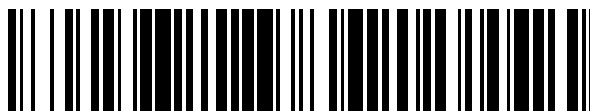


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 662**

51 Int. Cl.:

C07D 239/96 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2005 E 05768294 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 1773788**

54 Título: **Derivados de quinazolina**

30 Prioridad:

27.07.2004 GB 0416730

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

20.03.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**FLOERSHEIM, PHILIPP;
ALLGEIER, HANS;
FROESTL, WOLFGANG;
KOLLER, MANUEL;
MATTES, HENRI;
NOZULAK, JOACHIM;
OFNER, SILVIO;
ORAIN, DAVID;
RASETTI, VITTORIO;
RENAUD, JOHANNE y
SOLDERMANN, NICOLAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 398 662 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).

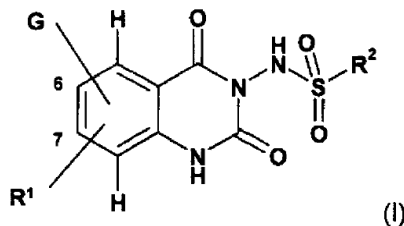
DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolina

5 La presente invención se refiere a 1 H-quinazolina-2,4-dionas, a su preparación, a su uso como compuestos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que las contienen.

Quinazolín-2,4-dionas y su uso son conocidas desde el documento WO95/19346.

10 En particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



15 en donde G está en la posición 6 y R¹ está en la posición 7 de la benzimidimidin-diona;

G es NR³R⁴;

20 R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un residuo heteroarilo mono o policíclico aromático de 5 a 10 miembros que está unido a través del átomo de nitrógeno al anillo y que contiene uno o más heteroátomos en el anillo; en donde dicho residuo está sustituido o no sustituido por sustituyentes seleccionados de entre halógeno, nitro, ciano, formilo, carboxamido, hidroxilo, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di-

25 alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por arilo, ariloxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aminocarbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, mono-alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, di-

30 alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y morfolinocarbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

en donde los grupos arilo se seleccionan entre fenilo, naftilo y un heteroarilo mono o policíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos en el anillo, y

35 en donde los mismos grupos arilo están sustituidos o no sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, ciano, formilo, carboxamido, hidroxilo, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di-alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono y alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono;

o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un residuo heterocíclico mono o policíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene de tres a diez átomos en el anillo que están unidos a través de este átomo de nitrógeno al anillo y en donde uno o más de los átomos del anillo son heteroátomos; en donde dicho residuo está sustituido o no sustituido por sustituyentes seleccionados de entre halógeno, nitro, ciano, formilo, carboxamido, hidroxilo, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di-alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por arilo, ariloxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aminocarbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, mono-alquil-aminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, di-alquil-

45 aminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y morfolinocarbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

en donde los grupos arilo se seleccionan entre fenilo, naftilo y un heteroarilo mono o policíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos en el anillo, y

50 en donde los mismos grupos arilo están sustituidos o no sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, ciano, formilo, carboxamido, hidroxilo, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di-alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono y alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono;

55 R¹ es nitro o trifluorometilo;

R² es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por arilo,

- en donde los grupos arilo se seleccionan entre fenilo, naftilo y un heteroarilo mono o policíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos en el anillo, y en donde los mismos grupos arilo están sustituidos o no sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, ciano, formilo, carboxamido, hidroxilo, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di-alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono y alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono; y sus sales fisiológicamente aceptables.
- A menos que se indique lo contrario, las expresiones utilizadas en esta invención tienen el siguiente significado:
- Alquilo es alquilo lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, preferiblemente saturado, preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, lo más preferible alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno a tres sustituyentes. Los sustituyentes son preferiblemente halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono.
- Alcano (por ejemplo, en alcanosulfonilo) y alc (por ejemplo en alcoxi) se definen de forma análoga que para Alquilo, especialmente con respecto a la linealidad, la saturación, el tamaño preferencial, y la sustitución opcional.
- Arilo es fenilo, naftilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, más preferiblemente fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros. Arilo está opcionalmente sustituido, preferiblemente no, mono, di o trisustituido.
- Aralquilo es alquilo sustituido por arilo.
- Halógeno es preferiblemente bromo, cloro o flúor.
- Heteroarilo es un residuo aromático grupo mono o policíclico, preferiblemente mono o bicíclico, más preferiblemente monocíclico que contiene uno o más, preferiblemente uno a tres heteroátomos en el anillo preferiblemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, más preferiblemente nitrógeno. Heteroarilo es heteroarilo de 5 a 10 miembros, más preferentemente heteroarilo de 5 a 6 miembros. El heteroarilo está opcionalmente sustituido, preferiblemente no, mono, di o trisustituido.
- Heterociclilo es un residuo cíclico mono o policíclico, preferiblemente mono o bicíclico, más preferiblemente monocíclico, saturado o parcialmente insaturado que contiene tres o más átomos en el anillo, preferiblemente de tres a diez átomos en el anillo, de los cuales uno o más, preferiblemente de uno a tres son heteroátomos, preferiblemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.
- Las sales son sales fisiológicamente aceptables, formadas, de acuerdo al caso, mediante la adición de un ácido o una base.
- Las formas tautómeras de los compuestos de fórmula I son también abarcadas por la invención.
- En aquellos compuestos donde hay uno o más átomo asimétrico, especialmente un átomo de carbono, los compuestos existen en formas isoméricas individuales, ópticamente activas o como mezclas de las mismos, por ejemplo como mezclas racémicas o diastereoméricas. La presente invención abarca isómeros ópticamente activos individuales así como mezclas, por ejemplo mezclas racémicas o diastereoméricas, de los mismos. Preferiblemente, R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo y unido a través de este átomo de nitrógeno del anillo, lo más preferentemente imidazol-1-ilo.
- Preferiblemente, R¹ representa nitro.
- Preferiblemente, R² representa metilo, etilo, fenilo, bencilo, nitrofenilo o piridilo, lo más preferiblemente metilo, etilo o fenilo.
- Particularmente preferidos son los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa nitro y R² representa metilo.
- Particularmente preferidos son los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa trifluorometilo y R² representa metilo.
- Particularmente preferidos son los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa nitro y R² representa etilo.
- Particularmente preferidos son los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa trifluorometilo y R² representa

etilo.

Particularmente preferidos son los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa nitro y R² representa fenilo.

- 5 Particularmente preferidos son los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa trifluorometilo y R² representa fenilo.

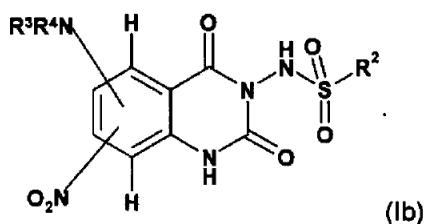
Los preferidos, los rangos particulares preferidos, y la fórmula puede ser comparada a voluntad. Las definiciones se aplican a los compuestos de fórmula (I) y a los correspondientes materiales de partida y compuestos intermedios.

10

Se divulgan adicionalmente procesos para la producción de ciertos compuestos.

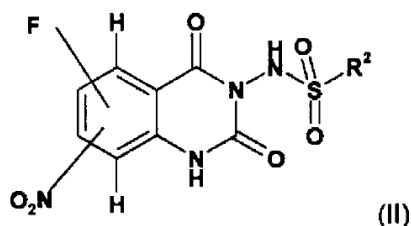
Proceso 1:

- 15 Compuestos de la fórmula (Ib)



20

en la que R², R³, y R⁴ tienen el significado indicado anteriormente, se pueden preparar por reacción de un compuesto de la fórmula (II)



25

en la que R² tiene el significado indicado anteriormente, con un compuesto de la fórmula (III)



30

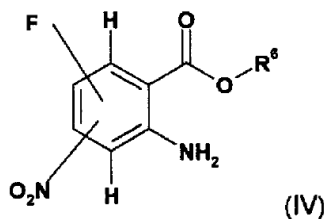
en donde R³ y R⁴ tienen el significado indicado anteriormente.

35

Para este propósito, se puede calentar una mezcla del compuesto de fórmula (II) con un exceso del compuesto de fórmula (III), preferiblemente de 1,5 a 30 equivalentes, más preferiblemente de 2 a 10 equivalentes, puro o disuelto en un disolvente inerte adecuado, tal como 1,3-dimetil-imidazolidin-2-ona, sulfóxido de dimetilo, ácido acético o etanol, en un vial cerrado a temperaturas elevadas, por ejemplo 150° C, usando un baño de aceite o un reactor de microondas durante la cantidad de tiempo requerido, por ejemplo 5 min a 1 h, o, alternativamente, en un disolvente inerte adecuado de alto punto de ebullición como dimetil sulfóxido en un sistema abierto a temperaturas más bajas, por ejemplo, 120° C, durante períodos de tiempo más largos, por ejemplo 16 h. Si es necesario, se puede desproteger fracciones protegidas tales como funciones hidroxilo o amino dentro del producto de reacción, o se puede transformar adicionalmente el producto de reacción, por ejemplo, por medio de reducción o de oxidación.

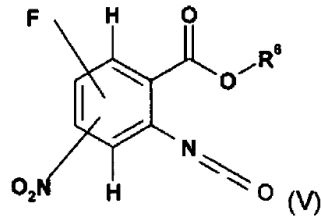
40

El compuesto de fórmula (II) pueden obtenerse por medios convencionales a partir de la amina (IV),



en la que R⁶ es alquilo,

por conversión en el isocianato (V)



- 5 en la que R⁶ tiene el significado indicado anteriormente, por ejemplo por reacción con fosgeno, y posterior ciclocondensación con sulfonilhidracina (VI),



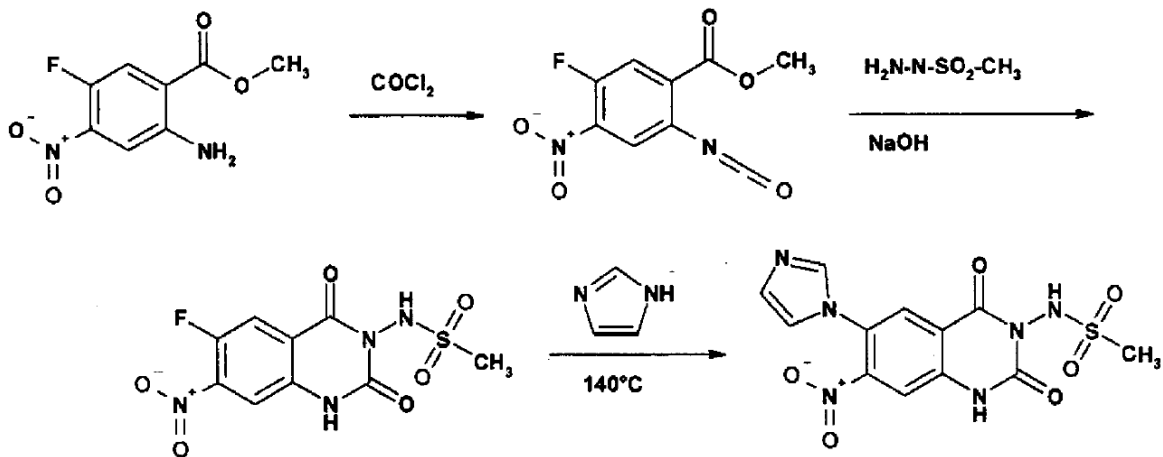
- 10 en la que R² tiene el significado indicado anteriormente, en un disolvente inerte adecuado tal como tetrahidrofurano, seguido por la adición de una base, por ejemplo una solución acuosa de hidróxido de sodio o una base orgánica tal como trietilamina o la base de Huenig.

- 15 Los compuestos de las fórmulas (IV) y (VI) son conocidos o se pueden preparar por, o en analogía con los procedimientos conocidos de la literatura.

El esquema de reacción siguiente es ilustrativo para el Proceso 1:

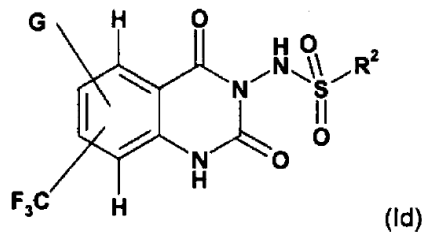
Esquema 1

20

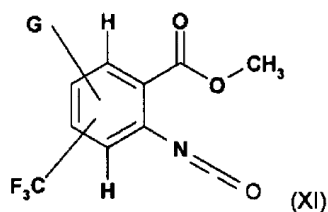


Proceso 3:

- 25 Los compuestos de la fórmula (Id),



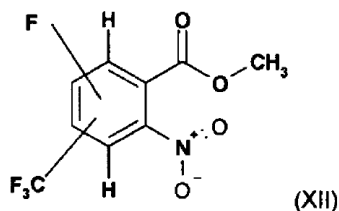
- 30 en la que G y R² tienen el significado indicado anteriormente, se pueden preparar por reacción del compuesto de fórmula (XI),



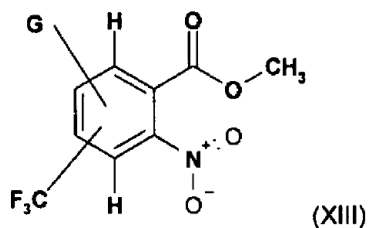
5 en la que G tienen el significado indicado anteriormente, con el compuesto de fórmula (VI).

La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte adecuado tal como tetrahidrofurano, seguido por la adición de una base, por ejemplo una solución acuosa de hidróxido de sodio o una base orgánica tal como trietilamina o una base de Huenig.

