroxilamina (22 mg, 0.31 mmol) en piridina (1 ml), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método A).

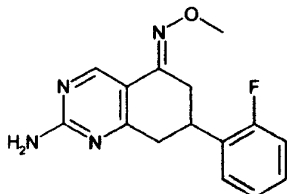
Rendimiento: 36 mg (69%)

- 25 *Nota – CL-EM resulta inestable para determinación de pureza para esta oxima debido a hidrólisis para el derivado de cetona.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.97 (1 H, s), 8.65 (1 H, s), 7.24 - 7.47 (2 H, m), 7.15 - 7.22 (2 H, m), 6.89 (2 H, s), 3.40 - 3.46 (1 H, m), 3.17 (1 H, d), 2.99 (1 H, dd), 2.73 (1 H, d), 2.53 - 2.61 (1 H, m).

Etapa 3:

- 30 Método B- O-metil-oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 21)



35

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.19 mmol), de la etapa 2, y clorhidrato de metoxilamina (27 mg, 0.31 mmol) en piridina (1 ml), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método B).

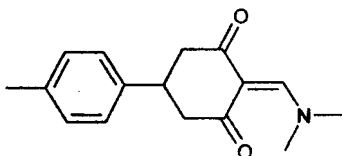
- 40 Rendimiento: 33 mg (61%)

*Nota – CL-EM resulta inestable para determinación de pureza para esta oxima debido a hidrólisis para el derivado de cetona.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.65 (1 H, s), 7.40 (1 H, t), 7.27 - 7.34 (1 H, m), 7.15 - 7.23 (2 H, m), 7.01 (2 H, s), 3.84 (3 H, s), 3.28 - 3.34 (1 H, m), 3.13 (1 H, d), 2.99 (1 H, dd), 2.73 (1 H, d), 2.60 (1 H, dd).

g. Oxima de 2-amino-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona y O-metil-oxima de 2-amino-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 22 y 23)

5 Etapa 1 : 2-Dimetilaminometileno-5-p-tolil-ciclohexano-1,3-diona

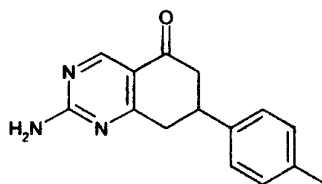


10 El compuesto del título se preparó a partir de 5-p-tolil-ciclohexano-1,3-diona (1.0 g, 4.85 mmol), ejemplo 1/c, y N,N-dimetilformamida-dimetilacetal (5 ml), siguiendo el procedimiento descrito para 5-(4-cloro-fenil)-2-dimetilaminometileno-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 2/a Etapa 1) excepto que la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h.

Rendimiento: 1.06 g (85%)

15 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 258 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.51 min, 96% UV.

Etapa 2: 2-Amino-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-dimetilaminometileno-5-p-tolil-ciclohexano-1,3-diona (484 mg, 1.77 mmol) de la Etapa 1, clorhidrato de guanidina (784 mg, 8.26 mmol) y carbonato de sodio (1.31 g, 12.39 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 2) excepto que la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h.

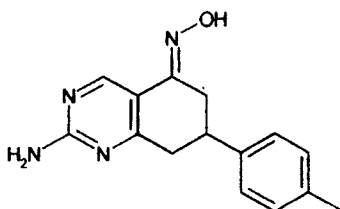
25 Rendimiento: 900 mg (86%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 254 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.74 min, 100% UV.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.65 (1 H, s), 7.61 (2 H, br. s), 7.23 (2 H, d), 7.14 (2 H, d), 3.36 - 3.47 (1 H, m), 3.11 (1 H, dd), 2.79 - 2.93 (2 H, m), 2.59 (1 H, d), 2.27 (3 H, s).

Etapa 3:

30 Método A- Oxima de 2-amino-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 22)



35 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.20 mmol), de la etapa 2, y clorhidrato de hidroxilamina (22 mg, 0.31 mmol) en piridina (1 ml), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3-método A).

40 Rendimiento: 25 mg (46%)

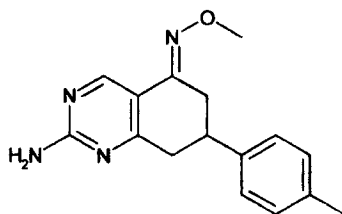
*Nota – CL-EM resulta inestable para determinación de pureza para esta oxima debido a hidrólisis para el derivado de cetona.

RMN 1H (400 Mriz, DMSO-d6) δ ppm 10.89 (1 H, s), 8.64 (1 H, s), 7.18 - 7.24 (2 H, m), 7.10 - 7.15 (2 H, m), 6.86 (2 H, s), 2.86 - 3.18 (3 H1 m), 2.69 (1 H, dd), 2.48 - 2.55 (1 H, m), 2.27 (3 H, s).

Etapa 3:

Método B- O-metil-oxima de 2-Amino-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 23)

5



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.20 mmol), de la etapa 2, y clorhidrato de metoxilamina (27 mg, 0.31 mmol) en piridina (1 ml), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona O-metil-oxima de (ejemplo 2/a etapa 3- método B).

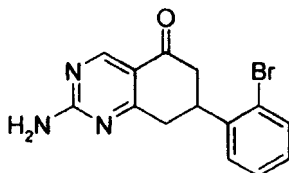
Rendimiento: 24 mg (43%)

15 *Nota – CL-EM resulta inestable para determinación de pureza para esta oxima debido a hidrólisis para el derivado de cetona.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.66 (1 H, s), 6.98 - 7.36 (6 H, m), 3.85 (3 H, s), 3.02 - 3.14 (2 H, m), 2.89 - 3.01 (1 H, m), 2.66 - 2.76 (1 H, m), 2.52 - 2.60 (1 H, m), 2.27 (3 H, s).

h. Oxima de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 24)

20 Etapa 2: 2-Amino-7-(2-bromo-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



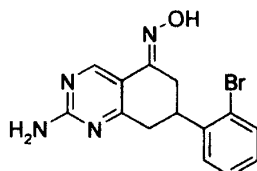
25 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-bromo-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 1/e), siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 2).

30 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 318/320 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.71 min, 100% UV. RMN 1H (360 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.70 (1 H, s), 7.66 (3 H1 d), 7.48 - 7.55 (1 H, m), 7.44 (1 H, d), 7.24 (1 H, dd), 3.77 (1 H, t), 3.10 - 3.23 (1 H, m), 2.82 - 3.02 (2 H, m), 2.64 (1 H, m).

Etapa 3:

Método A- Oxima de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 24)

35



El compuesto del título se preparó, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método A).

40 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 333 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.39+3.54 min, 90% UV.

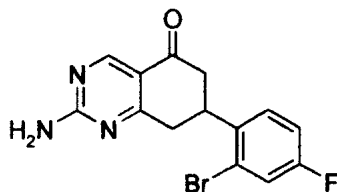
RMN 1H (360 MHz, DMSO-d6) se indica la presencia de dos estereoisómeros de oxima en una proporción 1:4 δ ppm 11.03 (1 H1 br. s), 9.51 (1 H (1 :4), s), 8.66 (1 H (4:1), s), 7.64 (1 H, d), 7.49 (1 H, d), 7.36 - 7.45 (1 H, m), 7.19 -

7.23 (1 H, m), 7.05 (2 H (1 :4), br. s), 6.90 (2 H (4:1), br. s), 3.21 (1 H, d), 2.89 - 3.05 (2 H1 m), 2.72 (1 H, d), 2.62 (1 H, d).

i. Oxima de 2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 25)

Etapa 2: 2-Amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

5



10 El compuesto del título se preparó, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 2).

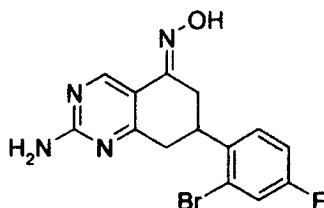
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 336/338 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.78 min, 96% UV.

RMN 1H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.86 (1 H, s), 7.30 (1 H, dd), 7.14 - 7.23 (1 H, m), 6.95 - 7.06 (1 H, m), 5.50 (2 H1 br. s), 3.67 - 4.02 (1 H, m), 2.46 - 3.21 (4 H, m).

15 Etapa 3:

Método A- Oxima de 2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 25)

20



El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, de la etapa 2, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/a etapa 3- método A).

25 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 351 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.64 min, 100% UV.

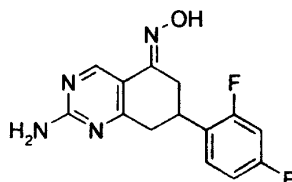
RMN 1H (360 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.03 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 7.53 - 7.76 (2 H, m), 7.24 - 7.44 (1 H, m), 6.95 (2 H, br. s), 3.40 - 3.52 (1 H, m), 3.16 - 3.32 (1 H1 m), 3.04 (1 H, dd), 2.70 - 2.83 (1 H, m), 2.51 - 2.48 (1 H, m).

j. Derivados de oxima de 2-amino-7-(aril)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 26 a 29)

30 Los siguientes compuestos fueron también sintetizados utilizando una ruta equivalente a aquella descrita anteriormente con materiales de partida apropiadamente elegidos:

Oxima de 2-amino-7-(2,4-difluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 26)

35

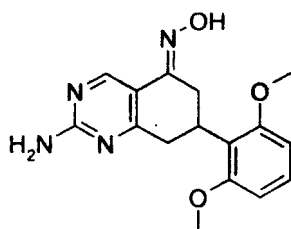


Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 291 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.68min, 83% UV.

40 RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.98 (1 H, s), 8.65 (1 H, s), 7.41 - 7.50 (1 H, m), 7.18 - 7.27 (1 H, m), 7.04 - 7.12 (1 H, m), 6.87 (2 H, br. s), 3.26 - 3.29 (1 H, m), 3.10 - 3.18 (1 H, m), 2.91 - 3.03 (1 H, m), 2.66 - 2.74 (1 H1 m), 2.53 - 2.58 (1 H, m).

Oxima de 2-amino-7-(2,6-dimetoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 27)

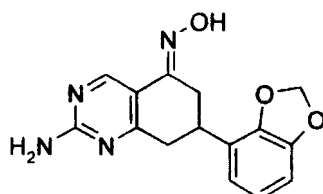
5



Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 315 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.67 min, 92% UV.

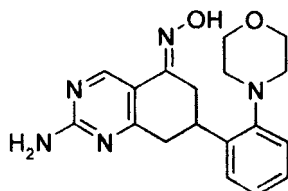
RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.82 (1 H, br. s), 8.62 (1 H, s), 7.17 (1 H, t), 6.63 (2 H, d), 6.99 (2 H, br. s), 3.72 (6 H, s), 2.72 - 2.93 (3 H, m), 2.22 - 2.37 (2 H, m).

10 Oxima de 2-amino-7-benzo[1,3]dioxol-4-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 28)



Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 299 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.61 min, 96% UV. RMN 1H (360 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.95 (1 H, s), 8.64 (1 H, s), 6.87 (2 H, br. s), 6.79 - 6.83 (3 H, m), 6.01 (2 H, br. s), 3.14 - 3.19 (2 H, m), 2.95 - 3.02 (1 H, m), 2.70 - 2.77 (1 H, m), 2.53 - 2.61 (1 H, m).

15 Oxima de 2-amino-7-(2-morfolin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 29)

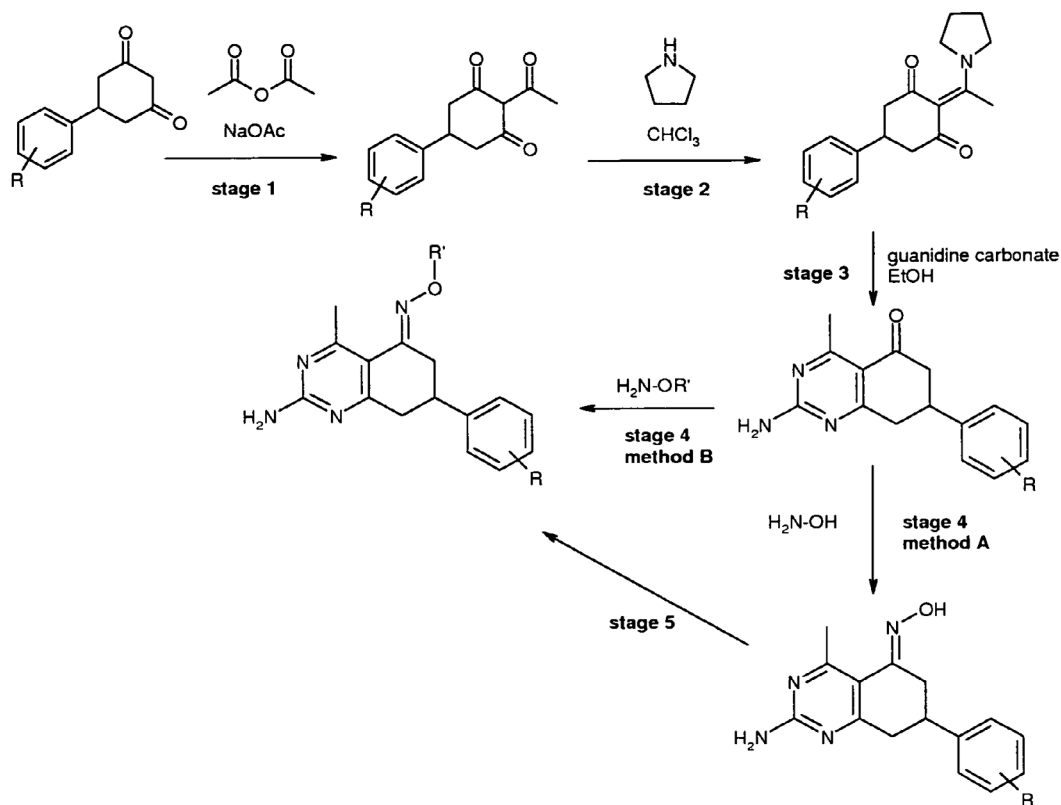


20

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 340 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.61 min, 92% UV.

RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) se indica la presencia de dos estereoisómeros de oxima en una proporción 4:5 δ ppm 11.76 (1 H, (4:5), s), 10.94 (1 H, (5:4), s), 8.72 (1 H, s), 8.38 (1 H (5:4), d), 7.86 (1 H (4:5) d), 7.21 - 7.51 (3 H, m), 6.93 (2 H, br. s), 3.71 (4 H, br. s), 3.56 - 3.62 (1 H, m), 2.97 - 3.27 (3 H, m), 2.84 (4 H, br. s), 2.63 - 2.72 (1 H, m).

25 Procedimientos generales para la Síntesis de derivados de oxima de 2-amino-4-metil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



Esquema 3

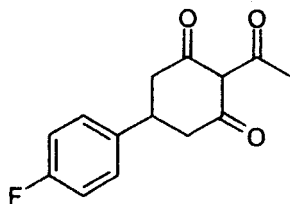
Los derivados de la etapa 4 método A pueden ser además alquilados con un grupo R' (etapa 5).

5 Ejemplo 3 - Síntesis de compuestos de derivados de oxima de 2-amino-4-metil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona utilizando el Esquema 3

a. Derivados de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 30, 31 y 32)

Etapa 1 : 2-Acetil-5-(4-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona

10



15 5-(4-Fluorofenil)ciclohexano-1,3-diona (500 mg, 2.4 mmol) y acetato de sodio (200 mg, 2.4 mmol) se disolvieron en anhídrido acético (5 ml) y se calentaron en un tubo sellado a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar luego a temperatura ambiente después de lo cual se agregaron acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se recolectó y se lavó 3 veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio (3x15 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se filtró. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto del título se purificó por cromatografía de columna utilizando acetato de etilo/heptano (1/3) como el eluyente.

20

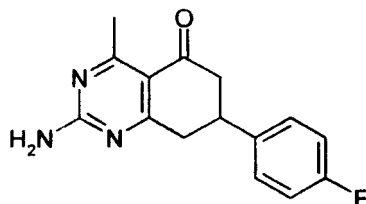
Rendimiento: 428 mg (66%)

RMN 1H (isómero enol) (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.14 - 7.24 (2 H, m), 6.97 - 7.10 (2 H, m), 3.27 - 3.42 (1 H, m), 2.74 - 2.93 (3 H, m), 2.68 (1 H, d), 2.65 (3 H, s).

25

Etapa 2/3: 2-Amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

5



10

A una solución agitada de 2-acetil-5-(4-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (200 mg, 0.80 mmol) de la Etapa 1, en cloroformo se agregó pirrolidina (68 mg, 0.96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó por CCF hasta la desaparición completa de 2-acetil-5-(4-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona. La mezcla de reacción se lavó con agua (10 ml) y el solvente se elimina bajo presión reducida para dar un sólido m=229 mg, espectro de masas (EE-EM (+ve)) 302 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.44 min, 100% UV. A una solución agitada de este sólido (229 mg, 0.76 mmol) en dioxano (2.5 ml) se agregó carbonato de guanidina (504 mg, 2.8 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 16 h. Se eliminó 1,4-dioxano por evaporación bajo presión reducida, se agregó agua (5 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y heptano y se secó con aire.

15

Rendimiento: 105 mg (51%)

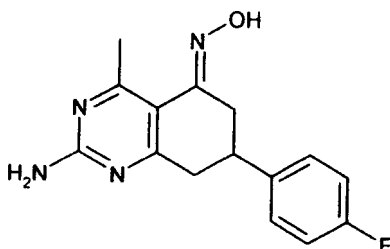
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 272 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.62 min, 89% UV

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.45 (2 H, s), 7.40 (2 H, dd), 7.17 (2 H, t), 3.38 - 3.48 (1 H, m), 3.07 - 3.18 (1 H, m), 2.81 - 2.91 (2 H, m), 2.58 - 2.68 (1 H, m), 2.56 (3 H, s).