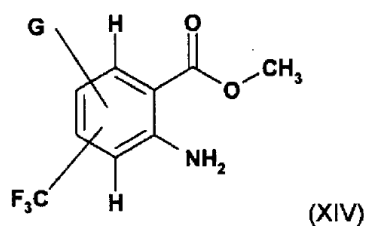
10 El isocianato (XI) se pueden preparar por sustitución nucleofílica del flúor (XII),



15 con la amina (III) o el alcóxido (IX) para producir el compuesto nitro (XIII),



20 en la que G tiene el significado indicado anteriormente, seguido por reducción a la amina (XIV),

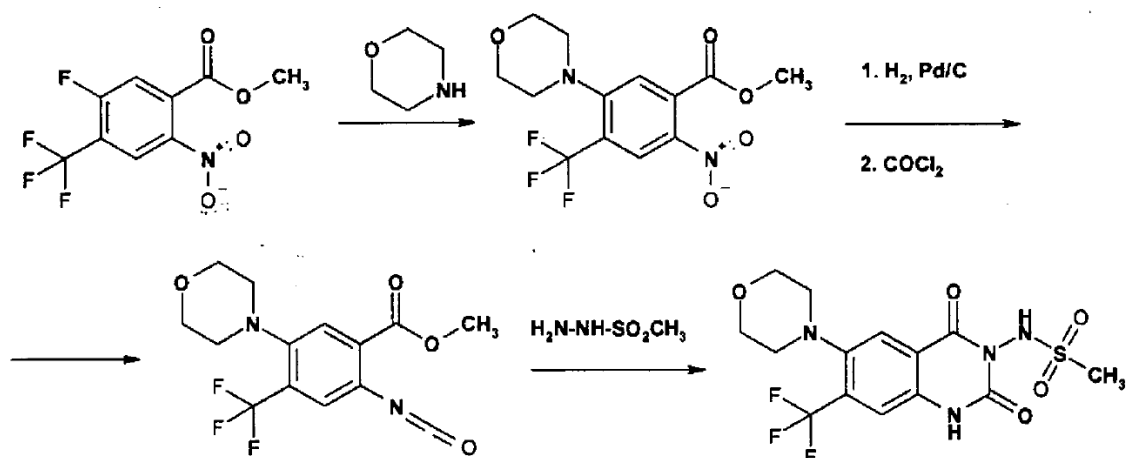


25 en la que G tiene el significado indicado anteriormente, con un agente reductor adecuado, por ejemplo, por hidrogenación usando paladio sobre carbón como catalizador, y la transformación en isocianato (XI), por ejemplo, con fosgeno o trifosgeno.

Los compuestos de fórmula (XII) son conocidos o se pueden preparar por, o en analogía con procedimientos conocidos de la literatura.

30 El esquema de reacción siguiente es ilustrativo para el Proceso 3:

Esquema 3



5 La siguiente consideración puede aplicar, según sea el caso, para todos los procesos descritos en la presente memoria, así como para la preparación de los correspondientes materiales de partida y productos intermedios:

10 Uno o más grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxilo, amino, o mercapto, pueden necesitar ser protegidos en los materiales de partida mediante grupos protectores. Los grupos protectores empleados pueden ya estar presentes en precursores y deben proteger los grupos funcionales en cuestión contra reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvolisis, y reacciones similares. Una característica de los grupos protectores es que se prestan fácilmente, es decir sin reacciones secundarias indeseadas, a la remoción, típicamente mediante solvolisis, reducción, fotólisis o también mediante actividad enzimática, por ejemplo en condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas aquí anteriormente y en las que se presentan más adelante.

20 La protección de tales grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de eliminación se describen por ejemplo en trabajos estándar de referencia, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York 1981, en "The Peptides", Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4ª edición, Volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y Jescheit H., "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

30 Las sales de adición ácida pueden ser producidas a partir de las bases libres en una forma conocida, y viceversa. Los compuestos de fórmula I en forma ópticamente pura pueden obtenerse a partir de los racematos correspondientes de acuerdo con procedimientos bien conocidos, por ejemplo, HPLC con matriz quiral. Alternativamente, se pueden utilizar materiales de partida ópticamente puros.

35 Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo mezclas de diastereómeros, se pueden separar en sus isómeros correspondientes de una manera ya conocida por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución en disolventes, y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar ya sea a nivel de un compuesto de partida o en un compuesto de fórmula I en sí. Los enantiómeros pueden separarse a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo por medio de formación de sales con un ácido quiral enantiómero puro, o por medio de cromatografía, por ejemplo por HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

40 Los compuestos de la invención exhiben actividad farmacológica y son, por lo tanto, útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos son potentes antagonistas competitivos del receptor de AMPA con una cierta actividad en los receptores de kainato.

45 Los compuestos de la invención son especialmente efectivos como productos farmacéuticos en el tratamiento de la epilepsia, especialmente en crisis parciales (simples, complejas y parciales que evolucionan a crisis generalizadas en forma secundaria) y crisis generalizadas [ausencia (típicas y atípicas), mioclónicas, clónicas, tónicas, tónico-clónicas y atónicas].

5 Los compuestos de la invención también son especialmente eficaces como productos farmacéuticos en el tratamiento de la psicosis en la esquizofrenia, el trastorno bipolar, en la enfermedad de Parkinson y en psicosis inducida por drogas, así como en la mejora de los síntomas positivos y negativos y efectivos en pacientes resistentes al tratamiento (consultar Kalkman HO, Loetscher E GAD67: el vínculo entre la hipótesis del déficit de GABA y las teorías dopaminérgicas y glutamatérgicas de la psicosis. J. Neural. Transm. 2003, 1110, 803 - 812).

10 Además, los compuestos de la invención son útiles como productos farmacéuticos en el tratamiento de cualquier patología, trastorno o condición clínica que implique daño neurológico mediado por el receptor de AMPA, por ejemplo, trastornos neurodegenerativos, tales como esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, especialmente esquizofrenia crónica, ansiedad, depresión, trastornos bipolares del estado de ánimo, trastornos del sueño, trastornos cognitivos, emesis, tinnitus, dolor, dolor neuronal, migraña, crecimiento tumoral, los síntomas de abstinencia, condiciones isquémicas e hipóxicas tales como accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, hipoxia perinatal, trauma cerebral y de la médula espinal, lesión en la cabeza, presión intracraneal elevada, y cualquier procedimiento quirúrgico potencialmente asociado con la hipoxia del sistema nervioso central, y las condiciones producidas por las acciones de neurotoxinas exógenas ambientales, incluyendo aquellas producidas por infecciones, así como aquellas producidas por los cambios metabólicos y encefalopatía hepática asociada con fallo hepático.

15

20 Por todas estas indicaciones, la dosificación apropiada variará, por supuesto, dependiendo, por ejemplo, del compuesto de la invención empleado, del huésped, el modo de administración y de la naturaleza y severidad de las afecciones tratadas. Sin embargo, en general, se indica que resultados satisfactorios en animales pueden ser obtenidos con dosificaciones diarias de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg / kg de peso corporal del animal. En mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, una dosis diaria indicada está en el intervalo de

25 aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 2 g de un compuesto de la invención administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta de cuatro veces al día.

30 Los agentes activos de la invención se pueden administrar por medio de cualquier vía convencional, en particular por vía enteral, preferiblemente por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables.

35 De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona compuestos para su uso como un producto farmacéutico, en particular para su uso en el tratamiento de cualquier patología, trastorno o condición clínica que implique a los receptores de AMPA en su etiología o que involucren daño neuronal mediado por el receptor de AMPA, y especialmente para su uso en cualquiera de las indicaciones específicas mencionadas aquí anteriormente.

40 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos junto con al menos un vehículo o diluyente farmacéutico. Tales composiciones pueden fabricarse de manera convencional. Las formas de dosificación unitaria contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 400 mg de un agente activo de acuerdo con la invención.

45 La presente invención divulga además el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier patología, trastorno o condición clínica que implica a los receptores de AMPA en su etiología o que implican daño neuronal mediado por el receptor de AMPA.

50 Además se divulga un método para el tratamiento de cualquier patología, trastorno o condición clínica que implique a los receptores de AMPA en su etiología o que impliquen daño neuronal mediado por el receptor de AMPA, en un individuo que requiera de tal tratamiento, que comprende la administración a tal individuo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención.

55 Además, los compuestos de la invención se pueden combinar con otros fármacos útiles para las diversas indicaciones, por ejemplo, en el caso de la epilepsia con otros fármacos antiepilépticos como barbitúricos y derivados de estos, benzodiacepinas, carboxamidas, hidantoinas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, otros antagonistas de AMPA.

60 Los compuestos de la invención también se pueden combinar con fármacos neurolépticos seleccionados de la lista que consiste de fármacos antipsicóticos atípicos tales como clozapina, olanzapina, risperidona y fármacos antipsicóticos típicos, tales como haloperidol.

65 Esta solicitud divulga el uso de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de condiciones patológicas que responden al bloqueo de los receptores excitatorios de aminoácidos, tales como los receptores de AMPA, por ejemplo de trastornos neurodegenerativos, accidente cerebrovascular, epilepsia, ansiedad y dolor.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que los compuestos son también útiles en el tratamiento del dolor neuropático.

La actividad de los compuestos en el tratamiento del dolor neuropático se demuestra, por ejemplo, en el siguiente modelo de dolor neuropático en la rata:

5 Se anestesian ratas Wistar con enflurano y se hace una pequeña incisión en la mitad de un muslo para exponer el nervio ciático. El nervio se limpia de tejido conectivo y se inserta una sutura de seda 7-0 en el nervio usando una miniaguja curva de 3/8 de corte inverso, y se la ata firmemente de modo que se mantenga el dorsal de 1/3 a 1/2 del grosor del nervio dentro de la ligadura. El músculo y la piel se cierran con suturas y grapas y la herida se espolvorea con antibiótico en polvo. Este procedimiento produce una hiperalgesia mecánica que se desarrolla en un lapso de 2 -
10 3 días y se mantiene durante al menos 4 semanas. La hiperalgesia mecánica se evalúa mediante la medición de los umbrales de retirada de la pata tanto de la pata trasera del mismo lado (ligada) como del lado contrario (no ligada) a un estímulo de presión creciente aplicado a la pata usando un analgesímetro (Ugo-Basile) con una sonda en forma de cuña (área de 1,75 mm²) y un umbral de corte de 250 g.

15 El punto final se toma como el primer signo de respuesta al dolor (lucha, vocalización o retirada de la pata). La hiperalgesia se indica por la diferencia en los umbrales de retirada del mismo lado y del lado contrario. La reversión de la hiperalgesia establecida por los compuestos administrados se mide 12 - 14 días después de la cirugía, usando 6 animales por grupo de tratamiento. Los umbrales de retirada de la pata se miden antes y luego hasta 6 horas después de la administración del fármaco o del vehículo. El análisis estadístico se lleva a cabo sobre las lecturas de umbral de retirada utilizando ANOVA seguido por el ensayo HSD de Tukey comparando animales tratados con fármaco y con el vehículo en forma coincidente en el tiempo.

25 En este modelo, los compuestos revierten significativamente la hiperalgesia mecánica neuropática con 10 mg / kg por vía oral. Con los compuestos seleccionados de fórmula (I), se logra una inversión máxima de la hiperalgesia neuropática mecánica del 35% después de 3 horas de la administración de 10 mg / kg por vía oral.

La actividad de los compuestos de fórmula I en el tratamiento del dolor neuropático se puede confirmar en ensayos clínicos, por ejemplo en el siguiente estudio dirigido a evaluar la eficacia de un compuesto en el tratamiento de dolor crónico en pacientes con neuropatía diabética:

30 Los pacientes son distribuidos al azar para recibir 2400 mg / día del compuesto o el placebo en una proporción de 1:1.

35 El estudio consta de una fase previa a la asignación al azar (1 semana) y una fase doblemente ciega (5 semanas). La fase doblemente ciega consiste en tres períodos: un período de valoración de una semana, un periodo de mantenimiento de tres semanas y un período de seguimiento de una semana.

40 Durante la fase previa a la asignación al azar de una semana, se evalúa la elegibilidad de los pacientes. Los pacientes que cumplen con todos los criterios de inclusión / exclusión son asignados al azar para recibir ya sea el compuesto o el placebo en la fase doblemente ciega. Durante el periodo de valoración de 1 semana, se valora la medicación en estudio desde 800 mg / día (administrada dos veces al día) hasta 2400 mg / día (administrada dos veces al día). Los pacientes que completan el periodo de valoración de 1 semana entran en el período de mantenimiento de 3 semanas. Los pacientes que completan el período de mantenimiento de 3 semanas o que interrumpen prematuramente el tratamiento doblemente ciego entran luego al período de seguimiento de 1 semana.
45 Se retira completamente la medicación en estudio al entrar en el período de seguimiento. Durante la fase doblemente ciega, se obtienen la eficacia en serie y las evaluaciones de seguridad.

50 120 pacientes ambulatorios de ambos sexos, con edades entre 18 - 65 años con un diagnóstico clínico de diabetes mellitus (tipo I o II) y un historial de dolor asociado a la neuropatía diabética durante 6 meses a 3 años antes del ingreso al estudio, se distribuyen al azar en proporción 1:1 con respecto al compuesto o al placebo.

55 La puntuación total del cuestionario sobre el dolor en formato corto de McGill (SF-MPQ por sus siglas en inglés) al final del período de mantenimiento se utiliza como parámetro primario de eficacia. La clasificación del promedio semanal de la intensidad del dolor (dolor cotidiano del paciente en forma diaria) desde el inicio del tratamiento en forma aleatoria hasta el final del período de mantenimiento, el uso de medicación de rescate durante el periodo de valoración y mantenimiento y la clasificación de la intensidad promedio del dolor durante el período de seguimiento (dolor de rebote), se utilizan como parámetros secundarios de eficacia.

60 La puntuación total de dolor del SF-MPQ al final del período de mantenimiento se analiza mediante un análisis del modelo de covarianza que ajusta el efecto del tratamiento sobre los resultados posteriores al tratamiento mediante el uso de la puntuación total de dolor del SF-MPQ de línea base como una covariable. La severidad promedio semanal del dolor se analiza mediante un análisis del modelo de covarianza con mediciones repetidas utilizando la semana de tratamiento y la clasificación de severidad promedio del dolor durante la fase previa de asignación al azar como covariables. El uso de medicación de rescate durante la fase doblemente ciega se analizó mediante el ensayo de Cochran-Mantel-Haenszel para el control del centro. La calificación promedio de la intensidad del dolor durante el
65

período de seguimiento (dolor de rebote) se analiza mediante un análisis del modelo de covarianza que ajusta el efecto del tratamiento sobre la calificación promedio de la intensidad del dolor del período de seguimiento, con la calificación promedio de intensidad del dolor durante la fase previa de asignación al azar como covariable.