Etapa 4:

20

Método A- Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 30)



25

A una solución agitada de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (40 mg, 0.15 mmol) de la etapa 2/3, en piridina (1 ml) a temperatura ambiente se agregó clorhidrato de hidroxilamina (60 mg, 0.88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C for 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (2 ml) y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (5 ml). El compuesto deseado se secó bajo succión de aire seguido por alta vacío.

Rendimiento: 28 mg (65%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 287 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.28 min, 82% UV

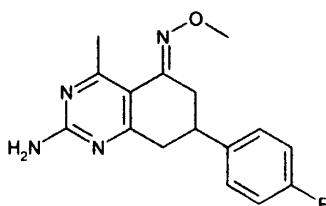
30

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.96 (1 H, s), 7.38 (2 H, dd), 7.14 (2 H, t), 6.72 (2 H, s), 2.85 - 3.24 (3 H, m), 2.64 - 2.73 (1 H, m), 2.52 - 2.58 (1 H, m), 2.47 (3 H, s).

Etapa 4:

Método B- O-Metil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 31)

35



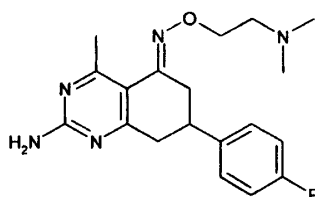
5 A una solución agitada de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.17 mmol) de la etapa 2/3, en piridina (1 ml) a temperatura ambiente se agregó clorhidrato de metoxilamina (60 mg, 0.72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (2 ml) y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (5 ml). El compuesto deseado se secó bajo succión de aire seguido por alta vacío.

Rendimiento: 26 mg (48%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 301 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.04 min, 85% UV

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.38 (2 H, dd), 7.15 (2 H, t), 6.82 (2 H, s), 3.86 (3 H, s), 2.90 - 3.18 (3 H, m), 2.65 - 2.73 (1 H, m), 2.56 - 2.61 (1 H, m), 2.52 (3 H, s).

10 Etapa 5: O-(2-Dimetilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 32)



15 A una solución agitada de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, compuesto 30, (109 mg, 0.38 mmol) en DMF (2 ml) bajo nitrógeno se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite) (18 mg, 0.44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Clorhidrato de 2-dimetilaminoetilcloruro (54 mg, 0.38 mmol) y trietilamina (52 μl, 0.38 mmol) se agregaron a la mezcla de reacción, que se agitó y calentó a 80°C hasta que la desaparición completa de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona se observó por CL-EM. Se agregó acetato de etilo (5 ml) a la mezcla y la solución se lavó tres veces con agua (3x5 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y el solvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido café.

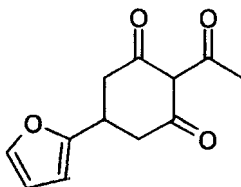
25 Rendimiento: 14 mg (10%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 358 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.84 min, 90% UV

RMN 1H (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 7.27 - 7.43 (2 H, m), 7.01 - 7.15 (2 H, m), 4.31 (2 H, t), 3.34 - 3.40 (2 H, m), 3.06 - 3.17 (1 H, m), 2.85 - 3.02 (2 H, m), 2.67 - 2.80 (2 H, m), 2.65 (3 H, s), 2.34 (6 H, s).

b. Derivados de oxima de 2-amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 33, 34 y 35)

30 Etapa 1: 2-Acetil-5-furan-2-il-ciclohexano-1,3-diona

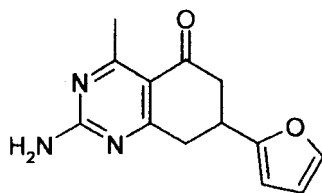


35 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-furil)-ciclohexano-1,3-diona (500 mg, 2.8 mmol) y acetato de sodio (229 mg, 2.8 mmol), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-acetil-5-(4-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 3/a Etapa 1).

Rendimiento: 321 mg (52%)

40 RMN 1H (isómero enol) (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.36 (1 H, d), 6.32 (1 H, dd), 6.09 (1 H, d), 3.37 - 3.54 (1 H, m), 2.78 - 3.08 (3 H, m), 2.66 - 2.78 (1 H, m), 2.63 (3 H, s).

Etapa 2/3: 2-Amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-acetil-5-furan-2-il-ciclohexano-1,3-diona (321 mg, 1.46 mmol), de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 2/3).

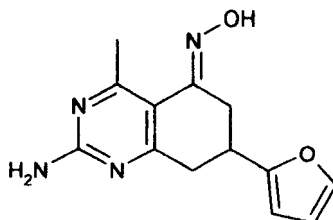
Rendimiento: 340 mg (100%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 244 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.40 min, 100% UV

10 Etapa 4:

Método A- Oxima de 2-amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 33)

15



20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (27 mg, 0.11 mmol) de la etapa 2/3, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 4- método A).

Rendimiento: 18 mg (63%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 258 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.89 min, 82% UV

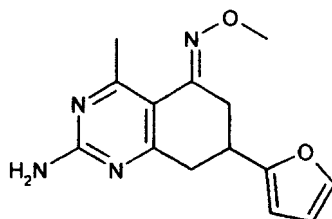
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.03 (1 H, s), 7.56 (1 H, d), 6.72 (2 H, s), 6.36 (1 H, dd), 6.12 (1 H, d), 3.12 - 3.24 (2 H, m), 2.62 - 2.98 (3 H, m), 2.48 (3 H, s).

25

Etapa 4:

Método B- O-Metil-oxima de 2-amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 34)

30



35 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (27 mg, 0.11 mmol) de la etapa 2/3, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 4- método B).

Rendimiento: 15 mg (50%)

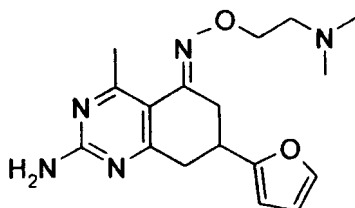
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 273 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.69 min, 88% UV

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.56 (1 H, d), 6.81 (2 H, s), 6.36 (1 H, dd), 6.12

40 (1 H, d), 3.90 (3 H, s), 3.11 - 3.24 (2 H, m), 2.64 - 2.94 (3 H, m), 2.50 (3 H, s).

Etapa 5: O-(2-Dimetilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 35)

5



10 El compuesto del título se preparó a partir de oxima de 2-amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (compuesto 33), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de O-(2-dimetilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 5).

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 330 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.11 min, 90% UV

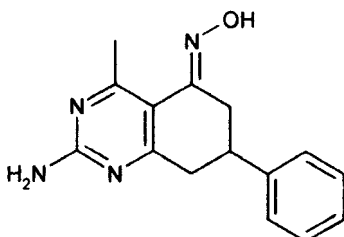
RMN 1H (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 7.43 (1 H, d), 6.31 - 6.37 (1 H, m), 6.16 (1 H, d), 4.55 (2 H, t), 3.56 (2 H, t), 3.34 - 3.40 (2 H, m), 3.02 - 3.19 (3 H, m), 2.97 (6 H, s), 2.74 (3 H, s).

15 c. Oxima de 2-amino-4-metil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona y O-metil-oxima de 2-amino-4-metil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 36 y 37)

Etapa 4:

Método A- Oxima de 2-amino-4-metil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 36)

20



25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-metil-7-phenyl-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona comercialmente disponible (60 mg, 0.23 mmol), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 4- método A).

Rendimiento: 5 mg (8%)

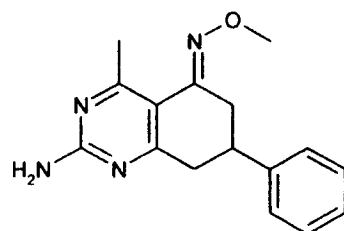
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 269 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.18 min, 87% UV

30 RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.94 (1 H, s), 7.12 - 7.51 (5 H, m), 6.70 (2 H, s), 3.11 - 3.27 (1 H, m), 2.87 - 3.05 (2 H, m), 2.70 (1 H, d), 2.54 - 2.61 (1 H, m), 2.51 (3 H, br. s).

Etapa 4:

Método B- O-Metil-oxima de 2-amino-4-metil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 37)

35



40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-metil-7-phenyl-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona comercialmente disponible (40 mg, 0.15 mmol), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 4- método B).

Rendimiento: 40 mg (94%)

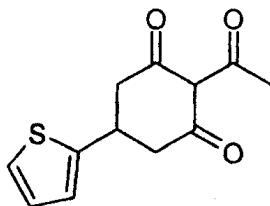
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 283 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.95 min, 91% UV

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6.98 - 7.48 (5 H, m), 3.89 (3 H, s), 2.96 - 3.22 (3 H, m), 2.71 - 2.84 (1 H, m), 2.54 - 2.66 (4 H, m).

- 5 d. Oxima de 2-amino-7-tien-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona y O-metil-oxima de 2-amino-7-tien-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 38 y 39)

Etapa 1 : 2-Acetil-5-tien-2-il-ciclohexano-1,3-diona

10



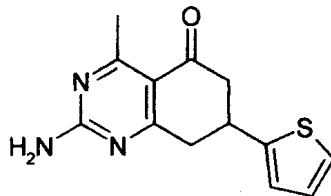
15

El compuesto del título se preparó a partir de 5-tien-2-il-ciclohexano-1,3-diona (600 mg, 3.09 mmol) y acetato de sodio (253 mg, 3.09 mmol), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-acetil-5-(4-fluorofenil)-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 3/a Etapa 1).

Rendimiento: 430 mg (58%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 237 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.94 min, 100% UV

Etapa 2/3: 2-Amino-7-tien-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



20

El compuesto del título se preparó a partir de 2-acetil-5-tien-2-il-ciclohexano-1,3-diona (430 mg, 1.82 mmol), de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-(4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona.

Rendimiento: 240 mg (51 %)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 260 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.52 min, 82% UV

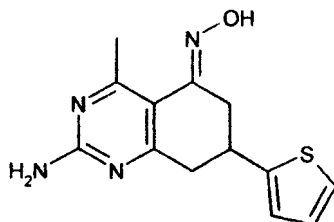
25

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.38 (1 H, dd), 6.90 - 7.09 (2 H, m), 3.63 - 3.84 (1 H, m), 2.99 - 3.20 (2 H, m), 2.69 - 2.92 (2 H, m), 2.53 (3 H, s).

Etapa 4:

Método A- Oxima de 2-amino-7-tien-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 38)

30



El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-tien-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.19 mmol), de la etapa 2/3, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 4- método A).

Rendimiento: 32 mg (62%)

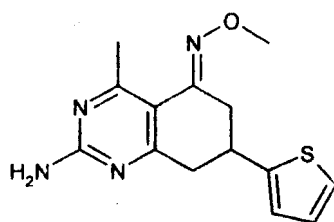
5 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 274 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.12 min, 94% UV

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.03 (1 H, s), 7.36 (1 H, d), 6.89 - 7.13 (2 H, m), 6.73 (2 H, s), 3.36 - 3.47 (1 H, m), 3.24 (1 H, dd), 2.78 - 2.98 (2 H, m), 2.69 (1 H, dd), 2.49 (3 H, s)

Etapa 4:

Método B- O-Metil-oxima de 2-amino-7-tien-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 39)

10



15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-tien-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.19 mmol), de la etapa 2/3, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 4- método B) excepto que el compuesto del título se purificó por cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo/heptano (1/1).

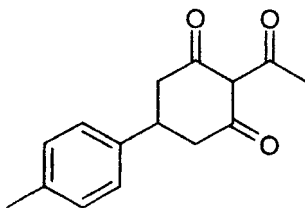
Rendimiento: 15 mg (27%)

20 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 289 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.93 min, 94% UV

RMN 1H (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 7.24 (1 H, d), 6.77 - 7.00 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 3.39 - 3.47 (1 H, m), 3.34 (1 H, d), 2.99 - 3.07 (1 H, m), 2.86 - 2.96 (1 H, m), 2.78 (1 H, dd), 2.60 (3 H, s).

e. Oxima de 2-amino-4-metil-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona y O-metil-oxima de 2-amino-4-metil-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 40 y 41)

25 Etapa 1 : 2-Acetil-5-p-tolil-ciclohexano-1,3-diona



30

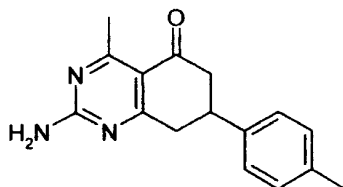
El compuesto del título se preparó a partir de 5-p-tolil-ciclohexano-1,3-diona (1.6 g, 5.74 mmol), from ejemplo 1/c etapa 2, y acetato de sodio (470 mg, 5.74 mmol), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-acetil-5-(4-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 3/a Etapa 1).

35 Rendimiento: 850 mg (60%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 245 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.22 min, 100% UV

Etapa 2/3: 2-Amino-4-metil-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

40



El compuesto del título se preparó a partir de 2-acetil-5-p-tolil-ciclohexano-1,3-diona (850 mg, 3.50 mmol), Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 2/3).

Rendimiento: 750 mg (80%)

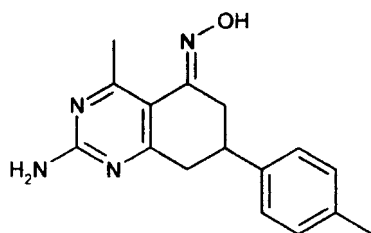
5 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 268 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.90 min, 100% UV

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.42 (2 H, br. s), 7.19 - 7.25 (2 H, m), 7.08 - 7.16 (2 H, m), 3.35 - 3.41 (1 H, m), 3.04 - 3.15 (1 H, m), 2.77 - 2.91 (2 H, m), 2.53 - 2.64 (4 H, m), 2.28 (3 H, s).

Etapa 4:

Método A- Oxima de 2-amino-4-metil-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 40)

10



15

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-metil-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.19 mmol), de la etapa 2/3, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 4- método A).

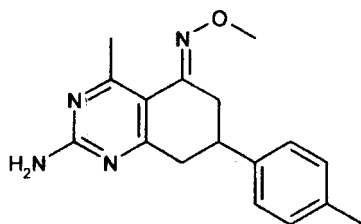
Rendimiento: 14 mg (26%)

20 *Nota – CL-EM resulta inestable para determinación de pureza para esta oxima debido a hidrólisis para el derivado de cetona.

RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.93 (1 H, s), 7.00 - 7.34 (4 H, m), 6.69 (2 H, s), 3.09 - 3.21 (1 H, m), 2.81 - 3.04 (2 H, m), 2.59 - 2.75 (2 H, m), 2.51 (3 H, s), 2.27 (3 H, s).

Etapa 4:

25 Método B- O-Metil-oxima de 2-amino-4-metil-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 41)



30

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-metil-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.19 mmol), etapa 2/3, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 4- método B).

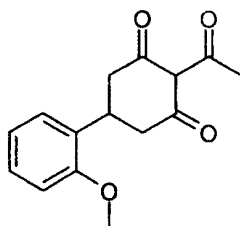
Rendimiento: 25 mg (44%)

35 *Nota – CL-EM resulta inestable para determinación de pureza para esta oxima debido a hidrólisis para el derivado de cetona.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.18 - 7.25 (2 H, m), 7.04 - 7.17 (2 H, m), 6.80 (2 H, s), 3.87 (3 H, s), 3.06 - 3.17 (1 H, m), 2.83 - 3.02 (2 H, m), 2.54 - 2.71 (2 H, m), 2.52 (3 H, s), 2.27 (3 H, s).

40 f. Oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona y O-metil-oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 42 y 43)

Etapa 1: 2-Acetil-5-(2-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diona



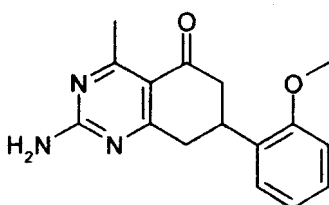
5

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (1.0 g, 4.58 mmol), ejemplo 1/a, y acetato de sodio (376 mg, 4.58 mmol), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-acetil-5-(4-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 3/a Etapa 1).

Rendimiento: 872 mg (72%)

10 Espectro de masas (F-S-MS (+ve)) 261 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.09min, 100% UV

Etapa 2/3: 2-Amino-7-(2-metoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



15

El compuesto del título se preparó a partir de 2-acetil-5-(2-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (872 mg, 3.35 mmol), de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 2/3) excepto que el compuesto del título se purificó además por recristalización en metanol.

20

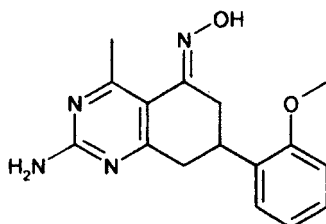
Rendimiento: 170 mg (18%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 284 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.78 min, 100% UV

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.43 (2 H, s), 7.19 - 7.28 (2 H, m), 7.01 (1 H, d), 6.94 (1 H, t), 3.80 (3 H, s), 3.56 - 3.72 (1 H, m), 3.08 (1 H, dd), 2.77 - 2.92 (2 H, m), 2.54 - 2.66 (4 H, m).

25 Etapa 4:

Método A- Oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 42)



30

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.17 mmol), etapa 2/3, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 4- método A).