5 En este estudio, los compuestos, más particularmente
 N-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il}-metanosulfonamida
 N - (6 - [1, 43Oxazepan-4-il-2 ,4-dioxo-7-trifluorometil-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida
 N-(6-morfolin-4-il-2 ,4-dioxo-7-trifluorometil-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida
 10 se encontró que disminuyen los índices de severidad del dolor en relación con el placebo durante los períodos de mantenimiento y de seguimiento, en una forma estadísticamente significativa.

Los compuestos son por lo tanto útiles en el tratamiento de dolor neuropático y de la hiperalgesia asociada, incluyendo neuralgia trigeminal y herpética, dolor neuropático diabético, migraña, síndromes de causalgia y desafereenciación tales como avulsión del plexo braquial.

15 En un aspecto adicional de la presente invención, sorprendentemente se ha encontrado que los compuestos también son útiles en el tratamiento de trastornos afectivos y de atención.

20 La actividad de los compuestos en el tratamiento de trastornos afectivos incluyendo trastornos bipolares, por ejemplo psicosis maniacodepresivas, estados psicóticos extremos por ejemplo manía, se pone de manifiesto, por ejemplo, en los siguientes ensayos adecuados para la detección de fármacos que revierten los efectos estimuladores psicomotores.

Prueba 1: Locomoción inducida del antagonista de NMDA:

25 Se utilizan ratas Wistar Kyoto macho (Iffa Crédo, Lyon, Francia) con un peso entre 250 y 310 g. En principio se forman 4 grupos de tratamiento: 1) el compuesto (dosis 1, 3 o 10 mg / kg) seguido por el antagonista competitivo del receptor de NMDA (S)-2-amino-3-(2'-cloro-5-fosfonometil- bifenil-3-il ácido)-propiónico, en lo sucesivo, SDZ 220-581 (10 mg / kg), 2) tratamiento previo con disolvente seguido por SDZ 220-581 (10 mg / kg), 3) disolvente seguido por disolvente, 4) el compuesto (1, 3, 10 mg / kg) seguido por disolvente. Las ratas se asignaron al azar a estos grupos de tratamiento previo (n = 10 / grupo de dosis). Los fármacos se administran por vía subcutánea (s.c.), 15 min antes de SDZ 220-581. Inmediatamente después de que los animales reciben SDZ 220-581, se colocan en el monitor de actividad durante un período de 60 min. La actividad locomotora se analiza durante los primeros 30 minutos.

35 La locomoción se registra con un sistema de localización de un objeto en movimiento durante el transcurso del tiempo con una cámara (VideoMot2, TSE Technical and Scientific Equipment GmbH, Bad Hombourg, Alemania), utilizando una videocámara digital en circuito cerrado (WV-BP.330/GE, Panasonic, Osaka, Japón). La señal de video de la cámara se digitaliza y se utiliza para el análisis de datos. Los animales están en un ciclo normal día-noche de 12/12 h, con la luz encendida a las 06:00 H. Los experimentos se llevan a cabo en una habitación con poca luz entre las 07:00 H y las 15:00 H. Los animales se colocan en un pista redonda (diámetro 42 cm, altura 32 cm) hecha de plástico de cloruro de polivinilo gris. La cámara se coloca de tal manera que se puedan grabar simultáneamente cuatro animales (uno por pista).

40 En esta prueba, los compuestos (1-10 mg / kg, s.c.) no alteran significativamente la actividad locomotora en comparación con los animales tratados con el vehículo en cualquier momento durante un período de 30 min. Sin embargo, el antagonista competitivo del receptor de NMDA SDZ 220-581 (10 mg / kg, s.c.) induce una fuerte respuesta locomotora. En consecuencia, mientras que los animales de control caminan aproximadamente 8 - 10 m durante 30 min, los animales tratados con SDZ 220-581 caminaron aproximadamente 30 m. Esta respuesta locomotora se reduce de una forma dependiente de la dosis por los compuestos. Con los compuestos seleccionados de fórmula (I) (por ejemplo a razón de 10 mg / kg), casi se normaliza el efecto del antagonista de NMDA, SDZ 220-581.

Prueba 2: El bloqueador de los canales de NMDA indujo balanceo de cabeza y que da vueltas:

55 Se usan ratas macho Wistar Kyoto (340 - 380 g; Iffa Credo, Lyon, Francia). Los animales son asignados al azar a los siguientes grupos de tratamiento (n = 10 por grupo): el compuesto (dosificado a razón de 0, 3 o 10 mg / kg) seguido por fenciclidina (PCP, un bloqueador de los canales de NMDA, en dosis de 0 o 10 mg / kg). El compuesto (con t = - 15 min) y PCP (con t = 0 min) se administra por vía subcutánea en un volumen de 1 ml / kg. Las grabaciones en video del comportamiento de los animales durante el período de 0 - 30 min después de PCP son calificadas por un observador que no tiene conocimiento sobre el tratamiento previo de los animales. El balanceo (movimiento de la cabeza en repetidas ocasiones por lo menos 2 cm a la izquierda y a la derecha) y giro de la cabeza (dar vueltas utilizando las patas delanteras, mientras que las patas traseras se mantienen más o menos en la posición original) se anotan como presentes (1) o ausentes 0 (), cada cinco minutos durante 1 minuto. Los puntajes para animales individuales se suman y los puntales del grupo se usan para el análisis estadístico (prueba t con corrección de Bonferroni).

En esta prueba, PCP (10 mg/kg, s.c.) induce un débil balanceo y movimiento en círculos de la cabeza. El pretratamiento con los compuestos (3 y 10 mg/kg, s.c.) mejora significativamente estas respuestas de comportamiento con PCP ($P < 0,05$).

Las respuestas locomotoras inducidas por antagonista de NMDA reflejan un estado como de manía. El bloqueo de esta actividad indica una actividad antimaniaca. Por otra parte, la mejoría del balanceo de cabeza y de los movimientos en círculo sugieren una actividad sociotrópica y de desinhibición del comportamiento (= tipo ansiolítica/antidepresiva). Por lo tanto, los compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos afectivos incluyendo trastornos bipolares, por ejemplo psicosis maniaco-depresivas, estados psicóticos extremos por ejemplo manía y oscilaciones excesivas del estado de ánimo en donde se desea la estabilización del comportamiento. Además, los compuestos están indicados en ADHD (trastornos de hiperactividad por déficit de atención), y otros trastornos de la atención, por ejemplo autismo, estados de ansiedad, ansiedad generalizada y agorafobia, así como aquellos estados de comportamiento caracterizados por abstinencia social, por ejemplo síntomas negativos.

En un aspecto adicional de la presente invención, sorprendentemente se ha encontrado que los compuestos también son útiles en el tratamiento de síntomas como la esquizofrenia y la psicosis en otras indicaciones, por ejemplo, enfermedad de Parkinson.

La actividad antiesquizofrénica de los compuestos se indica en las pruebas estándar, por ejemplo, en la prueba de hiperlocomoción inducida por anfetaminas. El bloqueo de la a hiperlocomoción inducida por anfetaminas es bien conocida como paradigma de cribado para la actividad antiesquizofrénica.

Se usan ratas Wistar macho (Iffa Crédo, Lyon, Francia) con un peso entre 215 y 315 g. En principio se forman 4 grupos de tratamiento: 1) el compuesto (dosis 1, 3 o 10 mg/kg) seguido por anfetaminas (1 mg/kg), 2) pretratamiento con disolvente seguido por anfetaminas (1 mg/kg), 3) disolvente, seguido por disolvente, 4) el compuesto (10 mg/kg) seguido de disolvente. Las ratas se asignan al azar a los grupos de tratamiento previo ($n = 10$ / grupo de dosis). Los fármacos se administran por vía subcutánea (s.c.), 15 min antes de la anfetamina. Inmediatamente después de que los animales reciben la anfetamina, se colocan en el monitor de actividad durante un período de 60 min. La actividad locomotora se analiza en los primeros 30 minutos.

La locomoción se registra con un sistema de localización de un objeto en movimiento durante el transcurso del tiempo con una cámara (VideoMot2, TSE Technical and Scientific Equipment GmbH, Bad Hombourg, Alemania), utilizando una videocámara digital en circuito cerrado (WV-BP.330/GE, Panasonic, Osaka, Japón). La señal de video de la cámara se digitaliza y se utiliza para el análisis de datos. Los animales están en un ciclo normal día-noche de 12/12 h, con la luz encendida a las 06:00 H. Los experimentos se llevan a cabo en una habitación con poca luz entre las 07:00 H y las 15:00 H. Los animales se colocan en un pista redonda (diámetro 42 cm, altura 32 cm) hecha de plástico de cloruro de polivinilo gris. La cámara se coloca de tal manera que se puedan grabar simultáneamente cuatro animales (uno por pista).

La anfetamina se disuelve en solución salina fisiológica a razón de 1 mg / ml y se administra en forma subcutánea en un volumen de 1 ml/kg. El compuesto se disuelve en unas pocas gotas de NaOH (0,1 N) y se diluye adicionalmente con solución salina fisiológica según se requiera para obtener soluciones de 10, 3 y 1 mg/ml. Se administra en forma subcutánea en un volumen de 1 ml/kg.

La comparación entre grupos se realiza con la prueba t de Student, corregida para pruebas múltiples utilizando el procedimiento de Bonferroni.

En este ensayo, los compuestos de fórmula (I) reducen la locomoción inducida por anfetaminas con dosis de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 10 mg / kg en forma subcutánea

En aún un aspecto adicional de la presente invención, sorprendentemente se ha encontrado que los compuestos también son útiles en el tratamiento del tinnitus.

La actividad en el tinnitus de los compuestos se indica en las pruebas estándar, por ejemplo en el modelo de tinnitus inducido por salicilato.

Se ha demostrado [CA Bauer et al., *Hearing Research* 147 (2000) 175 - 182] que la exposición crónica al salicilato causa aumento de la expresión de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) en el colículo inferior (IC) de la rata, asociado con la desarrollo de tinnitus. Además, los registros electrofisiológicos de neuronas auditivas usando de técnicas de grabación de fijación de membrana (*patch clamp*) [D. Peruzzi et al. *Neuroscience* 101 (2000) 403 - 416, X. Lin et al., *Journal of Neurophysiology* 79 (1998) 2503 - 2512] y grabaciones de neuronas individuales [J. J. Eggermont y M. Kenmochi M., *Hearing Research* 117 (1998) 149 - 160] mostró que la excitabilidad de las neuronas cambia después del tratamiento con quinina y salicilato.

La administración de salicilato o quinina causó un aumento en la tasa de disparos de las neuronas auditivas medida por medio de técnicas de registro electrofisiológico extracelular. El uso *in vitro* de superfusión de técnicas de registro electrofisiológico con salicilato aumenta la excitabilidad de las neuronas grabadas. En la administración de los compuestos en concentraciones de aproximadamente 1 nM a 100 µM, se revirtieron los efectos del salicilato.

Para el tratamiento de las indicaciones mencionadas anteriormente, la dosificación apropiada variará por supuesto dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado, del anfitrión, del modo de administración y de la naturaleza y severidad de la afección a tratar. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios en animales con una dosificación diaria de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg / kg de peso corporal del animal. En mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, una dosis diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 1000 mg de un compuesto de acuerdo con la invención, administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

Sorprendentemente se ha encontrado que los compuestos también son útiles en el tratamiento de la miopía y otros trastornos oculares.

Tales trastornos incluyen, pero no se limitan a, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, edema macular cistoide (CME), miopía patológica, neuropatía óptica hereditaria de Leber, retinitis pigmentosa, y otras degeneraciones hereditarias de la retina.

La actividad contra la miopía de los compuestos se indica en las pruebas estándar, por ejemplo, en el modelo de acuerdo con R. A. Stone et al. [Proc. Natl. Acad. Sci. (EE.UU.) 86, 704 - 706 (1989)] en donde se produce miopía experimental en el pollo, por la administración de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1 mg / kg en gotas para los ojos.

La eficacia en los trastornos oculares descritos podría establecerse, por ejemplo, en los siguientes modelos animales:

1) El desarrollo espontáneo de una forma secundaria de glaucoma (por ejemplo, dispersión de pigmentos, cierre angular o disgenesia angular) en ratones (por ejemplo, pero no exclusivamente, las cepas DBA/2J, DBA/2Nnia, y en ratones AKXD28/Ty como se describe en Anderson et al., BMC Genetics 2001; 2:1, Chang et al., Nature Genetics 1999; 21: 405 - 409, John et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998, 39: 951 - 962, Sheldon et al., Lab. Animal Sci. 1995; 15: 508 - 518)

2) Los modelos genéticos animales para la degeneración de la retina, por ejemplo, el ratón rd (como se describe en Li et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42: 2981 - 2989), el ratón deficiente en RPE65 (Van Hooser et al., PNAS 2000; 97: 8623 - 8628), la rata RCS (Faktorovich et al., Nature 1990; 347: 83 - 86), el ratón rds (Ali et al., Nature Genetics 2000, 25: 306 - 310), el perro rcd1 (Suber et al., PNAS 1993; 90: 3.968 - 3.972)

3) Degeneración retiniana experimental inducida por

- exposición a la luz en ratones (como se describe en Wenzel et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42: 1653 - 1659) o ratas (Faktorovich et al., J. Neurosci: 1992; 12: 3554 - 3567)

- la administración de N-metil-N-nitrosourea (Kiuchi et al., Exp. Eye Res. 2002; 74: 383 - 392) o yodato de sodio (Sorsby & Harding, Vision Res. 1962; 2: 139 - 148).

4) Modelo experimental para la lesión del nervio óptico (NO)

- por aplastamiento del NO en ratones (Levkovitch-Verbin et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41: 4169 - 4174) y ratas (Yoles y Schwartz, Exp. Neurol. 1998; 153: 1 - 7)

- por transección del NO en ratas (como se describe en Martin et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002; 43: 2236 - 2243, Solomon et al., J. Neurosci. Methods 1996; 70: 21 - 25)

- por isquemia retinal experimental transitoria (aguda) en ratas después de la ligadura del vaso oftálmico (como se describe en Lafuente et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42: 2074 - 2084) o la canulación de la cámara anterior (Buchi et al., Ophthalmologica 1991; 203: 138 - 147)

- por inyección intraocular de endotelina-1 en ratas (Stokely et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002; 43: 3.223 - 3.230) o conejos (Takei et al., Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol 1993; 231: 476 - 481).