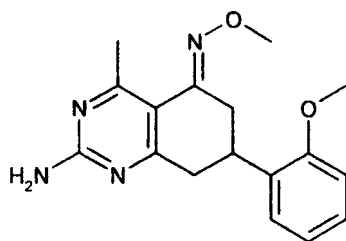
35 Rendimiento: 40 mg (79%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 299 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.28 min, 89% UV

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.93 (1 H, s), 7.16 - 7.30 (2 H, m), 6.85 - 7.04 (2 H, m), 6.71 (2 H, s), 3.79 (3 H, s), 3.21 - 3.30 (1 H, m), 3.14 (1 H, dd), 2.91 (1 H, dd), 2.60 - 2.71 (1 H, m), 2.52 - 2.58 (4 H, m).

Etapa 4:

40 Método B- O-Metil-oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 43)



5

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.19 mmol), etapa 2/3, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 4- método B).

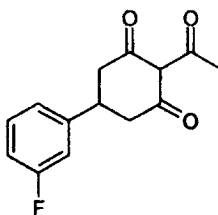
Rendimiento: 50 mg (84%)

10 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 312 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.04 min, 92% UV

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.19 - 7.28 (2 H, m), 6.99 (1 H, d), 6.93 (1 H, t), 6.80 (2 H, s), 3.85 (3 H, s), 3.78 (3 H, s), 3.26 - 3.32 (1 H, m), 3.10 (1 H, d), 2.93 (1 H, dd), 2.51 - 2.69 (5 H, m).

g. Oxima de 2-amino-7-(3-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona y O-metil-oxima de 2-amino-7-(3-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 44 y 45)

15 Etapa 1 : 2-Acetil-5-(3-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona



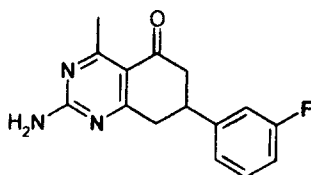
20

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(3-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (500 mg, 2.48 mmol), ejemplo 1/d etapa 2, y acetato de sodio (204 mg, 2.48 mmol), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-acetil-5-(4-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 3/a Etapa 1).

25 Rendimiento: 100 mg (16%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 249 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.03 min, 97% UV

Etapa 2/3 2-Amino-7-(3-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



30

El compuesto del título se preparó a partir de 2-acetil-5-(3-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (100 mg, 0.42 mmol), de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 2/3) excepto que el compuesto del título se purificó además por recristalización en metanol.

35

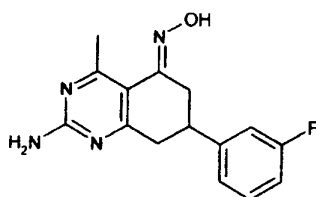
Rendimiento: 77 mg (18%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 272 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.76 min, 96% UV

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.46 (2 H, br. s), 7.34 - 7.42 (1 H, m), 7.17 - 7.26 (2 H, m), 7.07 (1 H, s), 3.40 - 3.50 (1 H, m), 3.14 (1 H, dd), 2.82 - 2.95 (2 H, m), 2.62 (1 H, d), 2.56 (3 H, s).

40 Etapa 4:

Método A- Oxima de 2-amino-7-(3-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 44)



5

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(3-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (30 mg, 0.11 mmol), etapa 2/3, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 4).

Rendimiento: 5 mg (16%)

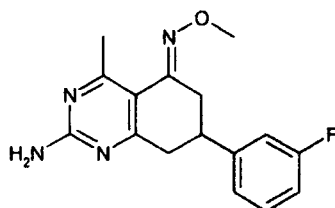
10 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 286 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.32 min, 92% UV

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.98 (1 H, s), 7.30 - 7.48 (1 H, m), 7.17 - 7.25 (2 H, m), 7.02 - 7.10 (1 H, m), 6.73 (2 H, s), 3.17 (1 H, d), 2.91 - 3.11 (2 H, m), 2.70 (1 H, d), 2.54 - 2.62 (1 H, m), 2.53 (3 H, s).

Etapa 4:

Método B- O-metil-oxima de 2-Amino-7-(3-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 45)

15



20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(3-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (30 mg, 0.11 mmol), de la etapa 2/3, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 4).

Rendimiento: 3 mg (9%)

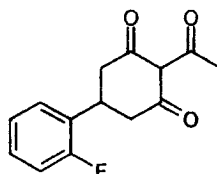
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 301 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.09 min, 93% UV

25 RMN 1H (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 7.29 - 7.39 (1 H, m), 7.04 - 7.15 (2 H, m), 6.97 (1 H, t), 3.94 (3 H, s), 3.25 (1 H, dd), 3.04 - 3.13 (1 H, m), 2.81 - 3.00 (2 H, m), 2.54 - 2.71 (4 H, m).

h. Oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona y O-metil-oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 46 y 47)

Etapa 1 : 2-Acetil-5-(2-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona

30

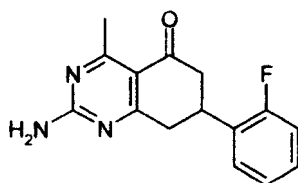


35 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(2-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (770 mg, 3.74 mmol), ejemplo 1/b etapa 2, y acetato de sodio (307 mg, 3.74 mmol), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-acetil-5-(4-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 3/a Etapa 1).

Rendimiento: 200 mg (22%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 249 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.04 min, 90% UV

40 Etapa 2/3: 2-Amino-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-acetil-5-(2-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (200 mg, 0.81 mmol), de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 2/3) excepto que el compuesto del título se purificó además por recristalización en metanol.

Rendimiento: 140 mg (64%)

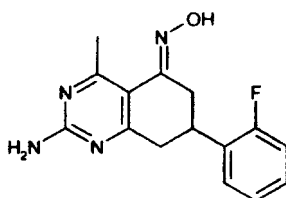
- 10 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 272 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.74 min, 93% UV

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.36 - 7.56 (3 H, m), 7.27 - 7.35 (1 H, m), 7.10 - 7.23 (2 H, m), 3.66 (1 H, t), 3.15 (1 H, dd), 2.77 - 2.96 (2 H, m), 2.63 (1 H, d), 2.56 (3 H, s).

Etapa 4:

Método A- Oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 46)

15



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.18 mmol), etapa 2/3, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona.

Rendimiento: 33 mg (64%)

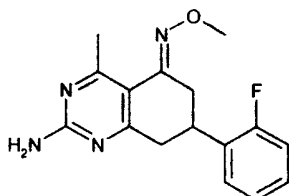
- 25 *Nota – CL-EM resulta inestable para determinación de pureza para esta oxima debido a hidrólisis para el derivado de cetona.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.01 (1 H, s), 7.40 (1 H, t), 7.25 - 7.35 (1 H, m), 7.13 - 7.23 (2 H, m), 6.73 (2 H, s), 3.24 - 3.30 (1 H, m), 3.12 - 3.23 (1 H, m), 2.97 (1 H, dd), 2.54 - 2.76 K2. H, m), 2.52 (3 H, s).

Etapa 4:

Método B- O-Metil-oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 47)

30



- 35 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (50 mg, 0.18 mmol), de la etapa 2/3, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 4- método B).

Rendimiento: 22 mg (41%)

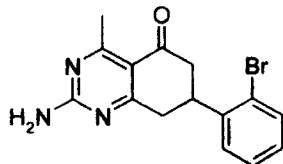
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 301 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.08 min, 85% UV

- 40 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.39 (1 H, t), 7.25 - 7.35 (1 H, m), 7.14 - 7.23 (2 H, m), 6.83 (2 H, s), 3.86 (3 H, s), 3.24 - 3.31 (1 H, m), 3.10 - 3.20 (1 H, m), 2.98 (1 H, dd), 2.58 - 2.76 (2 H, m), 2.52 (3 H, s).

i. Oxima de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 48)

Etapa 2/3: 2-Amino-7-(2-bromo-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

5



10

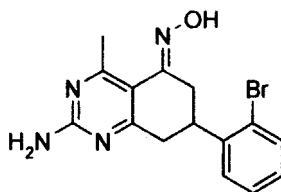
El compuesto del título se preparó a partir de 2-acetil-5-(2-bromo-fenil)-ciclohexano-1,3-diona, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 2/3).

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 332/334 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.86 min, 91% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.48 (2 H, br. s), 7.42 (2 H, t), 7.22 (1 H, t), 3.70 (1 H, t), 3.04 - 3.23 (1 H, m), 2.80 - 2.99 (2 H, m), 2.66 (1 H, br. s), 2.57 (3 H, s).

Etapa 4:

15 Método A- Oxima de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 48)



20

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, etapa 2/3, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 4- método A).

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 347 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.37min, 91% UV.

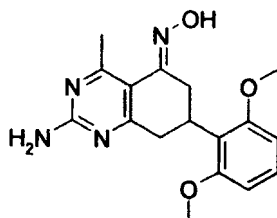
25 RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.01 (1 H, s), 7.61 (1 H, d), 7.43 - 7.51 (1 H, m), 7.39 (1 H, t), 7.19 (1 H, t), 6.74 (2 H, br. s), 3.15 - 3.29 (2 H, m), 2.90 - 3.05 (1 H, m), 2.63 - 2.76 (1 H, m), 2.53 - 2.62 (1 H, m), 2.51 (3 H, s).

j. Oxima de 2-amino-7-(2,6-dimetoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona y oxima de 2-amino-7-benzoril,3,1dioxol-4-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 49 y 50)

30 Los siguientes compuestos fueron también sintetizados utilizando una ruta equivalente a aquella descrita anteriormente con materiales de partida apropiadamente elegidos:

Oxima de 2-amino-7-(2,6-dimetoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 49)

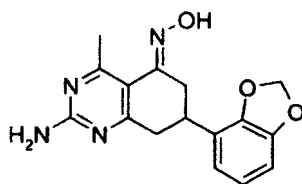
35



Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 329 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.54min, 94% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.13 (1 H, br. s), 7.44 (2 H, br. s), 7.21 (1 H, t), 6.68 (2 H, d), 3.75 (6 H, s), 2.86 - 3.01 (2 H, m), 2.56 - 2.68 (3 H, m).

40 Oxima de 2-amino-7-benzo[1,3]dioxol-4-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 50)



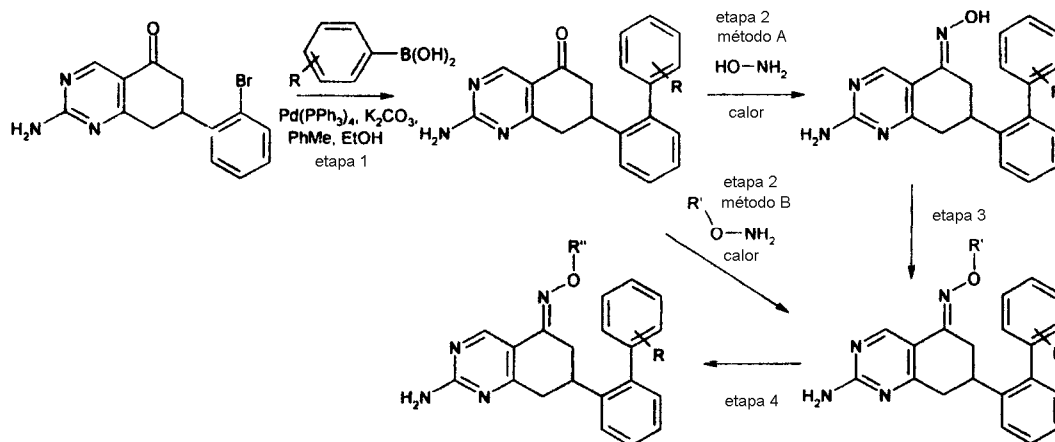
5

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 313 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.55 min, 86% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.99 (1 H, s), 6.79 (2 H, br. s), 6.71 (1 H, br. s), 6.00 (2 H, br. s), 2.88 - 3.22 (3 H, m), 2.60 - 2.81 (2 H, m), 2.48 (3 H, s).

Procedimientos generales para la Síntesis de derivados de oxima de 2-amino-7-biaril-6H-quinazolin-5-ona

10



15

20

Esquema 4

Los derivados de la etapa 2 método A pueden ser alquilados adicionalmente con un grupo R' (etapa 3). Los derivados de la etapa 3 donde R' no es igual a H pueden ser funcionalizados adicionalmente con un grupo R'' (etapa 4).

25

Esquema 4

Los derivados de la etapa 2 método A pueden ser además alquilados con un grupo R' (etapa 3). Los derivados de la etapa 3 donde R' ≠ H pueden también ser funcionalizados además con un grupo R'' (etapa 4).

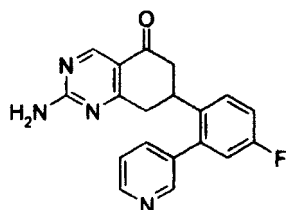
30

Ejemplo 4 - Síntesis de Compounds of derivados de oxima de 2-amino-7-biaril-6H-quinazolin-5-ona utilizando el Esquema 4

a. Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 51)

Etapa 1 : 2-Amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

35



A un recipiente de microondas se agregó 2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (30 mg, 0.089 mmol), ejemplo 2/i etapa 2, ácido piridin-3-borónico (22 mg, 0.11 mmol), carbonato de potasio (51 mg, 0.22 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (9 mg, 5 mol%), en una mezcla 2:1 de etanol:tolueno (1 ml) y la

40

suspensión se desgasificó completamente. La mezcla de reacción se calentó luego en un microondas CEM a 300W, 150°C con un tiempo de rampa de 5 min y un tiempo de sujeción de 30 min. En la terminación de la reacción la solución se filtró a través de celite y luego se lavó además la torta con metanol fresco. Los lavados combinados se evaporaron para dar un residuo amarillo pálido el cual se trituró con dietiléter fresco y el producto deseado se eliminó por filtración como un sólido amarillo pálido.

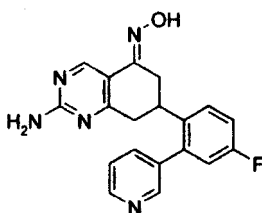
Rendimiento: 47.5 mg (96%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 335 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.26 min, 100% UV.

RMN 1H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.84 (1 H, s), 8.63 (1 H, dd), 8.55 (1 H, dd), 7.53 - 7.66 (1 H, m), 7.31 - 7.49 (2 H, m), 7.10 - 7.23 (1 H, m), 6.97 (1 H, dd), 5.48 (2 H, br. s), 3.34 - 3.48 (1 H, m), 2.98 - 3.16 (1 H, m), 2.80 - 2.94 (1 H, m), 2.60 - 2.78 (2 H, m).

Etapa 2:

Método A- Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 51)



A una solución agitada de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (15 mg, 0.045 mmol) de la Etapa 1, en piridina (1 ml) a temperatura ambiente se agregó clorhidrato de hidroxilamina (12 mg, 0.18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1h. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se diluyó con agua (2 ml). El precipitado formado se filtró y se secó bajo succión de aire seguido por alta vacío.

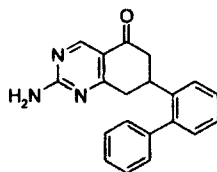
Rendimiento: 8 mg (51%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 350 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.82 min, 90% UV.

RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.89 (1 H, s), 8.52 - 8.57 (2 H, m), 7.72 - 7.82 (1 H, m), 7.67 (1 H, dd), 7.44 (1 H, dd), 7.24 - 7.35 (1 H, m), 7.10 (1 H, dd), 6.83 (2 H, br. s), 2.89 - 3.09 (3 H, m), 2.40 - 2.59 (2 H, m).

b. Derivados de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 52 a 61)

Etapa 1 : 2-Amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



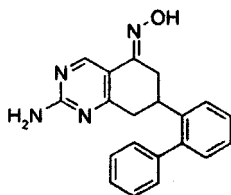
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/h etapa 2), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-(4-fluoro-2-pyridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a Etapa 1) excepto para el ácido fenilborónico que reemplaza al ácido 3-piridilborónico.

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 316 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.05 min, 87% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60 (1 H, s), 7.64 (3 H, d), 7.29 - 7.48 (7 H, m), 7.20 (1 H, d), 3.44 (1 H, t), 3.19 (1 H, dd), 2.96 (1 H, dd), 2.68 (1 H, d), 2.46 (1 H, br. s).

Etapa 2:

Método A- Oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 52)



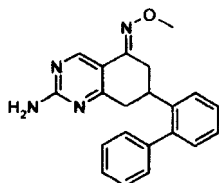
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-bifenil-2-yl-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a etapa 2).

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 331 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.83 min, 99% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.89 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 7.60 (1 H, d), 7.39 - 7.41 (3 H, m), 7.26 - 7.35 (4 H, m), 7.18 (1 H, d), 6.85 (2 H, br. s), 2.99 - 3.08 (3 H, m), 2.54 - 2.58 (1 H, m), 2.08 (1 H, s).

- 10 Etapa 2:

Método B- O-Metil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-yl-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 53)



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-bifenil-2-yl-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a etapa 2) utilizando clorhidrato de metoxilamina en lugar de hidroxilamina.

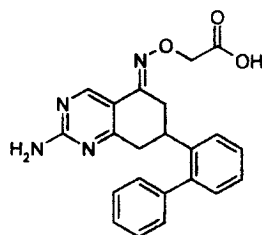
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 345 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.34+4.54 min, 99% UV.

- 20 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) se indica la presencia de dos estereoisómeros de oxima en una 2:3 proporción, δ ppm 9.22 (1H (2:3), s), 8.55 (1 H (3:2), s), 7.59 (1 H (3:2), d), 7.55 (1 H (2:3), d), 7.26- 7.40 (7 H, m), 7.18 - 7.20 (1 H, d), 7.12 (2 H (2:3) br. s), 6.97 (2 H (3:2), br. s.), 3.80 (3 H (3:2), s), 3.78 (3 H (2:3), s), 2.95 - 3.12 (3 H, m), 2.77 - 2.80 (1 H, m), 2.57 - 2.53 (1 H, m).