Para el tratamiento de la miopía y otros trastornos oculares, la dosificación apropiada variará por supuesto dependiendo de, por ejemplo, el compuesto empleado, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y severidad de la miopía. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios en animales con una dosificación diaria de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1 mg / kg de peso corporal del animal. En

mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, una dosis diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 10 mg de un compuesto de acuerdo con la invención, administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

5 Para las indicaciones mencionadas anteriormente, los compuestos se pueden administrar en cualquier forma usual, por ejemplo en forma oral, por ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas, o en forma parenteral, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables.

10 Para el tratamiento de la miopía y de otros trastornos oculares, los compuestos se pueden administrar en forma tópica en o alrededor del ojo, por ejemplo en forma de gotas para los ojos, suspensiones o ungüentos oftálmicos, bajo la conjuntiva, peribulbar, retrobulbar o inyecciones dentro del vítreo, posiblemente con el uso de dispositivos de liberación lenta, tales como insertos conjuntivales, microsferas u otros dispositivos periorbitales o intraoculares de depósito.

15 Los compuestos se aplican preferiblemente en forma tópica al ojo en soluciones oftálmicas desde aproximadamente 0,002 hasta aproximadamente 0,02%. El vehículo oftálmico es tal que el compuesto se mantiene en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre en las regiones corneales e internas del ojo. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo una pomada, aceite vegetal, o material de encapsulación.

20 Los compuestos adecuados para el tratamiento de las indicaciones mencionadas anteriormente, incluyen N - (6 - [1, 4] oxazepan-4-il-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida N-(6-morfolin-4-il-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéutico, para uso en el tratamiento del dolor neuropático, trastornos afectivos y de atención, esquizofrenia, tinnitus, miopía y otros trastornos oculares. Tales composiciones pueden fabricarse de manera convencional. Las formas unitarias de dosificación para el tratamiento del dolor neuropático, trastornos afectivos y de atención, esquizofrenia y tinnitus pueden contener por ejemplo aproximadamente desde 2,5 mg hasta aproximadamente 500 mg del compuesto de fórmula I. Las formas de dosificación unitaria para el tratamiento de miopía y de otros trastornos oculares pueden contener por ejemplo aproximadamente desde 0,05 mg hasta aproximadamente 5 mg del compuesto de fórmula I.

35 Además se divulga el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención, tratamiento o retraso en el progreso del dolor neuropático, trastornos afectivos y de atención, esquizofrenia, tinnitus, miopía y el otros trastornos oculares.

40 Se divulga además un método para la prevención, tratamiento o retraso en el progreso del dolor neuropático, trastornos afectivos y de atención, esquizofrenia, tinnitus, miopía y otros trastornos oculares en un individuo que requiera de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

45 Sorprendentemente se ha encontrado ahora que los compuestos también son útiles en el tratamiento de la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes relacionadas, por ejemplo, la neuromielitis óptica.

50 La actividad de los compuestos en el tratamiento de la esclerosis múltiple se evidencia, por ejemplo, en el siguiente modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), el modelo animal primario para la indicación de la esclerosis múltiple (EM), una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central.

55 Se mantienen ratas Dark Agouti hembra (ratas DA) en una habitación con temperatura controlada, con ciclos de 12 horas de luz / oscuridad, alojados en jaulas forradas de aserrín con 4 a 5 ratas por jaula, y se les suministra alimento estándar para roedores y agua a placer. A los animales severamente paralizados se les facilita especialmente el acceso al alimento y al agua. A las ratas se les permite al menos una semana para adaptarse a su entorno, a continuación, se distribuyen aleatoriamente en los grupos experimentales (10 por grupo) y se numeran en forma individual con una marca en la cola. Las ratas son de 8 - 9 semanas de edad (aproximadamente 135 g) en el momento de la inmunización en el día 0. Para la inducción óptima de EAE, el procedimiento de inmunización utiliza cerebro y médula espinal recientemente aislados (relación 40:60) de ratas DA adultas como fuente de neuroantígenos encefalitogénicos singénicos. Las muestras de tejido del sistema nervioso central (SNC), también conocidas como DA-b/sc, se almacenan en tubos Eppendorf a -70° C hasta que se necesiten.

60 Las ratas son ligeramente anestesiadas con isoflurano y se inmunizan por medio de una sola inyección intradérmica (i.d.) en la raíz dorsal de la cola con 200 µl del inóculo que contiene 1 parte (volumen:volumen) de tejido del SNC emulsionado en el diluyente apropiado con 1 parte de adyuvante incompleto de Freund (IFA) suplementado con la cepa H37Ra de *Mycobacterium tuberculosis* (Difco, Detroit, MI). La mezcla de IFA-Mycobacterium se designa en lo

65

- 5 sucesivo como CFA (adyuvante completo de Freund). Más específicamente, se emulsiona DA-b/sc en la 'jeringa A' que contiene NaCl al 0,9% usando un homogeneizador Polytron PT 3100 (Kinematica, Lucerna, Suiza) a 28.000 rpm durante aproximadamente 3 min. Se añade gradualmente la emulsión de antígeno al CFA en la 'jeringa B' mientras se homogeneiza. Todas las soluciones se mantienen en hielo y no se permite que se sobrecalienten con la mezcla a alta velocidad.
- 10 Los animales de control con adyuvante se inyectan únicamente con CFA (1,6 mg de *M. tuberculosis* por rata) y se trató con el vehículo. Los animales en los otros grupos experimentales se les inyecta la emulsión neuroantígeno-CFA (65 mg de DA-b/sc y 1,6 mg de Mycobacterium por rata) y se tratan con vehículo solo o con vehículo que contiene el compuesto de ensayo. El estudio usualmente se termina el día 63, nueve semanas después de la inmunización en el día 0.
- 15 Puntuación de EAE clínica: Los animales son examinados diariamente para detectar cambios en los signos neurológicos y de peso corporal. Los grados clínicos de la EAE se evalúan mediante una escala enfermedad de 0 a 4:
- 20 0 = sin enfermedad
1 = pérdida completa de tono de la cola
2 = debilidad de la(s) extremidad(es) trasera(s) o ataxia
3 = parálisis completa ya sea de los miembros posteriores o anteriores
4 = condición moribunda con parálisis ya sea de los miembros anteriores o de los posteriores; [mortalidad relacionada con la enfermedad]
- 25 Los puntajes de 3 - 4 menudo están acompañados por incontinencia urinaria. La mortalidad relacionada con EAE se registra con una puntuación máxima de 4. Otros datos registrados incluyen el día de inicio de la EAE y el % de incidencia de la enfermedad por grupo.
- 30 Aplicación del compuesto: Los compuestos se aplican por 14 a 21 días, comenzando el día 0 (tratamiento profiláctico) o el día 12 después de la inmunización (tratamiento terapéutico). Los compuestos se aplican dos veces al día o tres veces al día y se administran en forma oral, intraperitoneal o subcutánea.
- 35 Análisis estadístico: Ya que la severidad y duración de la enfermedad son ambos parámetros clave a considerar en los ensayos de fármacos, se analizan los puntajes clínicos como el área bajo la curva (AUC) de las puntuaciones en el tiempo.
- 40 En este modelo de EAE, de 10 a 20% de los animales de control inmunizados con antígeno pueden morir debido a causas relacionadas con la enfermedad. Para tener en cuenta esta información relevante en el análisis estadístico, se aplicó el método de Gould [Gould AL. A new approach to the analysis of clinical drug trials with withdrawals. Biometrics 1980; 36: 721 - 7]. Los animales en cada grupo se clasificaron por su valor de AUC (aumento de la severidad de la enfermedad). Las ratas fallecidas se ubicaron de acuerdo con el momento de la muerte, dándoles por lo tanto rangos más altos que los sobrevivientes. Se compararon los rangos mediante los ensayos no paramétricos de Wilcoxon Mann-Whitney (StatXact V3, Cytel Software Corp.). Las probabilidades (p) $\leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativas.
- 45 En este modelo, los compuestos mejoran la severidad de los síntomas de la EAE. Para los compuestos seleccionados de fórmula (I) se observa un efecto con 2×10 mg / kg, intraperitoneal.
- 50 Los compuestos adecuados para el tratamiento de la esclerosis múltiple
N-(6-[1,4] oxazepan-4-il-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida
N-(6-morfolin-4-il-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida
y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 55 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéutico, para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple y las enfermedades desmielinizantes relacionadas, por ejemplo, la neuromielitis óptica. Tales composiciones pueden fabricarse de manera convencional. Las formas unitarias de dosificación para el tratamiento de la esclerosis múltiple y de enfermedades desmielinizantes relacionadas, por ejemplo, neuromielitis óptica pueden contener por ejemplo aproximadamente desde 2,5 mg hasta aproximadamente 500 mg del compuesto de fórmula I.
- 60 Se divulga además el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención, el tratamiento o retraso de la progresión de la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes relacionadas, por ejemplo, neuromielitis óptica.
- 65 Se divulga además un método para la prevención, el tratamiento o el retraso de la progresión de la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes relacionadas, por ejemplo, neuromielitis óptica en un individuo que

requiera de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

5 Sorprendentemente, se ha encontrado que la demencia se puede tratar mediante la administración de un antagonista del receptor de AMPA. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento y / o la prevención de la demencia que comprende la etapa de administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo un humano, que requiera del mismo una cantidad efectiva de antagonista del receptor de AMPA.

El término "antagonistas del receptor de AMPA", como se usa aquí, se refiere a compuestos de fórmula (I).

10 Compuestos particulares adecuados para el tratamiento de la demencia son
 N - (6 - [1, 4] oxazepan-4-il-2 ,4-dioxo-7-trifluorometil-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida
 N-(6-morfolin-4-il-2 ,4-dioxo-7-trifluorometil-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 El término "demencia" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, la demencia de Alzheimer con o sin síntomas psicóticos.

Se entenderá que en la discusión de los métodos, las referencias a los ingredientes activos significa que incluyen también las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición ácida. Las correspondientes sales de adición ácida también se
 20 pueden formar teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se pueden usar en forma de un hidrato o incluir otros disolventes usados para la cristalización.

25 La actividad farmacológica de un compuesto de fórmula (I) puede ser, por ejemplo, demostrada también en un estudio clínico. Tales estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos efectuados al azar, doblemente ciegos, en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los efectos beneficiosos sobre la enfermedad de Alzheimer se puede determinar directamente a través de los resultados de estos estudios o por cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales por una persona capacitada en la técnica.

30 Un objetivo de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad, que es terapéuticamente efectiva contra la demencia, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una forma ya conocida y son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como administración oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluido el hombre, que comprenden una cantidad terapéuticamente cantidad efectiva de al menos un ingrediente farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral. La vía preferida de
 40 administración de las formas de dosificación de la presente invención es la vía oral.

La nueva composición farmacéutica contiene, por ejemplo, aproximadamente desde 10% hasta aproximadamente 100%, preferiblemente aproximadamente desde 20% hasta aproximadamente 60%, de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en
 45 formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos recubiertos con azúcar, tabletas, cápsulas o supositorios, y además ampollitas. Si no se indica lo contrario, estas se preparan de una forma ya conocida, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de ingrediente activo o de los ingredientes contenidos en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita constituir en sí misma una cantidad efectiva ya que la cantidad efectiva necesaria se puede alcanzar mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

50 En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites o alcoholes; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares, en el caso de preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la más ventajosa forma de dosificación unitaria oral en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos.

55 Además, se divulga el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la demencia.

60 Además, se divulga un método de tratamiento para un animal de sangre caliente que tiene demencia que comprende administrar al animal un compuesto de fórmula (I) en una cantidad que sea al mismo tiempo terapéuticamente efectiva contra la demencia y en el que los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

65

La dosis efectiva de cada uno de los ingredientes activos empleados en el compuesto de fórmula (I) puede variar dependiendo del compuesto particular o composición farmacéutica empleada, el modo de administración, la severidad de la afección a tratar. En consecuencia, el régimen de dosificación del compuesto de fórmula (I) se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, practicante clínico o veterinario ordinariamente capacitado puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición. La precisión óptima para lograr la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que producen eficacia sin toxicidad requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos en los sitios objetivo. Esto implica una consideración de la distribución, equilibrio y eliminación de los ingredientes activos.

La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos.