- 25 Los siguientes compuestos fueron también sintetizados utilizando una ruta equivalente a aquella descrita anteriormente con materiales de partida apropiadamente elegidos:

Etapa 2:

Método B- Ácido (2-amino-7-bifenil-2-yl-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxi)-acético (Compuesto 54)

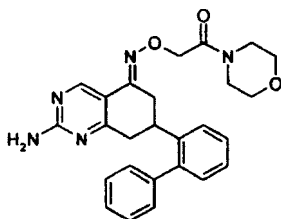


- 30 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-bifenil-2-yl-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a etapa 2) utilizando ácido aminooxi-acético en lugar de hidroxilamina.

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 389 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.85 min, 100% UV.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.52 (1 H, s), 7.62 (1 H, d), 7.40 - 7.43 (3 H, m), 7.27 - 7.35 (4 H, m), 7.18 (1 H, d), 6.90 (2 H, br. s), 4.14 (2 H, s), 2.93 - 3.14 (3 H, m), 2.56 - 2.60 (1 H, m), 2.52 - 2.54 (1 H, m).

- 40 Etapa 3: O-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-yl-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 55)



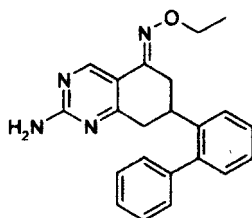
5 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxil)-acético (compuesto 54) al tratar con cloruro de tionilo seguido por amidación utilizando morfolina y trietilamina en DCM.

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 458 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.89 min, 100% UV.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.51 (1 H, s), 7.62 (1 H, d), 7.40 - 7.43 (3 H, m), 7.28 - 7.36 (4 H, m), 7.19 (1 H, d), 7.02 (2 H, br. s), 4.75 (2 H, s), 3.52 (4 H, br. s), 3.40 (4 H, br. s), 2.98 - 3.15 (3 H, m), 2.55 - 2.67 (2 H, m).

10 Etapa 2:

Método B- O-Etil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 56)



15

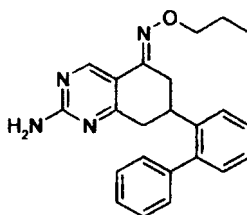
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a etapa 2) utilizando O-etil-hidroxilamina en lugar de hidroxilamina.

20 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 359 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.57+4.80 min, 98% UV.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) se indica la presencia de dos estereoisómeros de oxima en una proporción 1:1, δ ppm 9.20 (1 H (1 :1), s), 8.50 (1 H (1 :1), s), 7.53 (1 H (1 :1), d), 7.48 (1 H (1 :1), d), 7.19 - 7.35 (7 H, m), 7.12 - 7.13 (1 H (1 :1), m), 7.11 - 7.10 (1 H (1 :1), m), 7.03 (2 H (1 :1), br. s), 6.89 (2 H (1 :1), br. s), 3.93 - 4.01 (2 H, m), 2.89 - 3.06 (3 H, m), 2.60 - 2.69 (1 H, m), 2.47 - 2.51 (1 H (1 :1), m), 2.34 - 2.39 (1 H (1 :1), m), 1.09 - 1.14 (3 H, m).

25 Etapa 2:

Método B- O-Propil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 57)



30

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a etapa 2) utilizando O-propil-hidroxilamina en lugar de hidroxilamina.

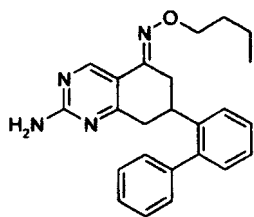
35 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 373 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.85+5.10 min, 97% UV.

RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.56 (1 H, s), 7.60 (1 H, d), 7.22 - 7.48 (7 H, m), 7.17 (1 H, d), 6.95 (2 H, br. s), 3.97 (2 H, t), 2.92 - 3.16 (3 H, m), 2.47 - 2.70 (2 H, m), 1.39 - 1.75 (2 H, m), 0.86 (3 H, t).

Etapa 2:

Método B- O-Butil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 58)

40



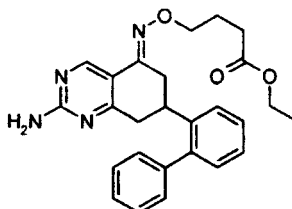
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-bifenil-2-yl-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a etapa 2) utilizando O-butil-hidroxilamina en lugar de hidroxilamina.

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 387 [MH]⁺, Tiempo de retención 5.11+5.40 min, 99% UV.

RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.56 (1 H, s), 7.60 (1 H, d), 7.22 - 7.49 (7 H, m), 7.17 (1 H, d), 6.95 (2 H, br. s), 4.02 (2 H, t), 2.87 - 3.16 (3 H, m), 2.49 - 2.66 (2 H, m), 1.45 - 1.67 (2 H m), 1.11 - 1.42 (2 H, m), 0.88 (3 H, t).

- 10 Etapa 2:

Método B- Etiléster del ácido 4-(2-amino-7-bifenil-2-yl-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminox)-butírico (Compuesto 59)



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-bifenil-2-yl-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a etapa 2) utilizando etiléster del ácido 4-aminooxi-butírico en lugar de hidroxilamina.

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 445 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.71+4.83 min, 98% UV.

- 25 RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.56 (1 H, s), 7.60 (1 H, d), 7.23 - 7.48 (7 H, m), 7.18 (1 H, d), 6.97 (2 H, br. s), 4.03 (2 H, t), 3.99 (2 H, q), 2.83 - 3.17 (3 H, m), 2.52 - 2.61 (2 H, m), 2.33 (2 H, t), 1.64 - 1.95 (2 H, m), 1.12 (3 H, t).

El etiléster del ácido 4-aminooxi-butírico se preparó por condensación de etiléster del ácido 4-bromo-butírico en N-hidroxifitalamida seguido por desprotección de hidrazina estándar.

Etapa 4: Ácido 4-(2-Amino-7-bifenil-2-yl-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminox)-butírico (Compuesto 60)

- 30
-

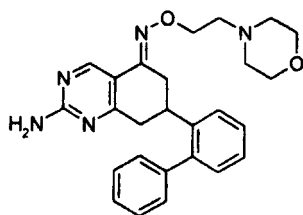
- 35 El compuesto del título se preparó a partir de etiléster del ácido 4-(2-amino-7-bifenil-2-yl-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminox)-butírico (compuesto 59) y el etiléster hidrolizado bajo condiciones estándar.

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 417 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.17 min, 100% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.55 (1 H, s), 7.56 (1 H, d), 7.21 - 7.44 (7 H, m), 7.16 (1 H, d), 6.91 (2 H, br. s), 4.01 (2 H, t), 2.93 - 3.07 (3 H, m), 2.58 - 2.80 (2 H1 m), 2.25 (2 H1 1), 1.73 (2 H1 1).

Etapa 2:

- 40 Método B- O-(2-Morfolin-4-il-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-yl-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 61)



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a etapa 2) utilizando O-(2-morfolin-4-il-etil)-hidroxilamina en lugar de hidroxilamina.

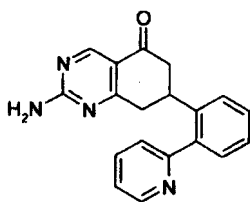
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 444 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.13+3.17 min, 97% UV.

- 10 RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) se indica la presencia de dos estereoisómeros de oxima en una proporción 3:5, δ ppm 9.35 (1H (3:5), s), 8.58 (1 H (5:3), s), 7.61 (1 H (5:3), d), 7.56 (1 H (3:5), d), 7.27 - 7.44 (7 H, m), 7.20 (1 H, d), 7.12 (2 H (3:5) br. s), 6.98 (2 H (5:3), br. s), 4.59 (2 H (3:5), t), 4.12 - 4.17 (2 H (5:3), t), 3.56 (4 H, br. s), 3.44 (1 H, d), 2.97 - 3.11 (2 H, m), 2.68 - 2.82 (1 H, m), 2.59 (1 H, d), 2.42 (4 H, br. s).

La O-(2-morfolin-4-il-etil)-hidroxilamina se preparó por condensación de 4-(2-bromo-etil)-morfolina en N-hidroxifitalamida seguido por desprotección de hidrazina estándar.

- 15 c. Oxima de 2-amino-7-(2-piridin-2-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 62)

Etapa 1 : 2-Amino-7-(2-piridin-2-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



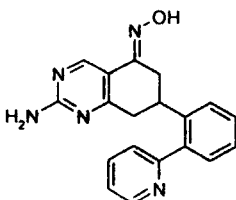
- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/h etapa 2), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a Etapa 1) utilizando ácido 2-piridil-borónico en lugar de ácido 3-piridil-borónico.

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 317 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.73 min, 100% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61 (2 H, s), 7.89 (1 H, t), 7.44 - 7.70 (5 H, m), 7.31 - 7.41 (3 H, m), 3.64 - 3.77 (1 H, m), 3.18 (1 H, dd), 2.95 (1 H, dd), 2.80 (1 H, dd), 2.58 (1 H, br. s).

Etapa 2:

- 30 Método A- Oxima de 2-amino-7-(2-piridin-2-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 62)



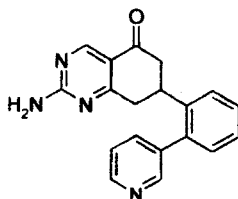
- 35 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-piridin-2-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a etapa 2).

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 332 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.65 min, 97% UV.

- 40 RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.87 (1 H, s), 8.54 - 8.66 (2 H, m), 7.88 (1 H, t), 7.63 (1 H, d), 7.13 - 7.54 (2 H, m), 7.29 - 7.41 (3 H, m), 6.86 (2 H, br. s), 3.29 (1 H, br. s), 3.16 (1 H, d), 2.98 (1 H, m), 2.67 (1 H, d), 2.45 (1 H, br. s).

d. Oxima de 2-amino-7-(2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 63)

Etapa 1 : 2-Amino-7-(2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



5

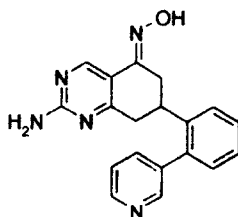
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/h etapa 2), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a Etapa 1).

10 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 317 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.63 min, 98% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.50 (1 H, s), 8.46 (2 H, br. s), 7.70 (1 H, d), 7.59 (1 H, d), 7.52 (2 H, br. s), 7.39 (2 H, d), 7.28 (1 H, t), 7.15 (1 H, d), 3.20 - 3.32 (1 H, m), 3.03 - 3.18 (1 H, m), 2.79 - 2.94 (1 H, m), 2.61 (1 H, d), 2.34 - 2.50 (1 H, m).

Etapa 2:

15 Método A- Oxima de 2-amino-7-(2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 63)



20

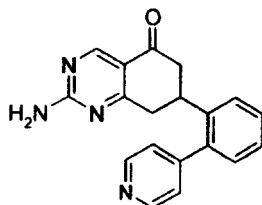
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a etapa 2).

25 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 332 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.52+2.61 min, 99% UV.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) se indica la presencia de dos estereoisómeros de oxima en una proporción 1:2, δ ppm 10.86 (1 H, br.s), 9.35 (1 H (1 :2), s), 8.50 (1 H (2:1), s), 8.45 - 8.49 (2 H m), 7.69 (1 H, t), 7.58 (1 H (2:1), d), 7.53 (1 H (1 :2), d), 7.36 - 7.42 (2 H, m), 7.29 (1 H, t), 7.16 (1 H d), 6.95 (2 H (1 :2), br. s), 6.80 (2 H (2:1), br. s), 2.89 - 3.03 (3 H, m), 2.61 - 2.68 (1 H, m), 2.53 (1 H, d).

30 e. Oxima de 2-amino-7-(2-piridin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 64)

Etapa 1 : 2-Amino-7-(2-piridin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



35

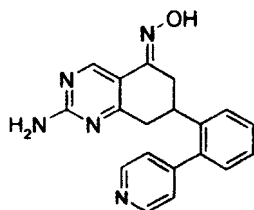
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/h etapa 2), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona utilizando ácido 4-piridil-borónico en lugar de ácido 3-piridil-borónico.

40 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 317 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.53 min, 93% UV.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.53 - 8.65 (3 H, m), 7.67 (1 H, d), 7.60 (2 H, br. s), 7.48 (1 H, t), 7.35 - 7.37 (3 H, m), 7.21 (1 H, d), 3.28 - 3.45 (1 H, m), 3.18 (1 H, dd), 2.94 (1 H, dd), 2.61 - 2.73 (1 H, m), 2.42 - 2.54 (1 H, m).

Etapa 2: Oxima de 2-amino-7-(2-piridin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 64)

5



El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-piridin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a etapa 2).

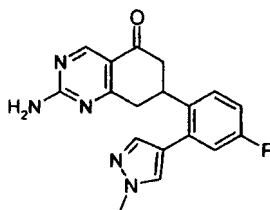
10 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 332 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.43+2.52 min, 99% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-c/6) se indica la presencia de dos estereoisómeros de oxima en una proporción 1:2, δ ppm 10.99 (1 H (1:2), br. s), 10.90 (1 H (2:1), br. s), 9.43 (2 H (1:2), s), 8.60 (2 H (2:1), br. s), 7.61 - 7.67 (1 H, m), 7.49 (1 H, br. s), 7.36 (5 H, br. s), 7.22 (1 H, d), 7.01 (1 H (1:2), br. s), 6.85 (1 H (2:1), br. s), 3.00 - 3.12 (3 H, m), 2.69 - 2.78 (1 H, m), 2.60 - 2.62 (1 H, m).

15 f. Oxima de 2-amino-7-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 65)

Etapa 1: 2-Amino-7-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

20

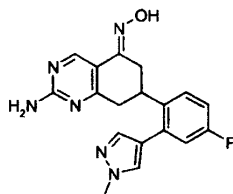


El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/i etapa 2), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a Etapa 1).

25 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 338 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.56 min, 82% UV.

Etapa 2: Oxima de 2-amino-7-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 65)

30



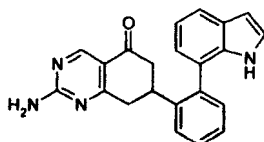
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a etapa 2).

35

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 353 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.25 min, 90% UV.

g. 2-Amino-7-[2-(1H-indol-7-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

40



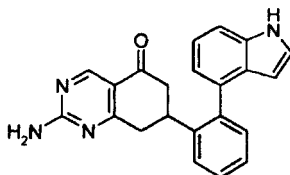
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/h etapa 2), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 4/a Etapa 1) utilizando ácido 7-borónico-indol en lugar de ácido 3-piridil-borónico.

5 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 355 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.94 min, 84% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.71 (1 H, d), 8.52 (1 H, s), 7.47 - 7.74 (3 H, m), 7.33 - 7.44 (3 H, m), 7.20 - 7.30 (2 H, m), 7.05 (1 H, t), 6.86 - 6.96 (1 H, m), 6.47 (1 H, br. s), 3.11 - 3.26 (1 H, m), 2.97 - 3.09 (1 H, m), 2.83 - 2.96 (1 H, m), 2.59 - 2.81 (2 H, m).

h. 2-Amino-7-[2-(1H-indol-4-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

10



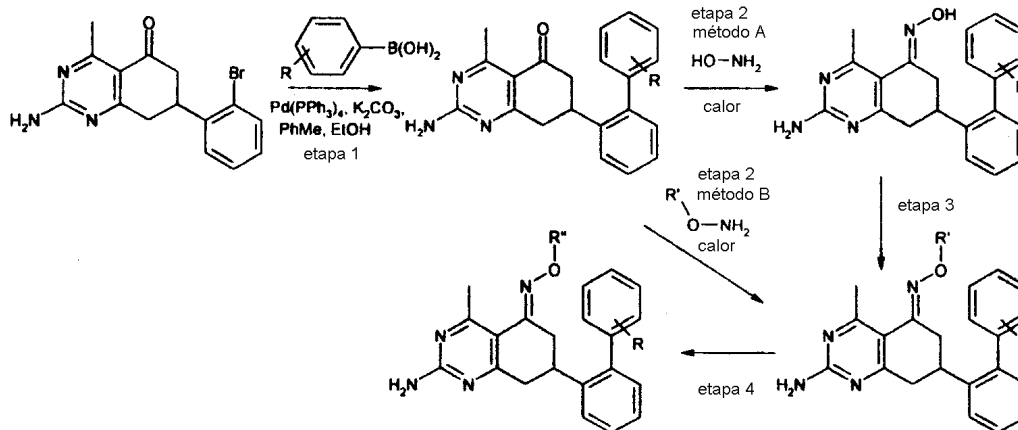
15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 2/h etapa 2), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona utilizando ácido 4-borónico-1H-indol en lugar de ácido 3-piridil-borónico.

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 355 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.87 min, 96% UV.

RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.22 (1 H, br. s), 8.51 (1 H, d), 7.65 (1 H, dd), 7.56 (2 H, br. s), 7.44 (1 H, td), 7.28 - 7.39 (4 H, m), 7.16 - 7.26 (1 H, m), 7.12 (1 H, t), 6.84 (1 H, dd), 2.72 - 3.18 (2 H, m), 2.29 - 2.68 (3 H, m).

20 Procedimientos generales para la síntesis de derivados de oxima de 2-amino-7-biaril-2-il-4-metil-7, 8- dihidro-6H-quinazolin-5-ona

25



30

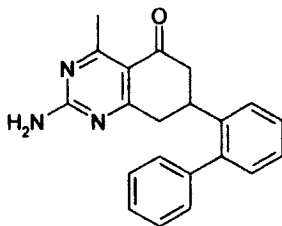
Esquema 5

35 Los derivados de la etapa 2 método A pueden ser además alquilados con un grupo R' (etapa 3). Los derivados de la etapa 3 donde R' ≠ H pueden también ser funcionalizados además con un grupo R'' (etapa 4).