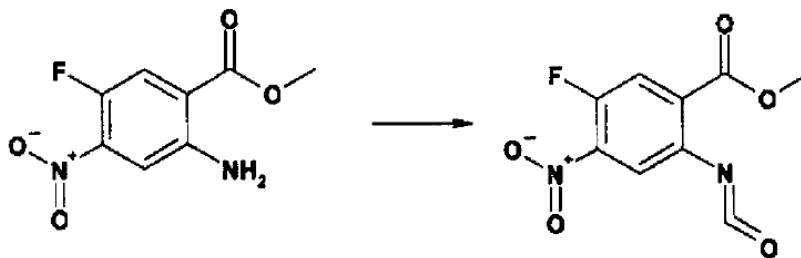
15 Ejemplos de trabajo:

Abreviaturas:

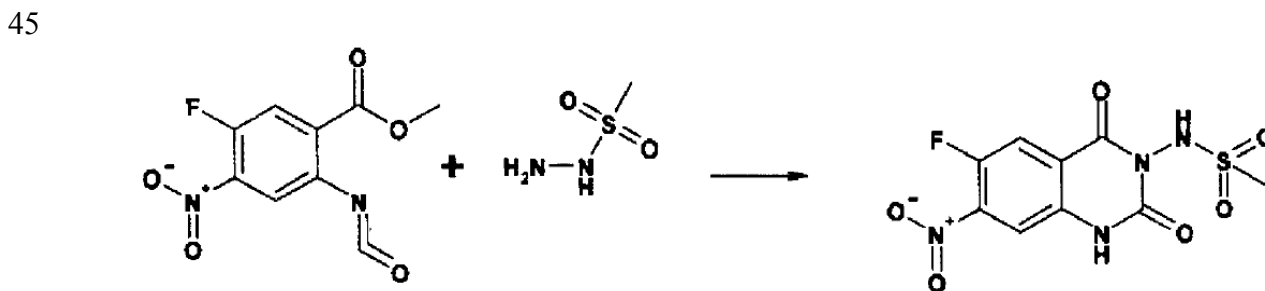
20	CNQX	7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonitrilo
	DMSO	dimetil sulfóxido
	HV	alto vacío
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl) piperazin-1-etanosulfónico
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
25	IR	espectroscopía infrarroja
	p. f.	punto de fusión
	MPLC	cromatografía líquida de presión media
	RP	fase reversa
	SLP	Nivel de presión sonora
30	TFA	ácido trifluoroacético
	TLC	cromatografía de capa fina

Ejemplo 1

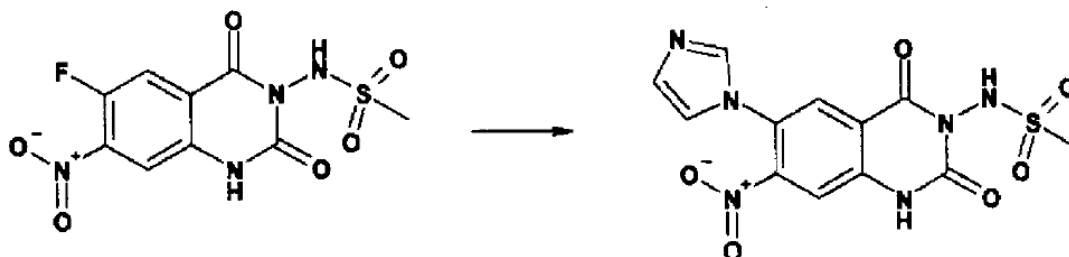
35 N-(6-limidazol-1-il-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida:



40 Una solución de 15 ml de fosgeno en tolueno (20%) se deja caer a una suspensión de 1 g de éster metílico del ácido 2 - amino-5-fluoro-4-nitro-benzoico en 20 ml de tolueno seco a -15° C. Se introduce una corriente lenta de fosgeno y se calienta la mezcla de reacción a reflujo. Después de 45 minutos, se sopla argón a través de la solución de color amarillo y se separa el disolvente por destilación produciendo así 1,1 g de éster metílico del ácido 5-fluoro-2-isocianato-4-nitro-benzoico como un sólido de color amarillo, suficientemente puro para la siguiente etapa. IR (CHCl₃): 2240 cm⁻¹.



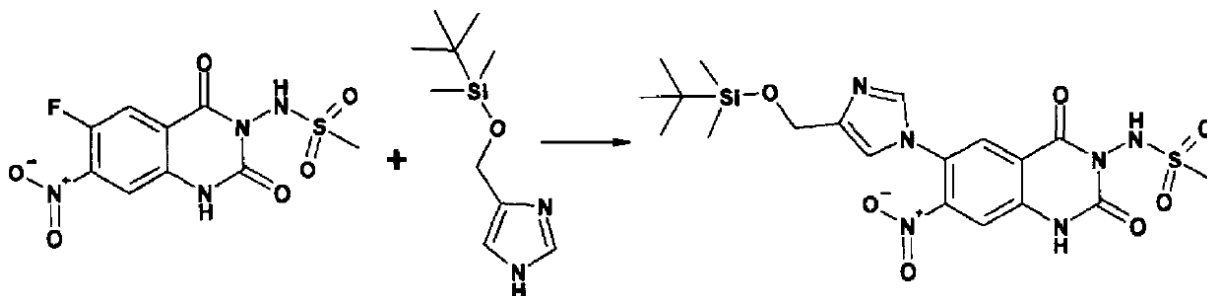
- 5 A una solución de 1,1 g (4,58 mmol) de éster metílico del ácido 5-fluoro-2-isocianato-4-nitro-benzoico en 20 ml de tetrahidrofurano seco, se añaden 0,504 g (4,58 mmol) de metanosulfonyl hidracida en 7 ml de tetrahidrofurano seco. La suspensión resultante se agita durante 1 hora, después se la trata con 4,58 ml de solución de NaOH 1 M y se agita durante 3,5 horas. Después de la acidificación con 5,7 ml de solución de HCl 2 M, se concentra la mezcla hasta la formación de un precipitado, se filtra, y se lava el residuo con agua y se recrystaliza a partir de tetrahidrofurano produciendo 0,774 g del compuesto del título en forma de un polvo de color beige, p. f. 240 a 255° C (descomposición).



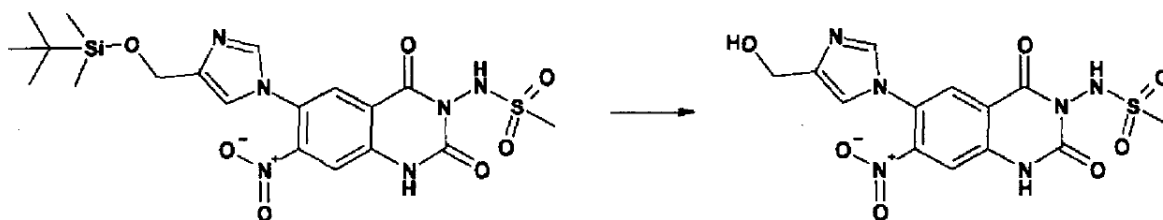
- 10 Una mezcla de 530 mg (1,665 mmol) de N-(6-fluoro-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida, 567 mg (8,325 mmol) de imidazol y 7,7 ml de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona seca se calienta a 140° C (temperatura del baño de aceite) durante 90 minutos en un vial cerrado. Después de enfriar, se vierte la solución oscura sobre 130 ml de agua y se ajusta el pH en ~ 5 mediante la adición de ácido acético 2 M. El precipitado formado se filtra y se recrystaliza cuatro veces a partir de DMSO / agua, obteniéndose 214 mg del compuesto del título como un polvo de color rojo, p. f. 270° C.

Ejemplo 2

- 20 N-[6 - (4-hidroximetil-imidazol-1-il)-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] - metanosulfonamida:



- 25 Una mezcla de 100 mg (0,314 mmol) de N-(6-fluoro-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida, 333 mg (1,57 mmol) de 4 - (tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-1H-imidazol y 1 ml de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona seca se calienta a 140° C (temperatura del baño de aceite) en un vial cerrado durante 4 horas. Después de enfriar, se diluye la solución de color anaranjado con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con agua y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente produce un aceite que se purifica por cromatografía de presión media sobre gel de sílice con acetato de etilo / ácido acético en proporción 98:2 como eluyente, produciendo 53 mg de N-[6-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il]-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida, p. f. 270° C.

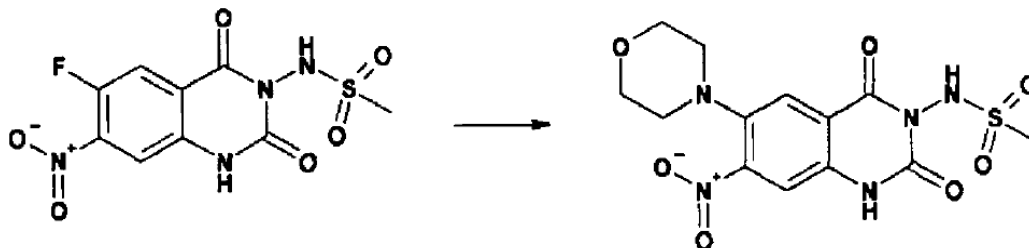


- 35 Una mezcla de 1 g (1,96 mmol) de N-[6 - [4 - (tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-imidazol-1-il] - 7 - nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida, 0,738 g (2,34 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado y 20 ml de tetrahidrofurano se agita a 50° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad y se fracciona el residuo por cromatografía de presión media en una columna RP-C18 (material de 20 μM) con acetonitrilo / agua en proporción 1:1 (que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%) como eluyente. El residuo obtenido

por evaporación de las fracciones 2 - 5 se disuelve en agua y se ajusta el pH hasta ~ 5 con solución diluida de NH₄OH. El producto precipita y se recoge por filtración. El residuo obtenido a partir de las fracciones 6 a 13 se fracciona por cromatografía de presión media en una columna RP-C18 (material de 20 μM) con acetonitrilo / agua en proporción 1:2 como eluyente. Durante la concentración de las fracciones el producto precipita y se recoge por filtración. La cristalización de todas las fracciones combinadas de producto a partir de DMSO / agua produce 0,328 g de N-[6-(4-hidroximetil-imidazol-1-il)-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida como un polvo de color amarillo, p. f. > 300° C.

Ejemplo 3

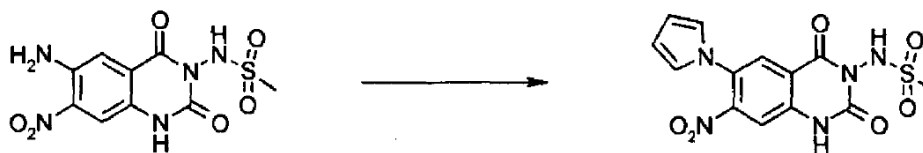
N-(6-Morfolin-4-il-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida:



Una mezcla de 100 mg (0,314 mmol) de N-(6-fluoro-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida y 0,274 ml (3,14 mmoles) de morfolina se calienta a 140° C (temperatura del baño de aceite) durante 1 hora en un vial cerrado. Después de enfriar, el residuo se disuelve en agua, la solución se acidifica con ácido acético 2 M hasta pH ~ 5 y se dejó reposar a temperatura ambiente. Se forma un precipitado de color anaranjado que se filtra y se recristaliza a partir de DMSO / agua produciendo 81 mg del compuesto del título como un polvo de color anaranjado, p. f. > 260° C.

Ejemplo 9

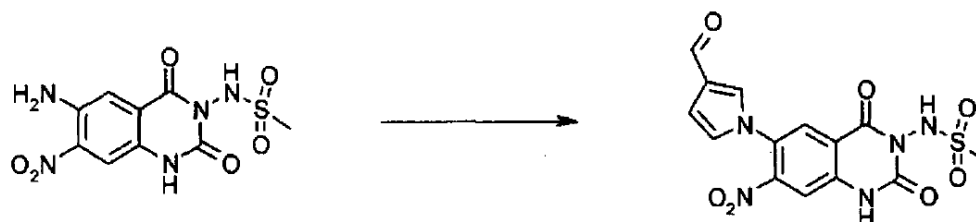
N-(7-Nitro-2,4-dioxo-6-pirrol-1-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida:



Una solución de N-(6-amino-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida (90 mg, 0,285 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (0,038 ml, 0,291 mmol) en ácido acético (0,5 ml) se calienta a reflujo durante 80 minutos. La suspensión resultante se filtra y se lava el residuo con acetato de etilo. El filtrado se concentra al vacío para producir un sólido de color marrón que se suspende en éter dietílico y se filtra para producir un sólido de color marrón-anaranjado como el producto puro deseado, p. f. 243 a 250° C.

Ejemplo 10

N-[6-(3-formil-pirrol-1-il)-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] - metanosulfonamida:

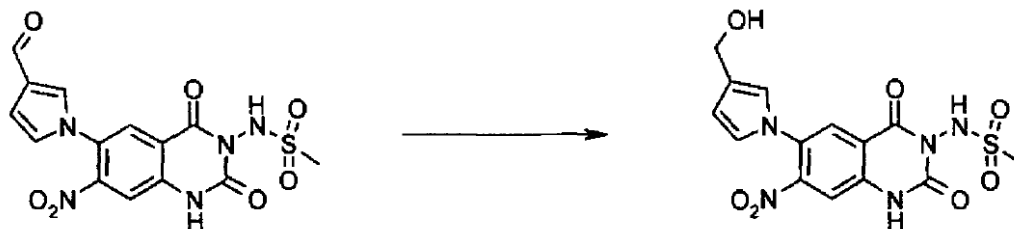


Una solución de N-(6-amino-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metano-sulfonamida (470 mg, 1,49 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahydrofurano-3-aldehído (796 mg, 4,47 mmol) en ácido acético (0,5 ml) se calienta a reflujo durante cinco horas. El disolvente se elimina por evaporación en un evaporador rotatorio para producir un aceite de color marrón que se disuelve en acetato de etilo y se lava tres veces con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se retira el disolvente por evaporación en un evaporador rotatorio para producir el

compuesto del título casi puro como un sólido de color marrón, p. f. 230 a 245° C (descompuesto).

Ejemplo 11

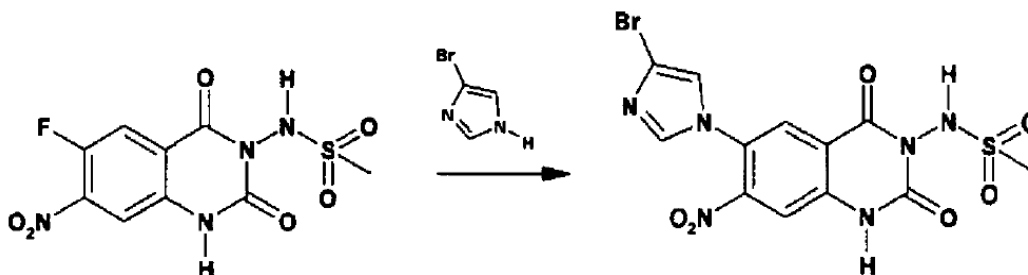
5 N-[6 - (3-hidroximetil-pirrol-1-il)-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] - metanosulfonamida:



10 A una solución de N-[6 - (3-formil-pirrol-1-il)-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] - metanosulfonamida (580 mg, 1,47 mmol, crudo a partir de la etapa anterior) en metanol (5 ml), se le añade borohidruro de sodio (112 mg, 2,95 mmol) a 0° C y se agita durante 30 minutos. Se añade una pequeña cantidad de ácido acético para destruir el exceso de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con agua y se remueve el disolvente de la capa orgánica por evaporación en un evaporador rotatorio para producir un aceite de color rojo-marrón que se purifica por medio de cromatografía ultrarrápida con DCM / metanol desde 98:2 hasta 95:5 para producir el compuesto del título como un sólido de color anaranjado, p.f. 250 - 270° C (descompuesto).

Ejemplo 16

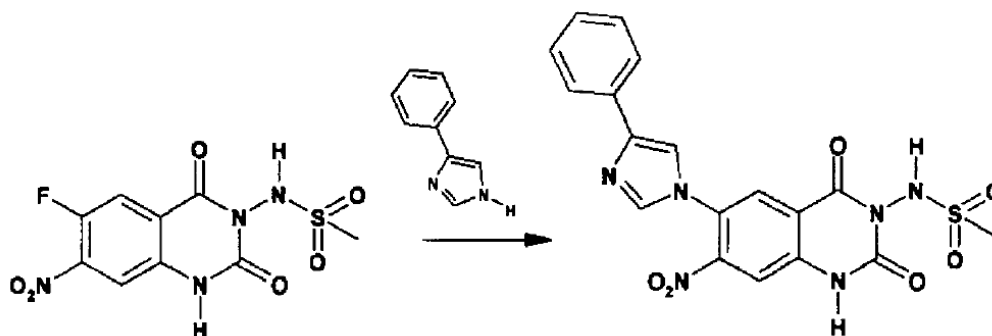
20 N-[6 - (4-bromo-imidazol-1-il)-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] - metanosulfonamida:



25 Una mezcla de 20 mg (0,062 mmol) de N-(6-fluoro-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida, 56 mg (0,372 mmol) de 4-bromo-1H-imidazol y 0,1 ml de DMSO se calienta a 120° C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre acetato de etilo y agua, se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y evapora. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice utilizando diclorometano - metanol (95:5) y las fracciones que contienen el producto deseado se combinan y se evapora, produciendo 6 mg (21%) del compuesto del título. MS (ES⁻): m / e = 445 (M⁻).

Ejemplo 17

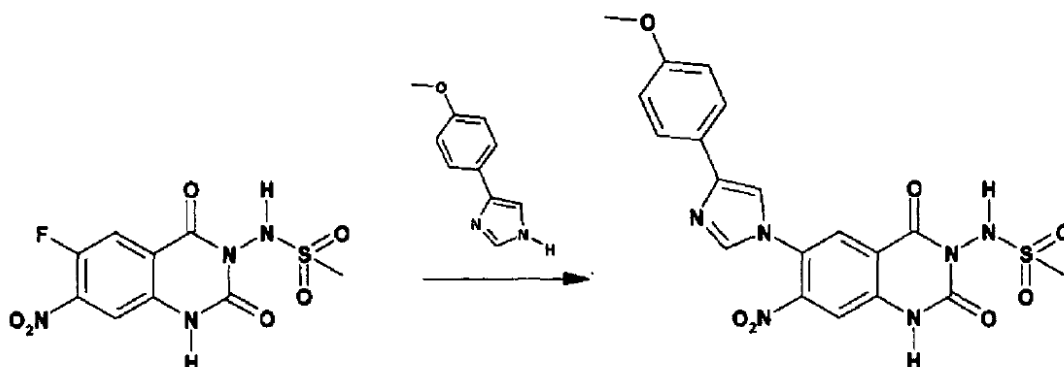
35 N-[7-nitro-2,4-dioxo-6-(4-fenil-imidazol-1-il) -1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] - metanosulfonamida:



Una mezcla de 50 mg (0,156 mmol) de N-(6-fluoro-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida, 139 mg (0,936 mmol) de 4-fenil-1H-imidazol y 0,25 ml de DMSO se calienta a 120° C durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y evapora. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice usando tetrahidrofurano - hexano (80:20) y las fracciones que contienen el producto deseado se combinan y se evaporan produciendo 53 mg (77%) del compuesto del título. MS (ES): m / e = 441 (M-1).

10 Ejemplo 18

N-{6 - [4 - (4-metoxi-fenil)-imidazol-1-il]-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il}-metanosulfonamida:



Una mezcla de 75 mg (0,233 mmol) de N-(6-fluoro-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida, 209 mg (1,165 mmol) de 4 - (4-metoxi-fenil) -1 H-imidazol y 0,3 ml de DMSO se calienta a 120° C durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuye entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice utilizando diclorometano - metanol (95:5) y las fracciones que contienen el producto deseado se combinan y se evaporan. El residuo se cristaliza en diclorometano, una traza de metanol y acetato de isopropilo obteniéndose 56 mg (51%) del compuesto del título, p. f. 268 a 271° C.

Procedimiento General A (GPA):

A una suspensión de N-(6-fluoro-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida (30 mg , 0,0943 mmol) en EtOH se le añade el nucleófilo (0,943 mmol, 10 equivalentes) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vuelve rápidamente de color amarillo-anaranjado y se calienta a 150° C en un reactor de microondas durante un periodo de tiempo 6 a 40 minutos, que corresponde a la desaparición del material de partida (control por medio de HPLC). El disolvente se evapora, el material crudo se disuelve en DMSO o se adsorbe sobre adsorbente de tierra de diatomeas Isolute® HM-N y se purifica en MPLC C18 en fase inversa.

Procedimiento general B (GPB):

A una solución de N-(6-fluoro-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metano-sulfonamida (30 mg, 0,0943 mmol) en DMSO se le añade el nucleófilo (0,471 mmol, 5 equivalentes) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 120° C bajo atmósfera de N₂ durante 16 h. La solución cruda se purifica sobre MPLC C18 en fase inversa.

Especificidad de la HPLC: Los tiempos de retención (R_t) se obtienen en un sistema de HPLC Waters alliance-HT con una columna Macherey-Nagel CC 70/4,6 Nucleosil 100-3 C18 aplicando un gradiente de agua + TFA al 0,1% / acetonitrilo + TFA al 0,1% desde 5/95 hasta 95/5 durante 8 minutos y 1,4 ml / min como el flujo del disolvente.

Ejemplo 25

N-[7-nitro-2 ,4-dioxo-6-(4-fenil-piperazin-1-il) -1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] - metanosulfonamida:
N - (6-fluoro-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida (30 mg, 0,0943 mmol) reacciona con 1-fenil-piperazina de acuerdo con el GPA obteniéndose 28,6 mg (66%) de un polvo de color anaranjado. R_t = 4,49 min.

Ejemplo 26

N-[6 - (2-metil-imidazol-1-il)-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] - metanosulfonamida:
 N-(6-fluoro-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida (25 mg, 0,0786 mmol) reacciona con 2-metil-1 H -imidazol de acuerdo con el GPA obteniéndose 14,5 mg (49%) de un polvo de color amarillento. $R_t = 1,98$ min.

5

Ejemplo 28

N-{6 - [4 - (4-acetil-fenil)-Piperazin-1-il-7-nitro-2 ,4-dioxo-154-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida:
 N-(6-fluoro-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida (20 mg, 0,0628 mmol) reacciona con 1 - (4-piperazin-1-il-fenil)-etanona de acuerdo con el GPA obteniéndose 14 mg (44%) de un polvo de color anaranjado. $R_t = 3,85$ min.

10

Ejemplo 29

N-(7-Nitro-2 ,4-dioxo-6-[1, 2,4] triazol-1-il-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida:
 N- (6-fluoro-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida (20 mg, 0,0628 mmol) reacciona con 1 H-[1, 2,4]triazol de acuerdo con el GPB obteniéndose 19 mg (83%) de un polvo de color amarillento. $R_t = 2,87$ min.

15

Ejemplo 32

N-(7-Nitro-2 ,4-dioxo-6-pirazol-1-il-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida:
 N-(6-fluoro-7- nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida (30 mg, 0,0943 mmol) reacciona con 1H-pirazol de acuerdo con el GPB obteniéndose 9,4 mg (27%) de un polvo de color rojo. $R_t = 3,64$ min.

20

25

Ejemplo 33

N-[6 - (4-metil-imidazol-1-il)-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] - metanosulfonamida:
 N - (6-fluoro-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida (25 mg, 0,0786 mmol) reacciona con 4-metil-1 H-imidazol de acuerdo con el GPB obteniéndose 12,6 mg (43%) de un polvo de color amarillento como una mezcla regioisómera en proporción 5 a 1. $R_t = 2,11$ min.

30

Ejemplo 37

N-[6 - (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] - metanosulfonamida:
 N-(6-fluoro-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida (30 mg, 0,0943 mmol) reacciona con pirrolidin-3-ol de acuerdo con el GPA obteniéndose 21 mg (58%) de un polvo de color rojo. $R_t = 4,22$ min.

35

Ejemplo 40

N-(7-Nitro-2 ,4-dioxo-6-pirrolidin-1-il-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida:
 N-(6-fluoro-7- nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida (30 mg, 0,0943 mmol) reacciona con pirrolidina de acuerdo con el GPA obteniéndose 12,2 mg (35%) de un polvo de color anaranjado claro. $R_t = 4,37$ min.

40

45

Ejemplo 41

N-{6-[4-(2-Morpholin-4-il-2-oxo-etil)-imidazol-1-il]-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il}-metanosulfonamida:
 N-(6-fluoro-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida (30 mg, 0,0943 mmol) reacciona con 2 - (1 H-imidazol-4-il)-1-morfolin-4-il-etanona de acuerdo con el GPB obteniéndose 18,1 mg (39%) de un polvo de color amarillo. $R_t = 4,37$ min

50

Ejemplo 46

N-[6 - (4,5-Dimetil-imidazol-1-il)-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] - metanosulfonamida:
 N - (6-fluoro-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida (30 mg, 0,0943 mmol) reacciona con 4,5-dimetil-1 H -imidazol de acuerdo con el GPB obteniéndose 18 mg (48%) de un polvo de color blanco. $R_t = 2,43$ min.

55

Ejemplo 55

N-[6 - ((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] - metanosulfonamida:
 N-(6-fluoro-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida (30 mg, 0,0943 mmol) reacciona con (S) - pirrolidin-3-ol de acuerdo con el GPA obteniéndose 25 mg (69%) de un polvo de color rojo. $R_t = 3,11$ min.

65

Ejemplo 56

5 N-[6 - ((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] - metanosulfonamida :
 N-(6-fluoro-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida (30 mg, 0,0943 mmol) reacciona con (R)-pirrolidin- 3-ol de acuerdo con el GPA obteniéndose 25,6 mg (60%) de un polvo de color rojo. $R_t = 3,09$ min.

Ejemplo 57

10 N-(6-Azetidin-1-il-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida:
 N-(6-fluoro-7- nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida (30 mg, 0,0943 mmol) reacciona con azetidina de acuerdo con el GPA obteniéndose 15 mg (45%) de un polvo de color rojo. $R_t = 3,92$ min.

Ejemplo 60

15 N-(7-Nitro-2 ,4-dioxo-6-[1, 2,3] triazol-1-il-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida:
 N- (6-fluoro-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida (30 mg, 0,0943 mmol) reacciona con 1 H-[1, 2,3] triazol de acuerdo con el GPB obteniéndose 8,5 mg (25%) de un polvo de color blanco. $R_t = 4,5$ min.

Ejemplo 66

20 N-[6 - (4-cianometil-imidazol-1-il)-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] - metanosulfonamida:
 N-(6-fluoro-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida (30 mg, 0,0943 mmol) reacciona con (1 H-imidazol-4-il) -acetonitrilo según el GPB obteniéndose 18,5 mg (47%) de un polvo de color amarillo. $R_t = 2,56$ min.

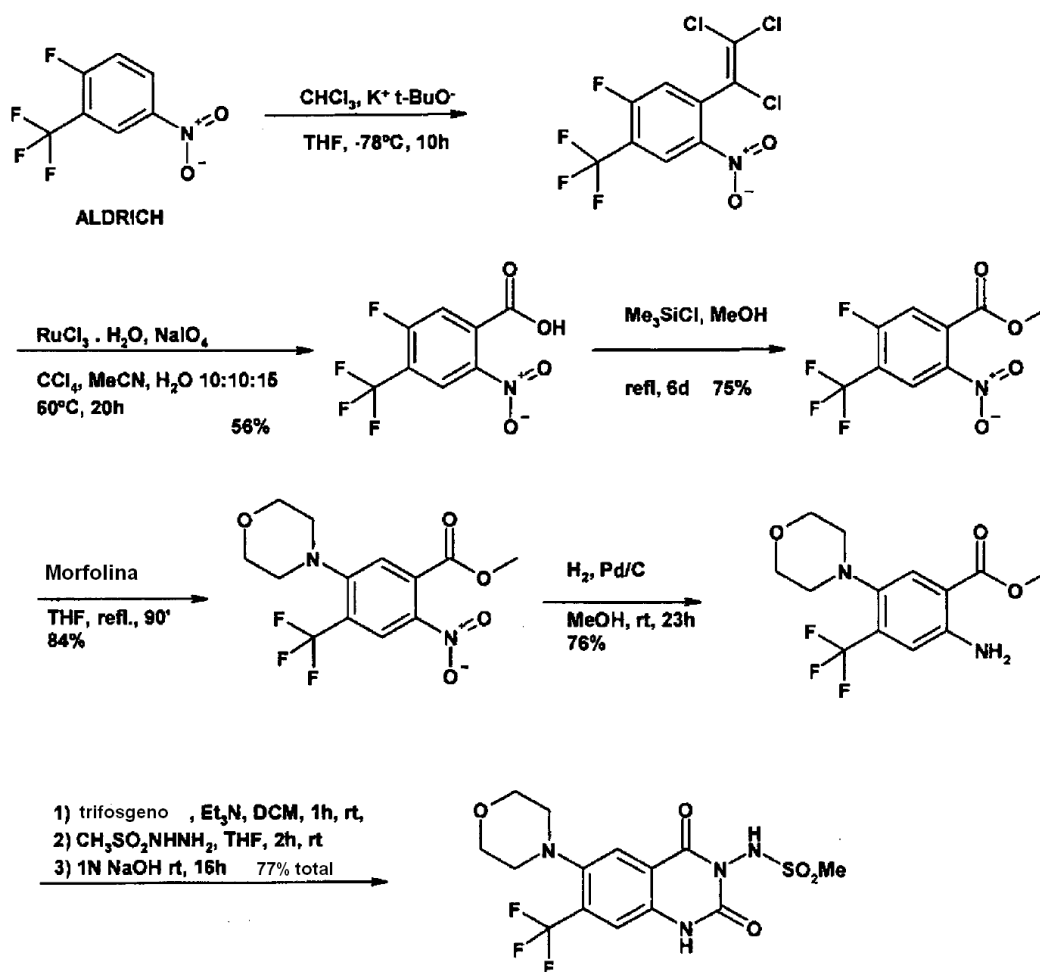
25

Ejemplo 67

30 N-t6-(4-metoximetil-imidazol-1-il)-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il-metanosulfonamida:
 N-(6 - fluoro-7-nitro-2 ,4-dioxo-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida (50 mg, 0,157 mmol) reacciona con 4-metoximetil-1 H-imidazol de acuerdo con el GPB obteniéndose 36 mg (44%) de un polvo de color amarillo. $R_t = 2,20$ min.