Ejemplo 5 - Síntesis de los Compuestos de la Fórmula General (V) utilizando el Esquema 5

a. Oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona y O-metil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 66 y 67)

40 Etapa 1 : 2-Amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



5 Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (52 mg, 0.0629 mmol), se agregó a una solución de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (250 mg, 0.753 mmol), ejemplo 3/i etapa 2/3, ácido fenilborónico (192 mg, 1.57 mmol) y carbonato de potasio (0.629 ml, 1.26 mmol, 2M en water) en N,N-dimetilacetamida (5 ml). La mezcla de reacción se calentó en un microondas CEM a 150°C durante 10 min bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la solución resultante se lavó sucesivamente con solución de metabisulfito de sodio saturado y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se filtró. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El precipitado sólido se lavó con dietiléter. El compuesto deseado se secó bajo succión de aire.

10 Rendimiento: 114 mg (44%)

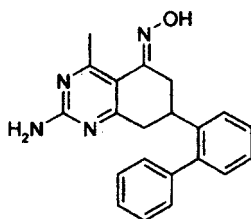
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 330 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.96 min, 95% UV

15 RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.56 - 7.63 (1 H, m), 7.25 - 7.48 (9 H, m), 7.13 - 7.20 (1 H, m), 3.35 - 3.43 (1 H, m), 3.05 - 3.24 (1 H, m), 2.83 - 3.00 (1 H, m), 2.60 - 2.80 (1 H, m), 2.38 - 2.58 (1 H, m), 2.48 - 2.50 (3 H, m).

Etapa 2:

Método A- Oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 66)

20



25 A una solución agitada de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (100 mg, 0.304 mmol), de la Etapa 1, en piridina (1 ml) se agregó clorhidrato de hidroxilamina (84 mg, 1.22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 16 h. Se agregó agua (5 ml) y el precipitado resultante se filtró y se lavó además con agua. El compuesto deseado se secó bajo succión de aire.

Rendimiento: 95 mg (91%)

30 Espectro de masas ^ES-MS (+ve)) 345 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.57 min, 93% UV.

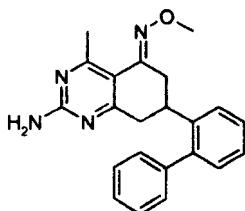
RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.93 (1 H, s), 7.58 (1 H, d), 7.21 - 7.46 (7 H, m),

7.17 (1 H, d), 6.66 (2 H, br. s), 2.82 - 3.20 (4 H, m), 2.51 - 2.69 (1 H, m), 2.43 (3 H, s).

Etapa 2:

Método B- O-Metil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 67)

35



40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a etapa 2- método A), excepto que se utilizó O-metoxilamina en lugar de hidroxilamina.

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 359 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.51 min, 99% UV.

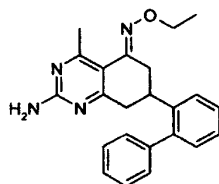
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.56 (1 H, d), 7.34 - 7.42 (3 H, m), 7.2 - 7.33 (4 H, m), 7.11 - 7.17 (1 H, m), 6.77 (2 H, br. s), 3.79 (3 H, s), 2.91 - 3.03 (3 H, m), 2.49 - 2.62 (2 H, m), 2.41 (3 H, s).

5 Los siguientes compuestos fueron también sintetizados utilizando una ruta equivalente a aquella descrita anteriormente con materiales de partida apropiadamente elegidos:

Etapa 2:

Método B- O-Etil-oxima de 2-Amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 68)

10



15

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a etapa 2- método A), excepto que se utilizó O-etil-hidroxilamina en lugar de hidroxilamina.

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 373 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.78 min, 97% UV.

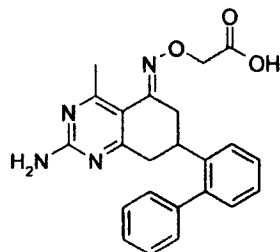
RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.60 (1 H, d), 7.36 - 7.46 (3 H, m), 7.22 - 7.37 (4 H, m), 7.17 (1 H, d), 6.78 (2 H, br. s), 4.07 (2 H, q), 2.94 - 3.07 (3 H, m), 2.52 - 2.65 (2 H, m), 2.44 (3 H, s), 1.21 (3 H, t).

20

Etapa 2:

Método B- Ácido (2-Amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxil)-acético (Compuesto 69)

25



30

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a etapa 2- método A), excepto que se utilizó ácido aminooxi-acético en lugar de hidroxilamina.

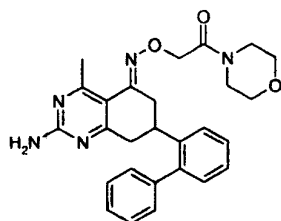
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 403 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.78 min, 97% UV.

35

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.70 (1 H, d), 7.29 - 7.51 (8 H, d), 6.86 (2 H, br. s), 4.46 (2 H, br. s), 3.53 (1 H, br. s), 2.99 - 3.30 (4 H, m), 2.70 - 2.88 (1 H, m), 2.50 (3 H, br. s).

Etapa 4: O-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 70)

40



El compuesto del título se preparó a partir de ácido (2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7

,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxio)-acético (compuesto 69) al tratar con cloruro de tionilo seguido por amidación utilizando morfolina y trietilamina en DCM.

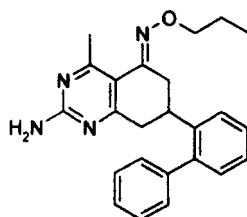
5 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 472 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.81 min, 100% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.60 (1 H, d), 7.25 - 7.45 (7 H, m), 7.18 (1 H, d), 6.83 (2 H, br. s). 4.69 - 4.78 (2 H, m), 3.51 (4 H, br. s), 3.40 - 3.42 (4 H, m), 3.00 - 3.13 (3 H, m), 2.56 - 2.69 (2 H, m), 2.38 (3 H, s).

Etapa 2:

Método B- O-Propil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 71)

10



15

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a etapa 2- método A), excepto que se utilizó O-propil-hidroxilamina en lugar de hidroxilamina.

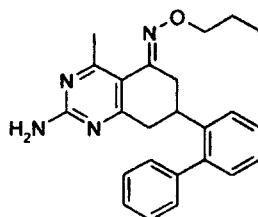
20 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 387 [MH]⁺, Tiempo de retención 5.07 min, 98% UV.

RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.58 (1 H, d), 7.21 - 7.45 (7 H, m), 7.15 (1 H, d), 6.75 (2 H, s), 3.97 (2 H, t), 3.46 (1 H, t), 3.41 (1 H, d), 2.94 - 3.08 (2 H, m), 2.57 (1 H, s), 2.43 (3 H, s), 1.51 - 1.68 (2 H, m), 0.85 (3 H, t).

Etapa 2:

Método B- O-Butil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 72)

25



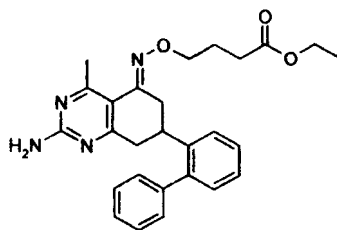
30 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a etapa 2- método A), excepto que se utilizó O-butil-hidroxilamina en lugar de hidroxilamina.

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 401 [MH]⁺, Tiempo de retención 5.39 min, 97% UV.

35 RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.61 (1 H, d), 7.38 - 7.47 (3 H, m), 7.31 - 7.38 (2 H, m), 7.28 (2 H, d), 7.19 (1 H, d), 6.79 (2 H, s), 4.05 (2 H, t), 2.98 - 3.10 (3 H, m), 2.55 - 2.65 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 1.54 - 1.66 (2 H, m), 1.29 - 1.38 (2 H, m), 0.90 (3 H, t).

Etapa 2:

40 Método B- Etiléster del ácido 4-(2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxio)-butírico (Compuesto 73)



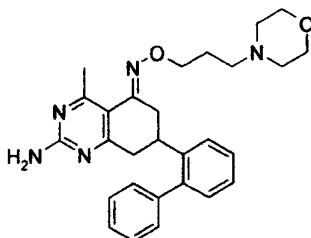
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a etapa 2- método A), excepto que se utilizó etiléster del ácido 4-aminooxi-butírico en lugar de hidroxilamina.

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 459 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.74 min, 91% UV

- 10 RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.61 (1 H, d), 7.38 -7.48 (3 H, m), 7.25 - 7.38 (4 H, m), 7.19 (1 H, d), 6.80 (2 H, s), 4.06 (2 H, t), 3.99 (2 H, q), 2.55 - 2.67 (2 H, m), 2.46 (3 H, S) 1.235 (2 H, t), 1.89 (2 H, t), 1.13 (3 H, t).

El etiléster del ácido 4-aminooxi-butírico se preparó por condensación de etiléster del ácido 4-bromo-butírico en N-hidroxifitalamida seguido por desprotección de hidrazina estándar.

- 15 Etapa 3: O-(3-Morfolin-4-il-propil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 74)



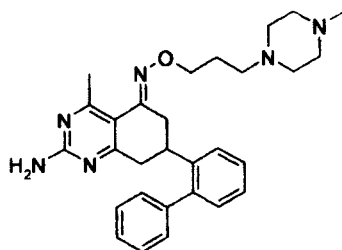
- 20 El compuesto del título se preparó a partir de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, compuesto 66, (100 mg, 0.290 mmol), clorhidrato de 4-(3-cloro-propil)-morfolina (70 mg, 0.348 mmol) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite) (37 mg, 0.928 mmol) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (compuesto 88) excepto después de la adición de agua el solvente se elimina bajo presión reducida. El material crudo se absorbió en EtOAc (20 ml) y la solución resultante se filtró. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el compuesto del título se purificó por cromatografía de columna eluyendo con dichlorometano/metanol (97/3). Rendimiento = 110 mg (80%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 472 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.98 min, 91% UV.

- 25 RMN 1H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.13 - 7.44 (9 H, m), 5.19 (2 H, br. s), 4.08 (2 H, t), 3.64 (4 H, t), 3.09 - 3.13 (2 H, m), 2.76 - 2.93 (1 H, m), 2.60 - 2.76 (1 H, m), 2.47 - 2.54 O H, m), 2.50 (3 H, s), 2.34 - 2.36 (6 H, m), 1.74 - 1.85 (2 H, m).

La O-(2-morfolin-4-il-etil)-hidroxilamina se preparó por condensación de 4-(2-bromo-etil)-morfolina en N-hidroxifitalamida seguido por desprotección de hidrazina estándar.

- 35 Etapa 3: O-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propil]-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 75)



- 40 El compuesto del título se preparó a partir de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, compuesto 66, (100 mg, 0.290 mmol), diclorhidrato de 1-(3-cloro-propil)-4-metil-piperazina (87 mg, 0.348 mmol) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite) (52 mg, 1.31 mmol), siguiendo el mismo procedimiento utilizado para O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (compuesto 88), excepto después de la adición de agua el solvente se elimina bajo presión reducida. El material

45

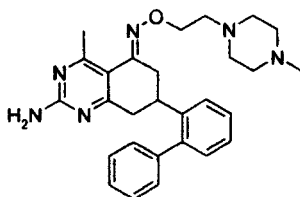
crudo se absorbió en acetato de etilo (20 ml) y la solución resultante se filtró. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el compuesto del título se purificó por cromatografía de columna eluyendo con diclorometano/metanol (90/10).

Rendimiento = 25.8 mg (18%)

5 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 485 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.84 min, 95% UV.

RMN 1H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.28 - 7.46 (7 H, m), 7.20 - 7.26 (2 H, m), 5.07 (2 H, br. s), 4.14 (2 H, t), 3.16 - 3.25 (2 H, m), 3.09 - 3.15 (3 H, m), 2.98 - 3.04 (4 H, m), 2.87 - 2.95 (1 H, m), 2.80 - 2.86 (1 H, m), 2.70 - 2.77 (1 H, m), 2.62 - 2.68 (4 H, m), 2.65 (3 H, s), 2.55 - 2.58 (1 H, m), 2.57 (3 H, s), 1.90 - 2.04 (2 H, m).

10 Etapa 3: O-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 76)



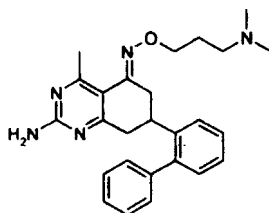
15 El compuesto del título se preparó a partir de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, compuesto 66, (100 mg, 0.290 mmol), diclorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-4-metil-piperazina (82 mg, 0.348 mmol) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite) (52 mg, 1.31 mmol), siguiendo el mismo procedimiento utilizado para O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (compuesto 88), excepto después de la adición de agua el solvente se elimina bajo presión reducida. El material crudo se absorbió en acetato de etilo (20 ml) y la solución resultante se filtró. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el compuesto del título se purificó por cromatografía de columna eluyendo con diclorometano/metanol (90/10).

Rendimiento = 4.8 mg (3.5%)

25 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 471 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.85 min, 96% UV.

RMN 1H (250 MHz CLOROFORMO-d) δ ppm 7.28 - 7.46 (7 H, m), 7.20 - 7.26 (2 H, m), 5.08 (2 H, br. s), 4.26 (2 H, t), 3.09 - 3.26 (2 H, m), 2.92 (1 H, t), 2.79 - 2.82 (1 H, m), 2.73 (2 H, t), 2.49 - 2.67 (9 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.35 (3 H, s).

30 Etapa 3: O-(3-Dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 77)



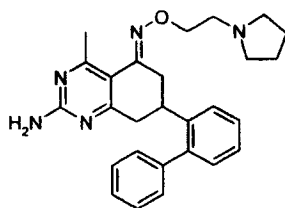
35 El compuesto del título se preparó a partir de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, compuesto 66, (30 mg, 0.087 mmol), clorhidrato de 3-dimetil-aminopropil-cloruro (16 mg, 0.105 μ mol) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite) (11 mg, 0.278 mmol), siguiendo el mismo procedimiento utilizado para O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (compuesto 88).

Rendimiento = 26 mg (71%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 430 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.98 min, 88% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.59 (1 H, d), 7.23 - 7.45 (7 H, m), 7.17 (1 H, d), 6.79 (2 H, s), 4.04 (2 H, t), 2.93 - 3.08 (3 H, m), 2.53 - 2.65 (2 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.23 (2 H, t), 2.09 (6 H, s), 1.66 - 1.80 (2 H, m).

45 Etapa 3: O-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 78)



5

El compuesto del título se preparó a partir de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, compuesto 66, (30 mg, 0.087 mmol), clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina (30 mg, 0.176 mmol) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite) (18 mg, 0.470 mmol), siguiendo el mismo procedimiento utilizado para O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (compuesto 88).

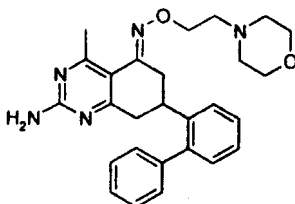
10

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 442 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.03 min, 91% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.59 (1 H, d), 7.23 - 7.43 (7 H, m), 7.17 (1 H, d), 6.80 (2 H, br. s), 4.12 (2 H, t), 2.90 - 3.10 (3 H, m), 2.53 - 2.69 (4 H, m), 2.40 - 2.46 (7 H, m), 1.60 - 1.68 (4 H, m).

15

Etapa 3: O-(2-Morfolin-4-il-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 79)



20

El compuesto del título se preparó a partir de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, compuesto 66, (30 mg, 0.087 mmol), clorhidrato de 2-(cloro-etil)-morfolina (32 mg, 0.214 mmol) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite) (18 mg, 0.470 mmol), siguiendo el mismo procedimiento utilizado para O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (compuesto 88).

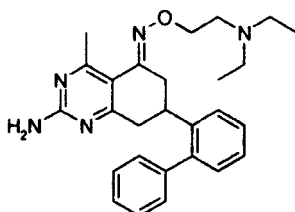
25

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 458 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.98 min, 97% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.58 (1 H, d), 7.23 - 7.43 (7 H, m), 7.17 (1 H, d), 4.14 (2 H, t), 3.50 - 3.57 (4 H, m), 2.93 - 3.07 (3 H, m), 2.57 (4 H, t), 2.44 (3 H, s), 2.35 - 2.41 (4 H, m).

30

Etapa 3: O-(2-Dietilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 80)



35

El compuesto del título se preparó a partir de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, compuesto 66, (30 mg, 0.087 mmol), clorhidrato de 2-dietilaminoetil-cloruro (30 mg, 0.221 mmol) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite) (18 mg, 0.470 mmol) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (compuesto 88).

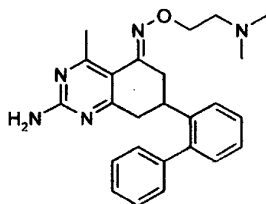
40

Espectro de masas 'ES-MS (+ve)) 444 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.04 min, 100% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.58 (1 H, d), 7.22-7.44 (7 H, m), 7.16 (1 H, d), 6.80 (2 H, s), 4.06 (2 H, t), 2.91-3.11 (3 H, m), 2.53 - 2.69 (4 H, m), 2.43 - 2.48 (7H, m), 0.90 (6 H, t).

45

Etapa 3: O-(2-Dimetilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 81)



5

El compuesto del título se preparó a partir de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, compuesto 66, (50 mg, 0.145 mmol), clorhidrato de 2-dimetilaminoetil-cloruro (25 mg, 0.174 mmol) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite) (18 mg, 0.465 mmol) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (compuesto 88).