Ejemplo 68

35 N-(6-Morfolin-4-il-2 ,4-dioxo-7-trifluorometil-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida:



5 Se disuelven 70 mg (0,23 mmol) del éster metílico del ácido metil 2-amino-5-morfolin-4-il-4-trifluorometil-benzoico en 5 ml de diclorometano y se tratan con 23 mg (0,076 mmol) de trifosgeno. 15 minutos más tarde se añaden 0,025 ml de trietilamina a la suspensión. La solución clara se agita durante otras tres horas a temperatura ambiente, después de lo cual se añade una solución de 26 mg (0,23 mmol) metanosulfonil hidrácida en 2,5 ml de tetrahidrofurano seco a través de una jeringa. La suspensión resultante se agita durante una hora adicional a temperatura ambiente, se trata con 0,3 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se agita durante la noche. Después de la evaporación del disolvente utilizando un evaporador rotatorio, se disuelve el residuo en diclorometano y se purifica sobre placas de cromatografía preparativa en capa delgada usando una mezcla disolvente de diclorometano / metanol en proporción 9:1 para producir N-(6-morfolin-4-il-2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)quinazolin-3-il-metanosulfonamida de p. f. 255 - 260° C.

15 El material de partida éster metílico del ácido metil 2-amino-5-morfolin-4-il-4-trifluorometil-benzoico se prepara como sigue:

20 Una solución de 20 g (0,173 moles) de butóxido de potasio terciario en 300 ml de tetrahidrofurano seco se enfría a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añade lentamente una solución de 10 g (46,87 mmol) de 1-fluoro-4-nitro-2-trifluorometil-benceno y 8,1 ml (0,1 mol) de cloroformo en 100 ml de tetrahidrofurano seco mientras se mantiene la temperatura por debajo de -75°C . La solución de color marrón oscuro se trata secuencialmente con 4 ml adicionales de cloroformo y una solución de 10 g de butóxido de potasio terciario en 100 ml de tetrahidrofurano. Después de 3 horas a -78°C se agita la solución hasta que alcanza la temperatura ambiente y se evapora hasta sequedad. Se añaden 100 ml de una mezcla 1:1 de ácido acético y metanol. El residuo se disuelve en 500 ml de acetato de etilo y se extrae tres veces con 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Después de cromatografía sobre 400 gramos de gel de sílice y de elución con diclorometano / metanol en proporción 9:1 se obtiene 1-fluoro-4-nitro-5-triclorovinil-2-trifluorometil-benceno puro en forma de un aceite de color amarillo.

30 A 300 ml de una mezcla disolvente de tetraclorometano, acetonitrilo y agua (10:10:15) se le añaden en forma secuencial 8,5 g (25 mmoles) de 1-fluoro-4-nitro-5-triclorovinil-2-trifluorometil-benceno, 1 g (8% en moles) de

triclóruo de rutenio monohidratado y 23 g (0,1 mol) de peryodato de sodio. Después de agitar a 60° C durante 16 horas adicionales se añaden 1 g de triclóruo de rutenio monohidratado y 23 g de peryodato de sodio y se continúa la agitación a 60° C durante 4 horas. La reacción enfriada se filtra sobre Celite y se evapora el filtrado hasta sequedad. Se añaden 150 ml de una solución de hidróxido de sodio 1 M y se extrae dos veces con 150 ml de diclorometano. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae cuatro veces con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El residuo se recristaliza en acetona / éter de petróleo para producir el ácido 5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico de punto de fusión 142 - 145° C.

Una solución de 6,2 g (24,5 mmoles) del ácido 5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico en 250 ml de metanol se trata con 9,28 ml (73,5 mmol) de trimetilclorosilano y se calienta a reflujo durante seis días en los que cada noche se añaden 9,28 ml adicionales de trimetilclorosilano. La solución enfriada se evapora a vacío y se distribuye entre diclorometano y agua. Las fases orgánicas combinadas se extraen dos veces con 50 ml de una solución de hidróxido de sodio 0,5 M y con 50 ml de salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio, filtración y evaporación, el residuo cristalino se recristaliza en acetona / éter de petróleo para producir el éster metílico del ácido 5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico de p. f. 66 - 68° C.

Una solución de 134 mg (0,5 mmoles) del éster metílico del ácido 5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico en 5 ml de tetrahidrofurano seco se trató con 0,05 ml (0,55 mmoles) de morfolina y se calentó a reflujo durante 90 minutos. Después de la evaporación del disolvente se obtiene éster metílico del ácido 5-morfolin-4-il-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico en forma de un aceite de color amarillo.

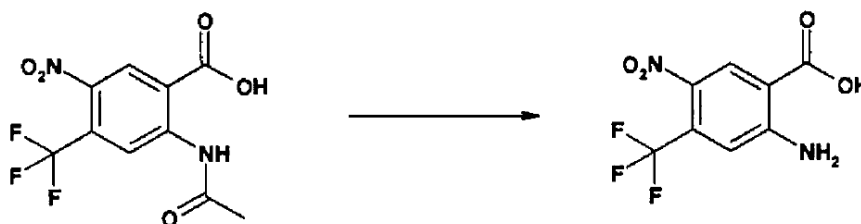
Una solución de 140 mg (0,42 mmol) del éster metílico del ácido 5-morfolin-4-il-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico en 10 ml de metanol se trata con 30 mg de paladio al 10% sobre carbón y se hidrogena a temperatura ambiente bajo una presión de 5 bar durante 23 horas. Después de la filtración del catalizador y la evaporación del disolvente, se obtiene el éster metílico del ácido 2-amino-5-morfolin-4-il-4-trifluorometil-benzoico en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo 69

N-(2,4-dioxo-6-[1,2,4] triazol-4-il-7-trifluorometil-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida:

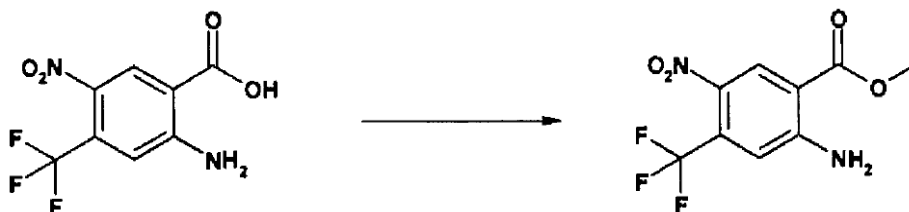


Una solución de 65,0 g (300 mmol) de N-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-acetamida en 520 ml de H₂SO₄ concentrado se trata gota a gota con una solución de 152,5 g (1,5 moles) de nitrato de potasio en 520 ml de H₂SO₄ concentrado bajo atmósfera de N₂ y se mantiene la mezcla a temperatura ambiente con un baño de hielo. Se agita luego la mezcla durante otras 2 horas a temperatura ambiente y después se vierte sobre hielo. La suspensión se filtra y se disuelve la torta del filtrado en acetato de etilo, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano / acetato de etilo en proporción 1: 1) para producir el producto de nitración como una mezcla de regioisómeros (62,44 g, 238 mmol). Se disuelven 51,0 g (195 mmol) de este producto crudo en 1000 ml de agua y se calienta a 100° C y se trató en porciones con una mezcla de 184 g (1167 mmol) de permanganato de potasio y 70,4 g (585 mmol) de sulfato de magnesio monohidratado. La mezcla se mantiene a 100° C durante otras 2 horas y después se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se filtra luego la mezcla y se extrae el filtrado con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra a vacío para producir 19,3 g (27% en 2 etapas) del ácido 2-acetilamino-5-nitro-4-trifluorometil-benzoico en forma de cristales de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) 9,13 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 1,98 (s, 3H).

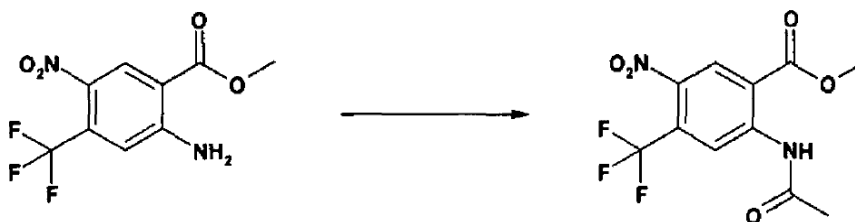


Una solución de 49,5 g (169 mmol) de ácido 2-acetilamino-5-nitro-4-trifluorometil-benzoico en 600 ml de metanol y

- 5 100 ml de agua, se enfría a 0° C y se añaden gota a gota 71,1 ml (1,33 mol) de H₂SO₄ concentrado. Una vez completada la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfría luego a 0° C, el pH se ajusta a 10 con una solución acuosa al 30% de NaOH y se agita durante 1 hora. El metanol se separa por destilación y la solución acuosa restante se diluye con agua y se extrae con t-butil metil éter. La fase acuosa se acidifica con una solución de HCl concentrado y la solución amarilla resultante se filtra y se lava con agua. El sólido se seca al vacío a 100° C para producir 28,3 g (67%) del ácido 2-amino-5-nitro-4-trifluorometil-benzoico, p. f. 237° C.



- 10 Una solución de 28 g (112 mmol) de ácido 2-amino-5-nitro-4-trifluorometil-benzoico en 550 ml de metanol se enfría a 0° C en atmósfera de nitrógeno y se añade gota a gota H₂SO₄ concentrado, a fin para mantener la temperatura alrededor de 20° C. Una vez completada la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas. A continuación se deja enfriar hasta temperatura ambiente y la mezcla se concentra al vacío hasta aproximadamente 50 ml. Este residuo se vierte sobre hielo y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El producto crudo se recristaliza en tolueno para producir 26,7 g (90%) del éster metílico del ácido 2-amino-5-nitro-4-trifluorometil-benzoico como cristales de color amarillo, p. f. 174 a 175° C.



- 20 Una solución de 2,0 g (7,57 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-5-nitro-4-trifluorometil-benzoico en 20 ml de anhídrido acético se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano / acetato de etilo en proporción 3:1) proporciona 1,79 g (77%) del éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-nitro-4-trifluorometil-benzoico en forma de cristales de color amarillo, p. f. 75 - 80° C.

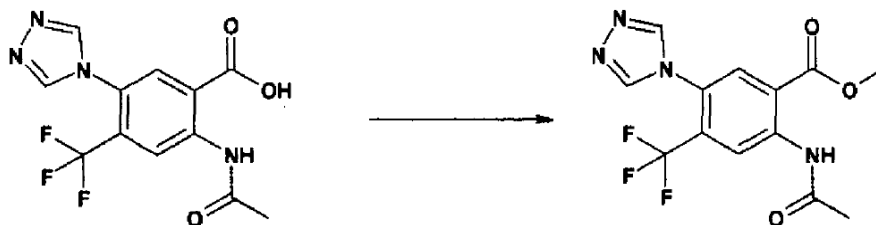


- 30 Una solución de 1,7 g (5,55 mmol) del éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-nitro-4-trifluorometil-benzoico en 29 ml de metanol se trata con 250 mg de Pd / C (10%) y la mezcla se agita bajo 5 bares de hidrógeno durante 20 minutos. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra al vacío para producir 1,58 g (cuantitativo) del éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-amino-4-trifluorometil-benzoico en forma de cristales de color amarillo, p. f. 143 - 152° C.

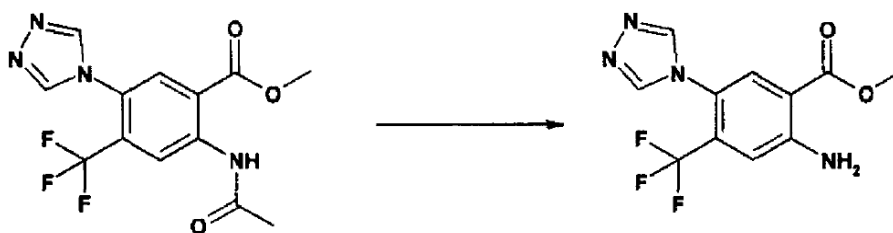
35



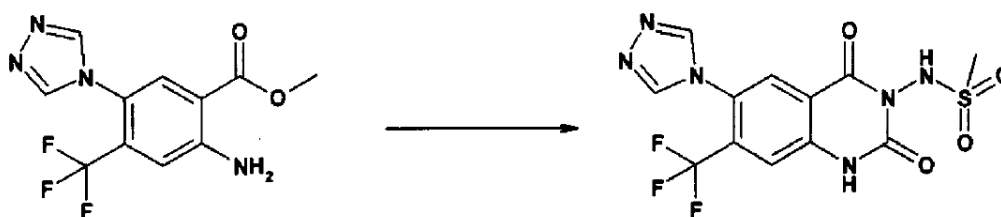
5 Una solución de 1,55 g (5,6 mmol) del éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-amino-4-trifluorometil-benzoico, 1,48 g (16,8 mmol) de 1,2-diformilhidrazina, y 5,5 ml (39,2 mmol) de trietilamina en 40 ml de piridina se trata gota a gota con 10,8 ml (85,3 mmol) de cloruro de trimetilsililo. La mezcla se calienta entonces a 100° C durante 18 horas y se deja enfriar a temperatura ambiente. A continuación se trata con otros 1,48 g (16,8 mmol) de 1,2-diformilhidrazina, 5,5 ml (39,2 mmol) de trietilamina y 10,8 ml (85,3 mmol) de cloruro de trimetilsililo y se calienta a 100° C durante 24 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se concentra al vacío y el residuo se recoge en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica a pH 4 - 5 con solución acuosa de HCl 4 M y se satura con cloruro de sodio. Esta fase acuosa se extrae con acetato de etilo y esta fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El producto crudo se recristaliza en acetato de etilo para producir 1,34 g (76%) del ácido 2-acetilamino-5-[1,2,4] triazol-4-il-4-trifluorometil-benzoico, EM (ESI): m / e = 315 [M + H].