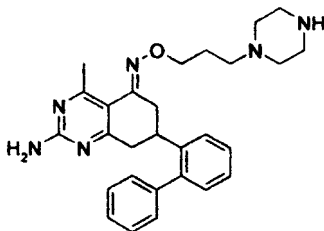
10

Rendimiento = 34 mg (56%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 416 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.93 min, 94% UV.

RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.59 (1 H, d), 7.12 - 7.45 (8 H, m), 6.80 (2 H, s), 4.10 (2 H, t), 2.94 - 3.09 (4 H, m), 2.55 - 2.66 (3 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.14 (6 H, s).

15 Etapa 3: O-(3-Piperazin-1-il-propil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 82)



20

El compuesto del título se preparó a partir de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, compuesto 66, (100 mg, 0.290 mmol), diclorhidrato de 1-(3-cloro-propil)-piperazina (82 mg, 0.350 mmol) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite) (18 mg, 465 mmol), siguiendo el mismo procedimiento utilizado para O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (compuesto 88), excepto después de la adición de agua el solvente se elimina bajo presión reducida. El material crudo se absorbió en metanol (20 ml) y la solución resultante se filtró. El solvente se eliminó bajo presión reducida. The compuesto del título se purificó por CLAP preparativa (recolección de la fracción dirigida por UV).

25

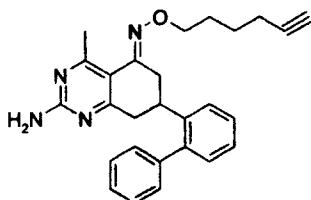
Rendimiento = 22.6 mg (16%)

30 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 471 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.65 min, 99% UV.

RMN 1H (500 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 7.52 (1 H, d), 7.39 - 7.46 (3 H, m), 7.35 (2 H, t), 7.28 (2 H, d), 7.24 (1 H, d), 4.27 (2 H, td), 3.44 (4 H, t), 3.12 - 3.26 (7 H, m), 3.01 (2 H, t), 2.84 - 2.92 (1 H, m), 2.71 (3 H, s), 2.70 - 2.74 (1 H, m), 2.05 - 2.13 (2 H, m).

Etapa 3: O-Hex-5-inil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 83)

35



40 El compuesto del título se preparó a partir de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, compuesto 66, (50 mg, 0.145 mmol), 6-cloro-1-hexina (21 μl, 0.174 mmol) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite) (11 mg, 0.465 mmol), siguiendo el mismo procedimiento utilizado para O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (compuesto 88), excepto después de la adición de agua el solvente se elimina bajo presión reducida. El material crudo se absorbió en

metanol (20 ml) y la solución resultante se filtró. El solvente se eliminó bajo presión reducida. The compuesto del título se purificó por CLAP preparativa (recolección de la fracción dirigida por masas).

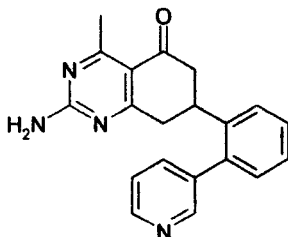
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 425 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.93 min, 100% UV.

5 RMN 1H (250 MHz, MeOD-d4) δ ppm 7.20 - 7.48 (9 H, m), 4.18 (2 H, t), 3.14 - 3.24 (3 H, m), 2.83 - 2.88 (1 H, m), 2.69 (3 H, s), 2.54 - 2.68 (1 H, m), 2.20 - 2.24 (2 H, m), 2.22 (1 H, s), 1.79 - 1.84 (2 H, m), 1.55 - 1.61 (2 H, m).

b. Oxima de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 84)

Etapa 1: 2-Amino-4-metil-7-(2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

10



15

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-metil-7-(2-bromo-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/i etapa 2/3) y ácido piridin-3-ilborónico, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a Etapa 1).

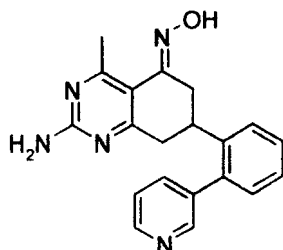
Espectro de masas data: (EE-EM (+ve)) 331 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.76 min, 100% UV.

20

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.62 (2 H, d), 7.67 (1 H, d), 7.47 - 7.53 (1 H, m), 7.43 (2 H, s), 7.34 - 7.40 (3 H, m), 7.22 (1 H, dd), 3.31 - 3.35 (1 H, m), 3.13 - 3.23 (1 H, m), 2.95 (1 H, dd), 2.66 - 2.76 (1 H, m), 2.51 (3 H, s), 2.45 - 2.50 (1 H, m).

Etapa 2: Oxima de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 84)

25



30

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a etapa 2- método A).

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 346 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.55 min, 99% UV.

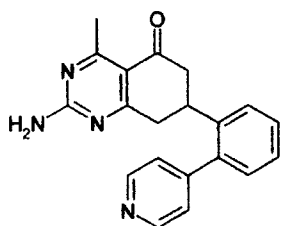
RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.93 (1 H, s), 8.46 - 8.56 (2H, m), 7.72 (1 H, d), 7.62 (1 H, d), 7.39 - 7.50 (2 H, m), 7.33 (1 H, t), 7.20 (1 H, d), 6.68 (2 H, br. s), 2.81 - 3.12 (4 H, m), 2.56 (1 H, d), 2.43 (3 H, s).

c. Oxima de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 85)

35

Etapa 1 : 2-Amino-4-metil-7-(2-piridin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

40



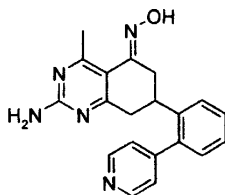
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-metil-7-(2-bromo-fenil)-4-metil- 7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/i) y ácido piridin-4-il-borónico, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a Etapa 1).

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 331 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.63 min, 100% UV.

- 5 RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.51 - 8.61 (2 H, m), 7.75 - 7.83 (1 H, m), 7.67 (1 H, d), 7.33 - 7.53 (5 H, m), 7.20 - 7.28 (1 H, m), 3.27 - 3.35 (1 H, m), 3.11 - 3.23 (1 H, m), 2.95 (1 H, dd), 2.65 - 2.78 (1 H, m), 2.51 (3 H, s), 2.47 - 2.50 (1 H, m).

Etapa 2: Oxima de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 85)

10



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a etapa 2- método A).

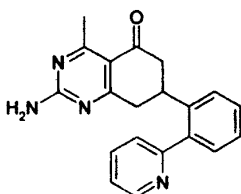
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 346 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.45 min, 100% UV.

RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.93 (1 H, s), 8.57 (2 H, d), 7.58 - 7.69 (1 H, m), 7.46 (1 H, t), 7.30 - 7.38 (3 H, m), 7.18 (1 H, d), 6.67 (2 H, s), 2.86 - 3.12 (4 H, m), 2.56 (1 H, d), 2.43 (3 H, s).

- 20 d. oxima de 2-Amino-4-metil-7-(2-piridin-2-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 86)

Etapa 1 : 2-Amino-4-metil-7-(2-piridin-2-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

25



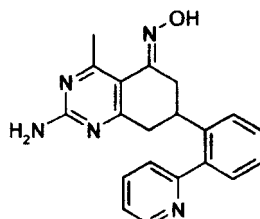
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-metil-7-(2-bromo-fenil)-4-metil- 7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/i etapa 2/3) y ácido piridin-2-ilborónico, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil- 7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a Etapa 1).

- 30 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 331 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.89 min, 98% UV.

RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.54 - 8.65 (1 H, m), 7.81 - 7.95 (1 H, m), 7.56 - 7.65 (1 H, m), 7.27 - 7.54 (7 H, m), 3.51 - 3.73 (1 H, m), 3.04 - 3.24 (1 H, m), 2.71 - 3.00 (2 H, m), 2.53 - 2.59 (1 H, m), 2.40 - 2.58 (3 H, s).

Etapa 2: Oxima de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-2-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 86)

35



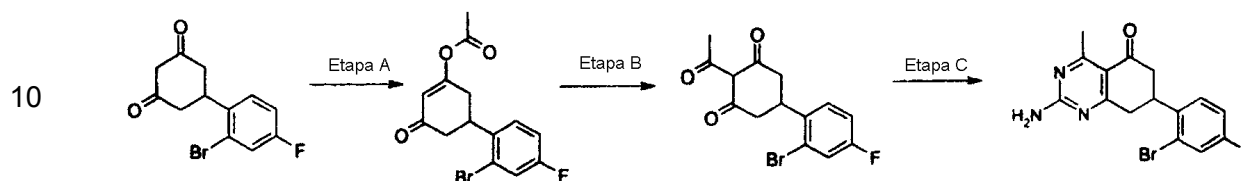
- 40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-2-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la Etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a etapa 2- método A).

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 346 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.61 min, 94% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.60 (1 H, d), 7.82 - 7.93 (1 H, m), 7.62 (1 H, d), 7.44 - 7.52 (2 H, m), 7.29 - 7.39 (3 H, m), 6.70 (2 H, s), 3.10 - 3.27 (3 H, m), 2.97 (1 H, dd), 2.57 - 2.72 (1 H, m), 2.47 (3 H, s).

- 5 e. Oxima de 2-amino-7-(5-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona y O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 87 y 88)

Preparation de la 2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil-2il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



Esquema 6

- 15 El precursor 2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil-2il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona se preparó siguiendo el procedimiento enmendado descrito en el esquema 6.

Etapa A: 5-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-3-oxo-ciclohex-1-enil-éster del ácido acético



- 25 El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 5-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (ejemplo 1/f etapa 2) (5 g, 17.4 mmol) y acetato de sodio (1.42 g, 17.4 mmol) en anhídrido acético puro (30 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 2h a 100°C y se dejó enfriar a temperatura ambiente después de los cual se agregó (60 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x80 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que se hizo neutro el pH. Luego los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y el solvente se eliminó in vacuo. El compuesto aislado se utilizó sin ninguna otra purificación.

Rendimiento: 5.7 g (100%)

- 30 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) no[MH]⁺, Tiempo de retención 2.05 min, 85% UV.

RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.36 (1 H, dd), 7.28 (1 H, dd), 7.07 (1 H, td), 6.05 (1 H, s), 3.84 - 3.94 (1 H, m), 2.74 - 2.81 (2 H, m), 2.66 - 2.75 (1 H, m), 2.58 - 2.66 (1 H, m), 2.24 (3 H, s).

Step B: 2-Acetil-5-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona



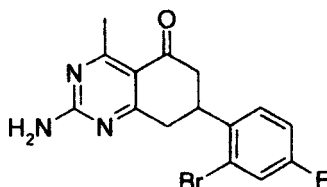
- 40 El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 5-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-3-oxo-ciclohex-1-enil-éster del ácido acético (162 mg, 0.49 mmol) de la etapa A, con cianuro de potasio (6.5 mg, 0.10 mmol) y trietilamina (77 μ l) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El acetonitrilo se eliminó luego in vacuo, el producto crudo se absorbió en EtOAc (5 ml) luego se lavó con HCl 1M (10 ml) [cuidado: HCN probablemente para ser generado], seguido por agua (2x10 ml) y salmuera (10 ml). Los productos orgánicos se secaron luego sobre sulfato de sodio, se filtraron, y el solvente se eliminó in vacuo. El compuesto aislado se utilizó sin ninguna otra purificación.

Rendimiento: 114 mg (70%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 328 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.19 min, 93% UV.

RMN 1H (250 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.28 (1 H, dd), 7.13 (1 H, dd), 6.99 (1 H, dd), 3.62 - 3.80 (1 H, m), 2.81 - 2.95 (1 H, m), 2.63 - 2.80 (2 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.46 - 2.55 (1 H, m).

5 Step C: 2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



10

A una solución agitada de 2-acetil-5-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona (4.5 g, 13.8 mmol) de la etapa B, en cloroformo (130 ml) se agregó pirrolidina (1.36 ml, 16.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó por CCF. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. A una solución agitada de este sólido en 1,4-dioxano (200 ml) se agregó carbonato de guanidina (8.9 g, 55 mmol). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 16 h. El exceso de carbonato de guanidina se eliminó por filtración y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se agregó agua (50 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua seguido por heptano y se secó con aire.

15

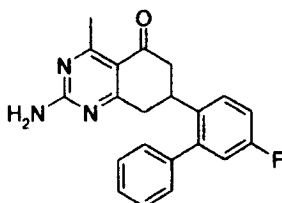
Rendimiento: 1.78 g (37%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 351 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.82 min, 87% UV.

20 RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.61 (1 H, dd), 7.53 (1 H, dd), 7.31 (1 H, dd), 3.59 - 3.78 (1 H, m), 3.12 (1 H, dd), 2.77 - 2.97 (2 H, m), 2.60 - 2.69 (1 H, m).

Etapas 1 : 2-Amino-7-(4-fluoro-bifenil-2il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

25



30 A una solución de 2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil-2il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (500 mg, 1.43 mmol) de la etapa C, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (83 mg, 5 mol %) y carbonato de potasio (493 mg, 3.57 mmol) en tolueno desgasificado:ethanol (2:1, 10 ml) se agregó ácido fenilborónico (21 mg, 0.171 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150°C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la torta se lavó con metanol. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto del título se purificó por cromatografía de columna utilizando acetato de etilo/heptano (1/1).

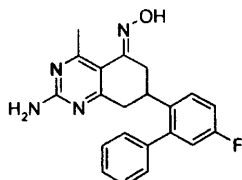
35 Rendimiento: 16 mg (32%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 347 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.99 min, 100% UV.

RMN 1H (500 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 7.45 (1 H, dd), 7.28 - 7.34 (2 H, m), 7.23 - 7.28 (1 H, m), 7.14 - 7.20 (2 H, m), 7.01 - 7.08 (1 H, m), .85 (1 H, dd), 3.29 - 3.41 (1 H, m), 2.97 - 3.08 (1 H, m), 2.67 - 2.82 (2 H, m), 2.43 - 2.50 (4 H, m).

Etapas 2: Oxima de 2-amino-7-(5-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 87)

40



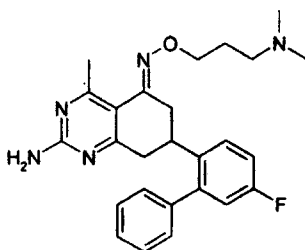
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (16 mg, 0.046 mmol) de la Etapa 1, following the procedure descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a etapa 2- método A).

5 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 363 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.68 min, 99% UV.

RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.95 (1 H, s), 7.64 (1 H, dd), 7.39 - 7.46 (2 H, m), 7.33 - 7.37 (1 H, m), 7.22 - 7.31 (3 H, m), 7.00 (1 H, dd), 6.72 (2 H, br. s), 2.89 - 3.08 (3 H, m), 2.52 - 2.58 (2 H, m), 2.44 (3 H, s).

Etapa 3: O-(3-Dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 88)

10



15

En un tubo sellado han sido agregados, una solución agitada de oxima de 2-amino-7-(5-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, compuesto 87, (100 mg, 0.276 mmol) en DMF (4 ml) clorhidrato de 3-dimetilaminopropil-cloruro (52.6 mg, 0.331 mmol), e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite) (35.3 mg, 0.883 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y luego se calentó a 80°C durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se templó con agua (4 ml). El compuesto del título se separó por precipitación y se filtró y se lavó con agua.

20

Rendimiento: 70.3 mg (57%)

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 448 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.07 min, 93% UV.

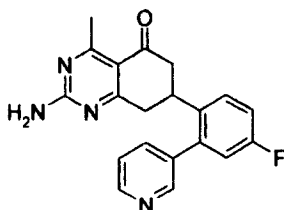
25

RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.64 (1 H, dd), 7.33 - 7.45 (3 H, m), 7.22 - 7.32 (3 H, m), 7.00 (1 H, dd), 6.77 (2 H, br. s), 4.04 (2 H, t), 2.90 - 3.05 (3 H, m), 2.53 - 2.66 (2 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.22 (2 H, t), 2.09 (6 H, s), 1.73 (2 H, quin).

f. Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona y O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuestos 89 y 90)

Etapa 1 : 2-Amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

30



35

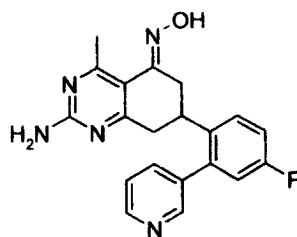
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/e etapa c) (500 mg, 1.43 mmol) y ácido piridin-3-borónico (211 mg, 1.71 mmol) siguiendo el mismo procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a etapa 1).

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 348 [MH]⁺, Tiempo de retención 1.34 min, 99% UV.

40

RMN 1H (500 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.49 - 8.61 (2 H, m), 7.84 (1 H, d), 7.58 - 7.69 (1 H, m), 7.48 - 7.55 (1 H, m), 7.20 - 7.28 (1 H, m), 7.00 - 7.09 (1 H, m), 3.35 - 3.42 (1 H, m), 3.11 - 3.21 (i H1 m), 2.81 - 2.97 (2 H1 m), 2.54 - 2.64 (4 H, m).

Etapa 2: Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 89)



5

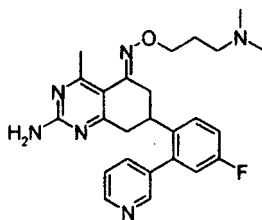
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (16 mg, 0.046 mmol) etapa 1, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a etapa 2- método A).

Rendimiento: 250 mg (73%)

10 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 364 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.64 min, 94% UV.

RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.98 (1 H, s), 8.58 (1 H, dd), 8.54 (1 H, s), 7.79 (1 H, d), 7.68 (1 H, dd), 7.47 (1 H, dd), 7.32 (1 H, td), 7.11 (1 H, dd), 6.77 (2 H, br. s), 2.96 - 3.10 (2 H, m), 2.82 - 2.91 (1 H, m), 2.52 - 2.62 (2 H, m), 2.45 (3 H, s).

15 Etapa 3: O-(3-Dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 90)



20

25 El compuesto del título se preparó a partir de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona, compuesto 89, (100 mg, 0.275 mmol), clorhidrato de 3-dimetil-aminopropil-cloruro (52 mg, 0.330 mmol) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite) (35 mg, 0.881 mmol) siguiendo el mismo procedimiento utilizado para O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (compuesto 88) excepto después de la adición de agua el solvente se elimina bajo presión reducida. El material crudo se extrajo luego con acetato de etilo (20 ml), se filtró y la fase orgánica resultante se concentró bajo presión reducida. El material resultante se lavó con dietiléter produciendo el compuesto del título.

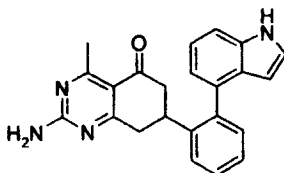
Rendimiento = 84.5 mg (69%)

30 Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 449 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.47 min, 90% UV.

RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.59 (1 H, d), 8.53 (1 H, s), 7.77 (1 H, d), 7.68 (1 H, dd), 7.45 (1 H, dd), 7.32 (1 H, td), 7.11 (1 H, dd), 6.79 (2 H, br. s), 4.06 (2 H, t), 2.96 - 3.09 (2 H, m), 2.84 - 2.94 (1 H, m), 2.55 - 2.65 (3 H, m), 2.45 (4 H, s), 2.25 (6 H, br.s), 1.75 - 1.84 (2 H, m).

g. 2-Amino-7-[2-(1H-indol-4-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

35



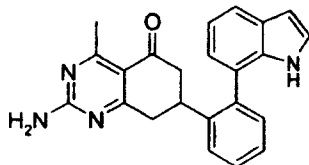
40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/i etapa 2/3), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a Etapa 1) utilizando 1H-indol del ácido 4-borónico en lugar de ácido fenil-borónico.

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 369 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.97 min, 99% UV.

RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.22 (1 H, br.s), 7.63 (1 H, dd), 7.26 - 7.51 (6 H, m), 7.17 - 7.24 (1 H, m), 7.05 - 7.16 (1 H, m), 6.83 (1 H, d), 5.97 (1 H, br. s), 2.53 - 3.29 (5 H, m), 2.43 (3 H, s).

h. 2-Amino-7-[2-(1H-indol-7-il)-fenil]-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

5



El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/i etapa 2/3), siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 5/a Etapa 1) utilizando 1H-indol del ácido 7-borónico en lugar de ácido fenil-borónico.

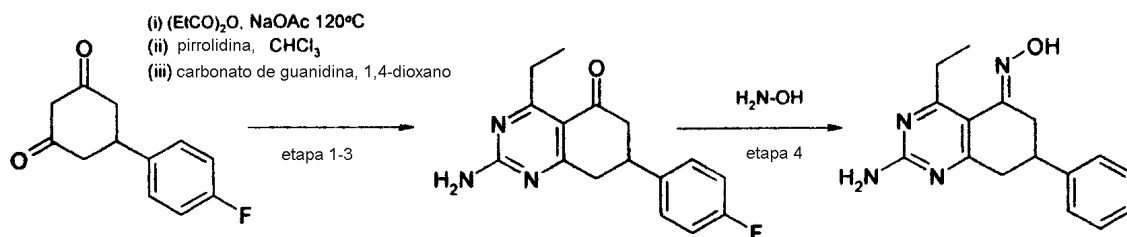
10

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 369 [MH]⁺, Tiempo de retención 4.07 min, 86% UV.

RMN 1H (360 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.70 (1 H, d), 7.68 (1 H, br. s), 7.32 - 7.58 (5 H, m), 7.25 (2 H, d), 7.05 (1 H, br. s), 6.91 (1 H, d), 6.47 (1 H, br. s), 2.97 - 3.22 (3 H, m), 2.63 - 2.91 (2 H, m), 2.44 (3 H, br. s).

15

Procedimiento general para la Síntesis de oxima de 2-amino-4-etil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona



20

Esquema 7

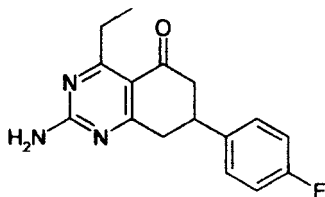
25

Ejemplo 6 - Síntesis de Oxima de 2-amino-4-etil-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona utilizando el Esquema 7

Oxima de 2-amino-4-etil-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 91)

Etapa 1 -3: 2-Amino-4-etil-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona

30



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-fluoro-fenil)-ciclohexano-1,3-diona, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a Etapa 1, 2 y 3). Se utilizó anhídrido propiónico en lugar de anhídrido acético en etapa 1.

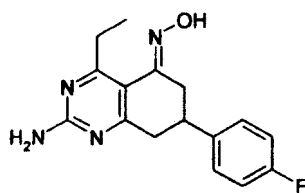
35

Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 286 [MH]⁺, Tiempo de retención 2.83 min, 83% UV

RMN 1H (250 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.42 (2 H, br. s), 7.38 (2 H, dd), 7.14 (2 H, t), 3.41 (1 H, br. s), 3.03 - 3.18 (1 H, m), 2.96 (2 H, q), 2.78 - 2.91 (2 H, m), 2.53 - 2.66 (1 H, m), 1.11 (3 H, t).

Etapa 4: Oxima de 2-amino-4-etil-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (Compuesto 91)

40



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-etil-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona de la etapa 3, siguiendo el procedimiento descriptivo de la síntesis de oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona (ejemplo 3/a etapa 4).

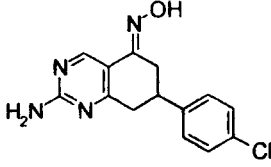
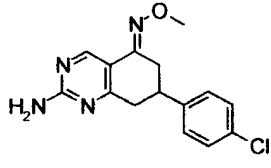
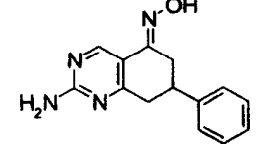
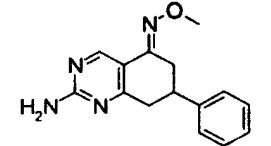
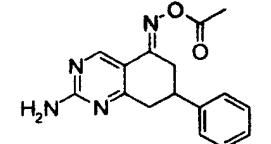
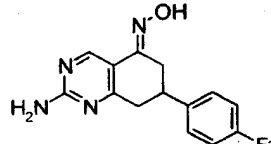
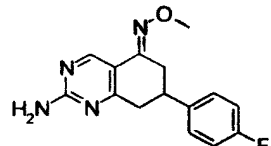
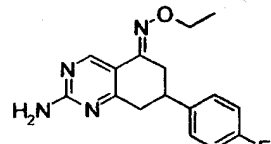
Espectro de masas (EE-EM (+ve)) 301 [MH]⁺, Tiempo de retención 3.33 min, 91% UV

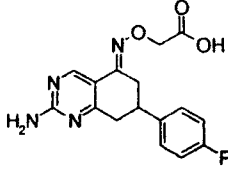
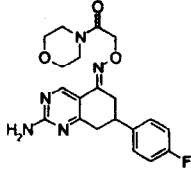
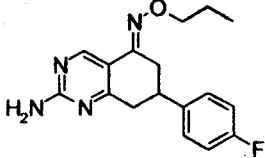
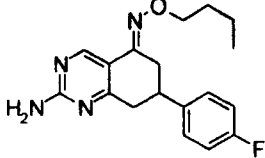
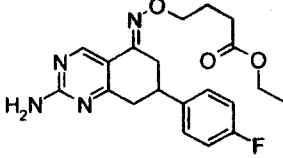
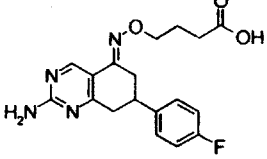
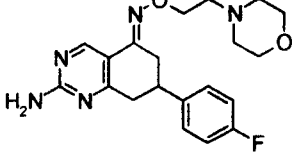
10 RMN 1H (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.23 (1 H, br. s), 6.74 - 7.74 (4 H, m), 2.90 - 3.33 (5 H, m), 2.78 (2 H, d), 1.19 (3 H, t).

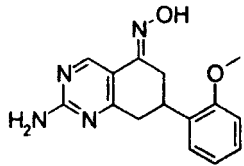
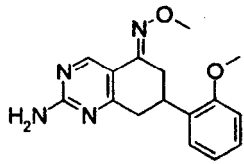
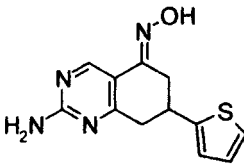
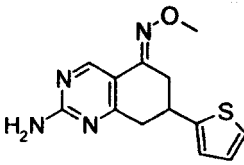
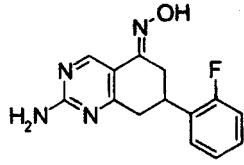
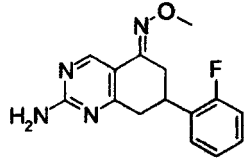
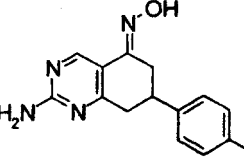
Ejemplo 7 – Ensayo Para Determinar la Actividad Inhibidora de Hsp90

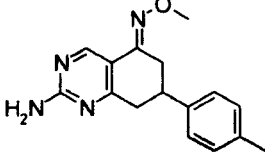
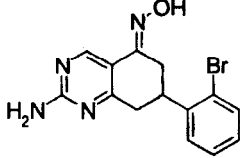
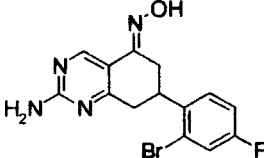
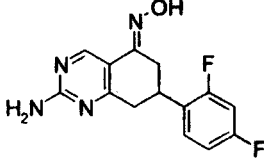
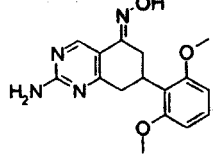
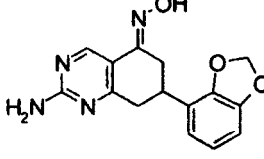
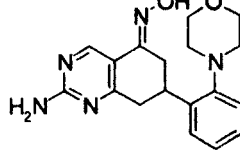
15 El ensayo representativo para determinar la actividad inhibidora de Hsp90 ha sido descrito en detalle (Desarrollo e implementación de un ensayo de proyección de alto rendimiento basado en 2D-FIDA confocal altamente miniaturizado examinar moduladores de sitio activos de la Proteína de Choque Caliente humano 90β. J. Biomol. Screen. 2004, 9, 569-577; Desarrollo de un ensayo de polarización de fluorescencia para la chaperona molecular Hsp90. J. Biomol. Screen. 2004, 9, 375-381). En el presente caso se utiliza un ligando de Tamra-Geldanamicina como un trazador fluorescente para el dominio de ATPasa Hsp90 por medio del cual inhibidores de molécula pequeña de la función ATPasa Hsp90 se desplaza del ligando fuera de su sitio de enlace. Este desplazamiento se mide por cambios de fluorescencia. Un ensayo alternativo establece directamente mediciones de la inhibición de la función ATPasa catalítica de Hsp90 por moléculas tales como aquellas descritas en la presente y otras (Ensayo de proyección de alto rendimiento para inhibidores de la actividad de ATPasa de proteína 90 de choque caliente. Anal. Biochem. 2000, 327, 176-183). La inhibición de ATPasa es un pre-requisito para la aplicación terapéutica de los inhibidores.

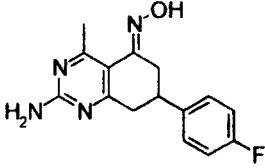
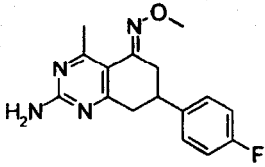
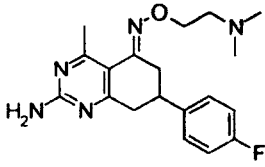
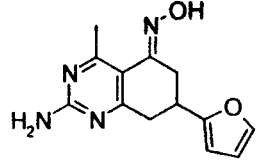
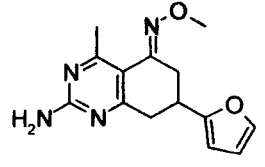
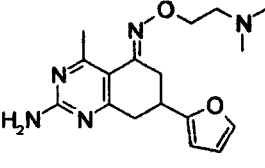
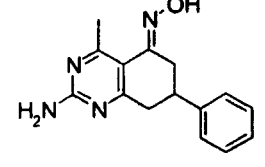
25 Utilizando estos formatos de ensayo los siguientes datos de inhibición típicos se registraron y son mostrados en la Tabla 1.

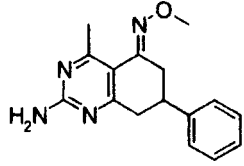
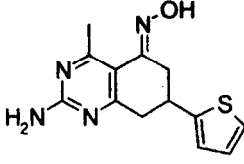
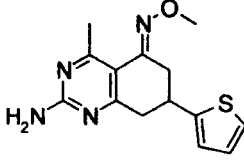
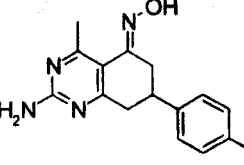
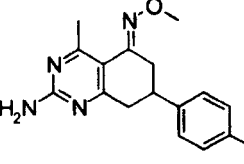
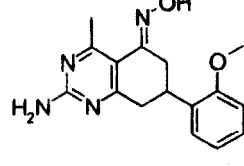
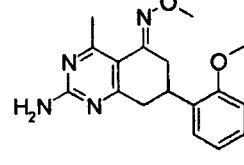
Compuesto	Nombre	Estructura	Ensayo de enlace de geldanamicina
1	Oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
2	O-Metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
3	Oxima de 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
4	O-Metil-oxima de 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
5	Oxima-O-acetilo de 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
6	Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
7	O-Metil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
8	O-Etil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B

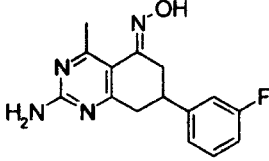
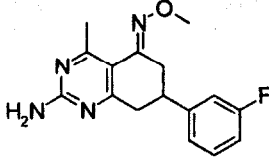
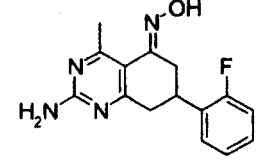
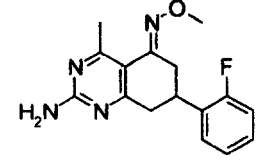
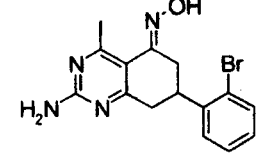
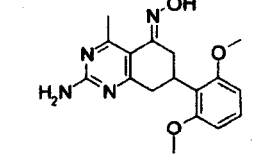
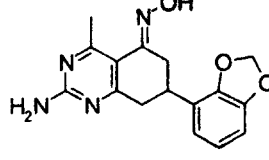
9	Ácido [2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxil]-acético		B
10	O-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
11	O-Propil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
12	O-Butil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
13	Etiléster del ácido 4-[2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxil]-butírico		B
14	Ácido 4-[2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxil]-butírico		B
15	O-(2-morfolin-4-il-etil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C

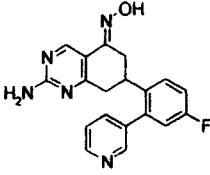
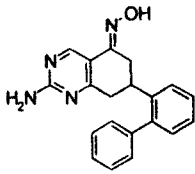
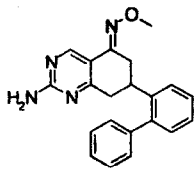
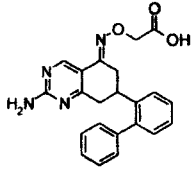
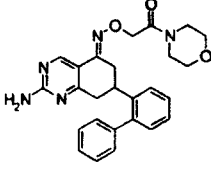
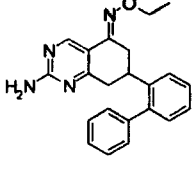
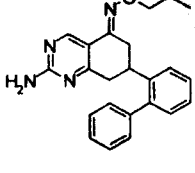
16	Oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
17	O-metil-oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
18	Oxima de 2-amino-7-tien-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
19	O-Metil-oxima de 2-amino-7-tien-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
20	Oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
21	O-Metil-oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
22	Oxima de 2-amino-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B

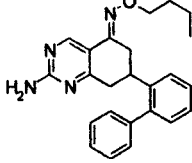
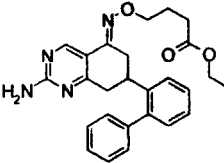
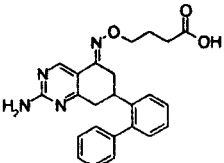
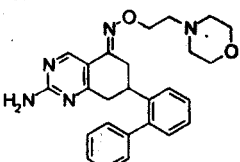
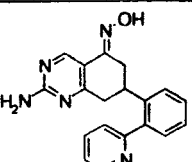
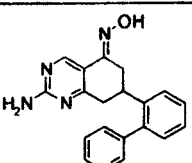
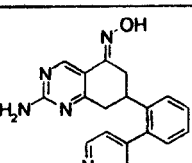
23	O-Metil-oxima de 2-amino-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
24	Oxima de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
25	Oxima de 2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		
26	Oxima de 2-amino-7-(2,4-difluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
27	Oxima de 2-amino-7-(2,6-dimetoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
28	Oxima de 2-amino-7-benzo [1,3]dioxol-4-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
29	Oxima de 2-amino-7-(2-morfolin-4-ilfenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B

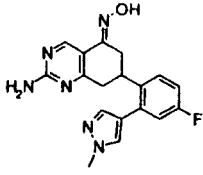
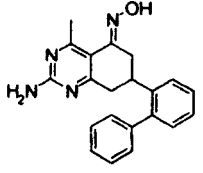
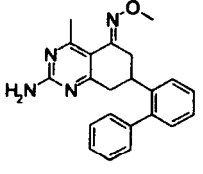
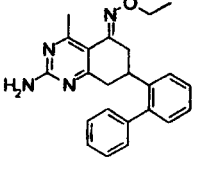
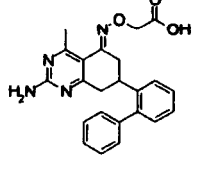
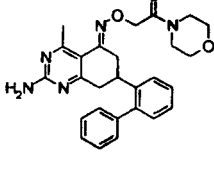
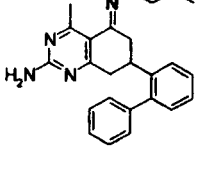
30	Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
31	O-Metil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
32	O-(2-Dimetilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
33	Oxima de 2-amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
34	O-Metil-oxima de 2-amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
35	O-(2-Dimetilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
36	Oxima de 2-amino-4-metil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C

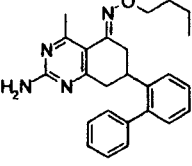
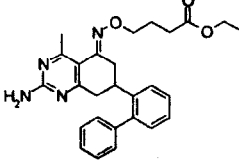
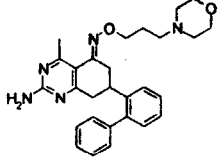
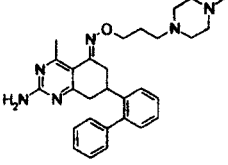
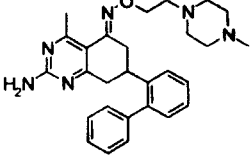
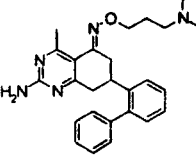
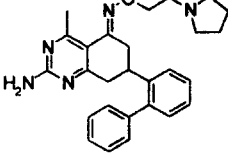
37	O-Metil-oxima de 2-amino-4-metil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
38	Oxima de 2-amino-7-tien-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
39	O-Metil-oxima de 2-amino-7-tien-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
40	Oxima de 2-amino-4-metil-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
41	O-Metil-oxima de 2-amino-4-metil-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
42	Oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
43	O-Metil-oxima-2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B

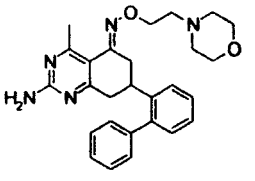
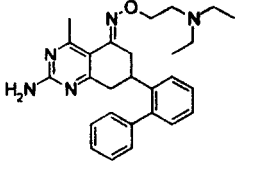
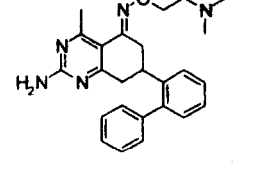
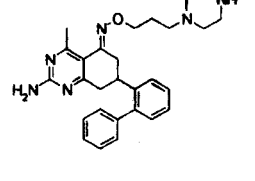
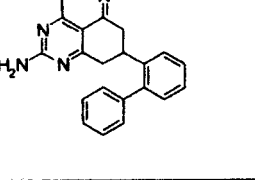
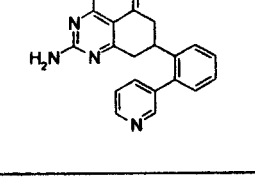
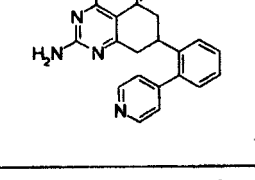
44	Oxima de 2-amino-7-(3-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
45	O-Metil-oxima-de 2-amino-7-(3-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
46	Oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
47	O-Metil-oxima-de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
48	Oxima de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
49	Oxima de 2-amino-7-(2,6-dimetoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
50	Oxima de 2-amino-7-benzo [1,3]dioxol-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B

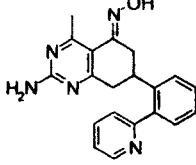
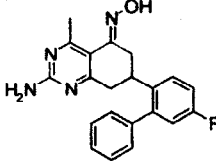
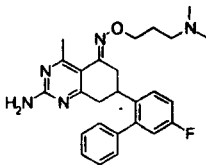
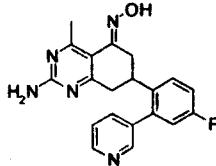
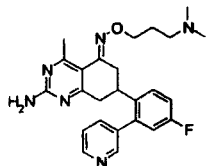
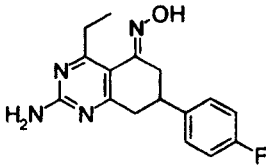
51	Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
52	Oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
53	O-Metil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
54	Ácido (2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-6-ilidenaminoxi)-acético		A
55	O-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
56	O-Etil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
57	O-Propil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B

58	O-Butil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
59	Etiléster del ácido 4-(2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxi)-butírico		B
60	Ácido 4-(2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxi)-butírico		B
61	O-(2-Morfolin-4-il-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
62	Oxima de 2-amino-7-(2-piridin-2-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
63	Oxima de 2-amino-7-(2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
64	Oxima de 2-amino-7-(2-piridin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B

65	Oxima de 2-amino-7-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
66	Oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
67	O-Metil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
68	O-Etil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
69	Ácido (2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxi)-acético		A
70	O-(2-Morfolin-4-il-2-oxoetil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
71	O-Propil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B

72	O-Butil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		C
73	Etiléster del ácido 4-(2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminooxi)-butírico		C
74	O-(3-Morfolin-4-il-propil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
75	O-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
76	O-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
77	O-(3-Dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
78	O-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A

79	O-(2-Morfolin-4-il-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
80	O-(2-Dietilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
81	O-(2-Dimetilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
82	O-(3-Piperazin-1-il-propil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
83	O-Hex-5-inil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B
84	Oxima de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
85	Oxima de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B

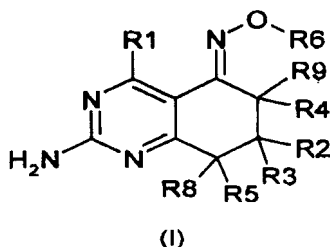
86	Oxima de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-2-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		A
87	Oxima de 2-amino-7-(5-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		
88	O-(3-Dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		
89	Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		
90	O-(3-Dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		
91	Oxima de 2-amino-4-etil-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona		B

Categorías de inhibición: A, IC50 menor de 1 microMolar; B, IC50 entre 1 y 10 microMolar; C, IC50 mayor de 10 microMolar; D, inhibición completa de la función de ATPasa a 5 microMolar.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I):

5



o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable, donde:

10

R1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alcoxi de C1-C6, alquiltiol de C1-C6, alquilo de C1-C10, alquilamino de C1-C6, arilamino, aril(alquilo de C1-C6)amino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de C3-C7, o heterociclilo de C3-C7, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

15

R2 y R3 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-C10, alquenoilo de C2-C10, alquilenoilo de C2-C10, cicloalquilo de C3-C7, cicloalquenoilo de C5-C7, arilo, heteroarilo, o heterociclilo de C3-C7, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; R2 y R3 pueden también formar un sistema de anillo espiro de 3 a 6 miembros, opcionalmente fusionado con un anillo de arilo o heteroarilo;

20

R4, R5, R8 y R9 son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-C6, -OR7, -SR7, -NR7R7', -OC(O)R7', -N(R7)C(O)R7', o -N(R7)SO2R7'; R4 y R9 y/o R5 y R8 pueden también formar un sistema de anillo espiro de 3 a 6 miembros, opcionalmente fusionado con un anillo de arilo o heteroarilo;

o

25

cuando R4, R5, R8 o R9 es -OC(O)R7', -N(R7)C(O)R7', o -N(R7)SO2R7', R7' puede adicionalmente ser NR10R11, donde R10 y R11 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de C1-C6;

y

30

R6 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-C6, alquenoilo de C2-C6, alquilenoilo de C2-C6, (CH2)_nC(O)R12, alquilo de C1-C6N(R14)₂, cicloalquilo de C3-C7, cicloalquenoilo de C5-C7, arilo, heteroarilo, o heterociclilo de C3-C7, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

n es 0 a 4;

R12 es alquilo de C1-C6, OH, O(alquilo de C1-C6) o N(R13)₂;

donde:

35

cada R13 es independientemente hidrógeno, metilo o etilo, o los dos grupos R13 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de N opcionalmente sustituido, O o S;

cada R14 es independientemente hidrógeno, alquilo de C1-C6, o los dos grupos R14 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de N opcionalmente sustituido, O o S;

40

con la condición de que se excluya un compuesto en el cual R1, R4, R5, R6, R8 y R9 sean todos hidrógeno y R2 y R3 sean ambos metilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque, independientemente o en cualquier combinación: R8 es H; y R9 es H.

45

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque R1 es hidrógeno o alquilo de C1-C6, que puede opcionalmente ser sustituido con halógeno; preferiblemente R1 es hidrógeno o alquilo de C1-C3; más preferiblemente R1 es hidrógeno, metilo o etilo.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R4 y R5 son hidrógeno.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde uno de R2 o R3 es hidrógeno, cicloalquilo de C3-C7, heterociclilo de C3-C7 o alquilo de C1-C6; cualquiera de los cuales puede opcionalmente estar sustituido con uno o más substituyentes escogidos de entre halogeno, OH, alcoxy C1-C6, cicloalquilo O-C3-C7, arilo, heteroarilo, heterociclilo C3-C7, heterociclilo O-C3-C7, O-arilo, O-heteroarilo, o, excepto cuando R2 o R3 es alquilo, alquilo C1-C6, cualquiera de ellos puede estar sustituido con metilo o halo.

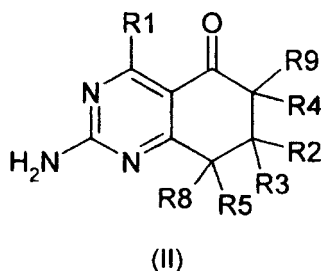
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde uno de R2 y R3 es hidrógeno; preferiblemente R2 es hidrógeno y R3 es furanilo, tienilo, fenilo o benzo[1,3]dioxolilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido por uno o más grupos halo, metilo, metoxi, hidroxilo o fenilo, piridilo, pirazol, indolilo, metilpirazol, morfolino, cualquiera de los cuales puede opcionalmente ser sustituido; más preferiblemente R2 es hidrógeno y R3 es 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, fenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-morfolinofenilo, 1-(2-fenoxietanol), 4-benzo[1,3]dioxolilo, bifenilo, piridilfenilo, 4-fluoro-2-piridilfenilo, indolilfenilo, 2(1-metilpirazol-4-il)fenilo, 4-fluoro-2-(1-metilpirazol-4-il)fenilo.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R6 es hidrógeno; o alquilo de C1-C6, alqueno de C2-C6, alquino de C2-C6, arilo, cualquiera de los cuales puede opcionalmente ser sustituido; o R6 es C(O)alquilo de C1-C6, (CH₂)_nC(O)OH, (CH₂)_nC(O)O(alquilo de C1-C2), (CH₂)_nC(O)-morfolino o alquilo de C1-C6N(R14)₂, donde R14 y n son como se definen según la reivindicación 1; preferiblemente R6 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, hexinilo, fenilo, -alquilo de C1-C3N(alquilo de C1-C2)₂, morfolino(alquilo de C1-C3)-, piperazinil(alquilo de C1-C3)-, 4-metilpiperazinil(alquilo de C1-C3)-, pirrolidino(alquilo de C1-C3)-, -C(O)metilo, -(CH₂)₁₋₃C(O)OH, -(CH₂)₁₋₃C(O)O(alquilo de C1-C2) o -CH₂C(O)-morfolino.

8. Un compuesto seleccionado de:

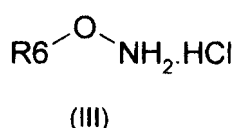
Oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-cloro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-metil-oxima 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima-O-acetilo de 2-amino-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-etil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Ácido [2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxil]-acético;
 O-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-propil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-butil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Etiléster del ácido 4-[2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxil]-butírico;
 Ácido 4-[2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxil]-butírico;
 O-(2-morfolin-4-il-etil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-metil-oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-tien-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-metil-oxima de 2-amino-7-tien-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-metil-oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-metil-oxima de 2-amino-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(2,4-difluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(2,6-dimetoxi-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-benzo[1,3]dioxol-4-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(2-morfolin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-metil-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-(2-dimetilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-metil-oxima de 2-amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-(2-dimetilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-furan-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-4-metil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-metil-oxima de 2-amino-4-metil-7-fenil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-tien-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-metil-oxima de 2-amino-7-tien-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-4-metil-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;

- O-metil-oxima de 2-amino-4-metil-7-p-tolil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-metil-oxima de 2-amino-7-(2-metoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(3-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-metil-oxima de 2-amino-7-(3-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-metil-oxima de 2-amino-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(2-bromo-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(2,6-dimetoxi-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-benzo[1,3]dioxol-4-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-metil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Ácido (2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxio)-acético;
 O-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-etil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-propil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-butil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Etiléster del ácido 4-(2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxio)-butírico;
 Ácido 4-(2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxio)-butírico;
 O-(2-morfolin-4-il-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(2-piridin-2-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(2-piridin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-metil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-etil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Ácido (2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxio)-acético;
 O-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-propil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-butil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Etiléster del ácido 4-(2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ilidenaminoxio)-butírico;
 O-(3-morfolin-4-il-propil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-(2-pirrolidin-1-il-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-(2-morfolin-4-il-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-(2-dietilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-(2-dimetilamino-etil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-(3-piperazin-1-il-propil)-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-hex-5-inil-oxima de 2-amino-7-bifenil-2-il-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-3-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-4-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-4-metil-7-(2-piridin-2-il-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(5-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 O-(3-dimetilamino-propil)-oxima de 2-amino-7-(4-fluoro-2-piridin-3-il-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 Oxima de 2-amino-4-etil-7-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona;
 o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
9. Un proceso para la preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el proceso comprende o:
- a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (II)



en donde R1, R2, R3, R4, R5, R8 y R9 son como se definieron según la reivindicación 1 para la fórmula general (I), con un compuesto de la fórmula general (III):

5



en donde R6 es como se definió según la reivindicación 1 para la fórmula general (I); o

b) convertir un compuesto de la fórmula general (I) a otro compuesto de la fórmula general (I).

10 10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en medicina; preferiblemente para su uso en el tratamiento de la infección viral, enfermedades o condiciones inflamatorias o enfermedades proliferativas tales como cáncer.

15 11. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la preparación de un agente para el tratamiento de la infección viral, enfermedades o condiciones inflamatorias o enfermedades proliferativas tales como cáncer.

20 12. Un compuesto según la reivindicación 10 o el uso según la reivindicación 11, donde el cáncer es de pulmón y bronquios; próstata; mama; páncreas; colon o recto; tiroides; estómago; hígado o conducto biliar intrahepático; riñón o pelvis renal; vejiga urinaria; cuerpo uterino; cerviz uterina; ovario; mieloma múltiple; esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cerebro; cavidad oral o faringe; laringe; intestino delgado; linfoma no Hodgkin; melanoma; o adenoma de colon vellosos.

25 13. Un compuesto o el uso según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 se administra en combinación con otro agente útil en el tratamiento de cáncer, donde el otro agente útil en el tratamiento de cáncer se selecciona preferiblemente de agentes que inducen apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, ribozimas); polipéptidos (por ejemplo, enzimas); fármacos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumor; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticáncer, toxinas y/o radionúclidos; modificadores de respuesta biológica (por ejemplo, interferonas e interleucinas; agentes de inmunoterapia adoptivos; factores del crecimiento hematopoyético; agentes que inducen diferenciación de célula tumoral (por ejemplo, todos de ácido trans-retinoico); reactivos de terapia de genica; reactivos de terapia antisentido y nucleótidos; vacunas para tumor; inhibidores de angiogénesis, y similares; más preferiblemente el otro agente útil en el tratamiento de cáncer se selecciona de irinotecan, topotecan, gemcitabina, gefitinib, vatalanib, sunitinib, sorafenib, erlotinib, dexrazoxane, gleevec, herceptina, 5-fluorouracilo, leucovorina, carboplatina, cisplatina, taxanos, tezacicabina, ciclofosfamida, alcaloides vinca, imatinib, antraciclinas, rituximab, trastuzumab e inhibidores de topoisomerasa 1.

35 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de la hepatitis B, hepatitis C y herpes simple; artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, Lupus eritematoso, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal; fibrosis quística; retinopatía diabética, hemangiomas y endometriosis, scrapie o su equivalente humano, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), enfermedad de Huntington o enfermedad de Alzheimer o para proteger células normales contra toxicidad inducida por quimioterapia; o para resensibilizar cepas fúngicas previamente resistentes a agentes antifúngicos.

40 15. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la preparación de un agente para el tratamiento de la hepatitis B, hepatitis C y herpes simple; artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, Lupus eritematoso, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal; fibrosis quística; retinopatía diabética, hemangiomas y endometriosis, scrapie o su equivalente humano, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD),

enfermedad de Huntington o enfermedad de Alzheimer o para proteger células normales contra toxicidad inducida por quimioterapia; o para resensibilizar cepas fúngicas previamente resistentes a agentes antifúngicos.

- 5 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual opcionalmente incluye un agente adicional según la reivindicación 13.