15 Una solución de 1,3 g (4,14 mmol) del ácido 2-acetilamino-5-[1,2,4] triazol-4-il-4-trifluorometil-benzoico en 15 ml de metanol se trata gota a gota con 3,1 ml (6,21 mmol) de una solución 2 M de trimetilsilil diazometano en hexano. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se añaden otros 1,5 ml (3,00 mmol) de una solución de trimetilsilil diazometano en hexano (2 M). Después de 1 hora, la reacción se inactiva mediante la adición de ácido acético glacial hasta que no se observa más evolución de gas. La mezcla se concentra al vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de 100% de acetato de etilo a acetato de etilo / metanol en proporción 9:1) proporciona 456 mg (34%) del éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-[1,2,4] triazol-4-il-4-trifluorometil-benzoico en forma de cristales de color amarillo, p. f. 180 - 184° C.



30 Una solución de 450 mg (1,43 mmol) del ácido 2-acetilamino-5-[1,2,4] triazol-4-il-4-trifluorometil-benzoico en 5 ml de metanol y 1 ml de agua se enfría a 0° C y se trata gota a gota con 0,6 ml (11,3 mmol) de H₂SO₄ concentrado. La mezcla se calienta luego a reflujo durante 30 minutos y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se vierte sobre hielo y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto se recristaliza en acetato de etilo / hexano para producir 292 mg (71%) del éster metílico del ácido 2-amino-5-[1,2,4] triazol-4-il-4-trifluorometil-benzoico, p. f. 184 - 186° C.

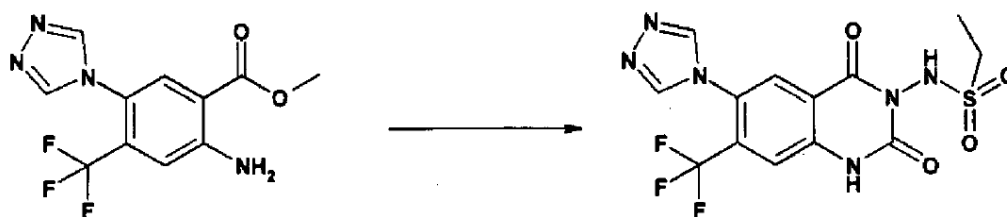


35

Una solución de 270 mg (0,94 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-5-[1,2,4] triazol-4-il-4-trifluorometil-benzoico en 5 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ se trata con 93 mg (0,31 mmol) de trifosgeno. La mezcla se agita durante 10 minutos y se añaden 0,13 ml (0,94 mmol) de trietilamina y se continúa la agitación durante 3 horas. Se añaden luego 104 mg (0,94 mmol) de metanosulfonil hidracida y se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se trata luego con 2 ml de solución acuosa de NaOH 1 M y se agitó durante 2 horas adicionales. El pH de la mezcla se ajusta a 4 - 5 con solución acuosa de HCl 4 M y la mezcla se concentra al vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El producto crudo se recristaliza en acetato de etilo, obteniéndose 219 mg (56%) de N-(2,4-dioxo-6-[1, 2,4] triazol-4-il-7-trifluorometil-1 ,4-dihidro- 2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida en forma de cristales incoloros, p. f. 231 - 237° C.

Ejemplo 70

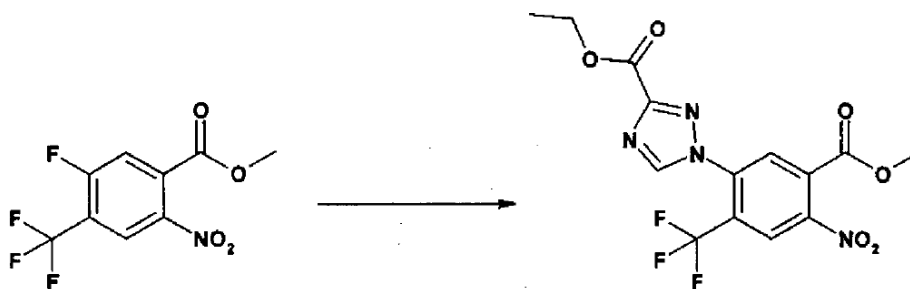
15 Ácido etanosulfónico (2,4-dioxo-6-[1, 2,4] triazol-4-il-7-trifluorometil-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-amida:



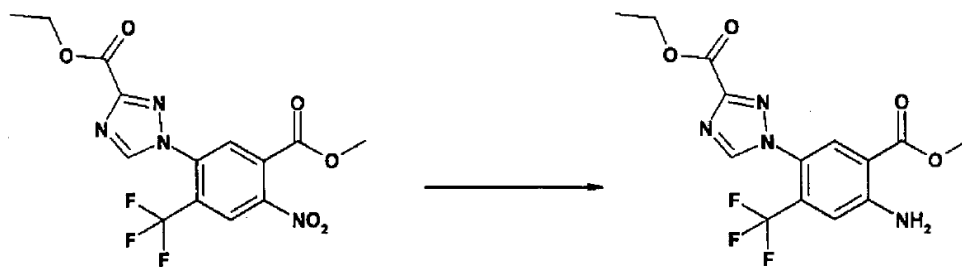
Una solución de 650 mg (2,27 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-5-[1,2,4] triazol-4-il-4-trifluorometil-benzoico en 15 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ se trata con 225 mg (0,76 mmol) de trifosgeno. La mezcla se agita durante 20 minutos y se añaden 0,32 ml (2,27 mmol) de trietilamina y se continúa la agitación durante 3 horas. Se añaden 282 mg (2,27 mmol) de etanosulfonil hidracida (preparada en analogía con el método descrito por J. W. Powell y M. C. Whiting: The decomposition of sulphonylhydrazone salts - I, Tetrahedron Vol. 7 (1959) 305)) y se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se trata luego con 5 ml de solución acuosa de NaOH 1 M y se agita durante 18 horas. El pH de la mezcla se ajusta a 4 - 5 con solución acuosa de HCl 4 M y la mezcla se concentra al vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo / metanol en proporción 19:1) obteniéndose cristales incoloros que se recristalizan en acetato de etilo / hexano para producir 462 mg de ácido etanosulfónico (2,4-dioxo-6-[1,2,4] triazol-4-il-7-trifluorometil-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-amida en forma de cristales incoloros, p. f. 185 - 195° C.

Ejemplo 71

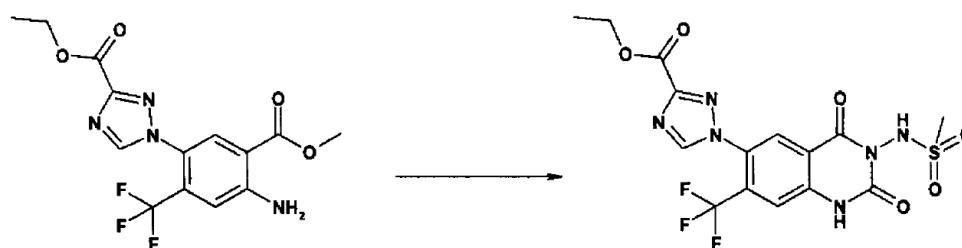
35 Éster metílico del ácido 1-(3-Metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-1H-[1,2,4] triazol-3-carboxílico:



Una solución de 613 mg (14,0 mmol) de hidruro de sodio en 10 ml de 1-metil-2-pirrolidinona se enfría a 0 - 5° C y se trata gota a gota con una solución de 1,74 g (12,4 mmol) del éster etílico del ácido 1H-[1, 2,4] triazol-3-carboxilato en 10 ml de 1-metil-2-pirrolidinona durante 8 minutos. La mezcla se agita durante 1 hora a 0 - 5° C y se añade una solución de 3,00 g (11,2 mmol) del éster metílico del ácido 5 - fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico en 10 ml de 1-metil-2-pirrolidinona. La mezcla se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 18 horas bajo atmósfera de N₂. Se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano / acetato de etilo en proporción 1: 1) y las fracciones mixtas se recristalizan en tolueno para proporcionar un total de 3,12 g (71%) del éster etílico del ácido 1 - (5-metoxicarbonil-4-nitro-2-trifluorometil -fenil) -1 H-[1, 2,4] triazol-3-carboxilato, p. f. 190 - 192° C.



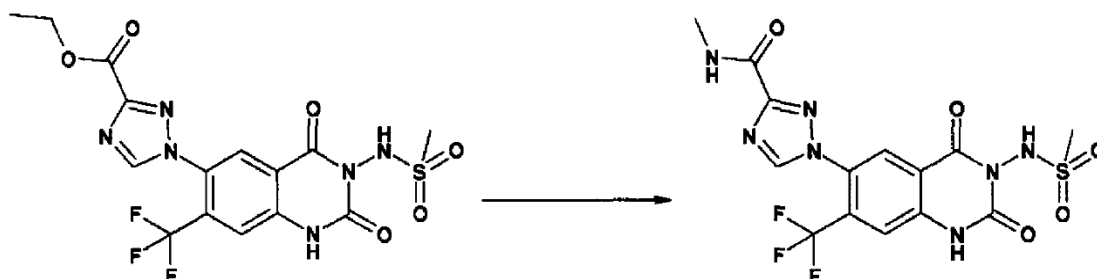
5 Una solución de 3,00 g (7,73 mmol) del éster etílico del ácido 1-(5-metoxicarbonil-4-nitro-2-trifluorometil-fenil)-1 H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico en 75 ml de metanol / tetrahidrofurano (1: 1) se trata con 400 mg de Pd / C (10%) y la mezcla se agita bajo 5 bares de H₂ durante 30 min. La mezcla se filtra luego y el filtrado se concentra al vacío. El producto crudo se recristaliza en iso-propanol produciendo 2,47 g (82%) del éster etílico del ácido 1 - (4-amino-5-metoxicarbonil-2-trifluorometilfenil) -1 H-[1, 2,4] triazol-3-carboxílico en forma de cristales blancos, p. f. 189 - 190° C.



10 Una solución de 1,07 g (3,00 mmol) del éster etílico del ácido 1 - (4-amino-5-metoxicarbonil-2-trifluorometilfenil) - 1 H-[1, 2,4] triazol-3-carboxílico en 9 ml de diclorometano se trata con 296 mg (1,00 mmol) de trifosgeno a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar. La mezcla se agita durante 15 minutos y se añaden gota a gota 0,42 ml (3,00 mmol) de trietilamina. La mezcla se agita durante 3 horas y se añade una solución de 330 mg (3,00 mmol) de metanosulfonil hidracida en 3,3 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se agita durante 17 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar. La suspensión se filtra, se lava con diclorometano y agua y se seca al vacío. Estos cristales incoloros se disuelven en 20 ml de dioxano anhidro y se tratan con 0,83 ml (4,86 mmol) de etil-diisopropil-
 15 amina a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar. La mezcla se agita durante 17 horas y después se concentra al vacío. El residuo se recoge en acetato de etilo y agua y se ajusta el pH a 3 - 4 con una solución acuosa de HCl 1 M. La fase orgánica se separa, se lava dos veces con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El producto crudo se recristaliza en tetrahidrofurano / hexano obteniéndose 855 mg (62%) del éster etílico del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico en forma de cristales incoloros, p. f. 267 - 270° C.

25 Ejemplo 72

Metilamida del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-il)-1H-[1,2,4] triazol-3-carboxílico:



30 Una solución de 150 mg (0,324 mmol) del éster etílico del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-il)-1H-[1,2,4] triazol-3-carboxílico en 0,8 ml de metanol se trata con 0,40 ml (3,24 mmol) de una solución de metilamina en etanol ~ 8 M. La mezcla se agita durante 22 horas a temperatura ambiente y después se concentra al vacío. El producto crudo se recoge en agua y el pH de la solución se ajusta a 3 con
 35 solución acuosa de HCl 1 M y la mezcla se agita durante 3 horas a 0° C. Los cristales se filtran, se lavan con agua fría y se secan al vacío para producir 124 mg (86%) de metilamida del ácido 1 - (3 - metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin -6-il) -1H-[1,2,4] triazol-3-carboxílico en forma de cristales blancos, p. f. 257 a 260° C.

Ejemplo 73

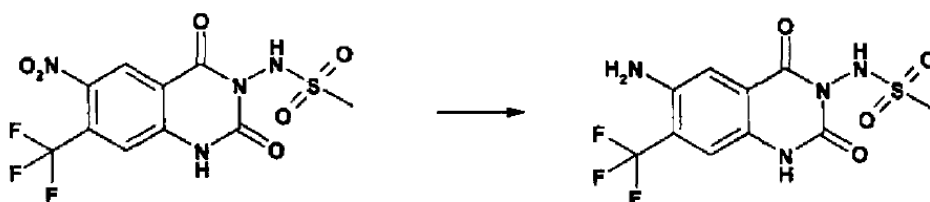
N-(6-Imidazol-1-il-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida:



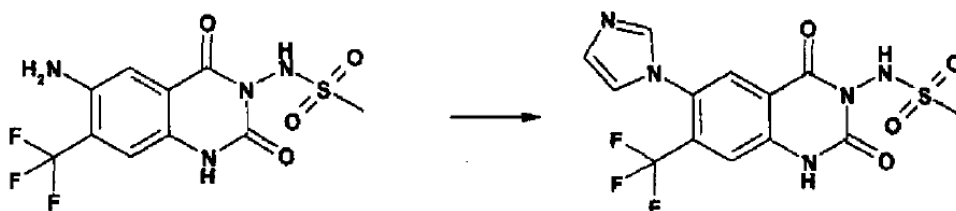
A una suspensión de 100 mg (0,379 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-5-nitro-4-trifluorometil-benzoico en 1,5 ml de tolueno seco, se le añaden 1,5 ml de una solución al 20% de fosgeno en tolueno a -15° C. Después de calentar a temperatura ambiente, se introduce una corriente de fosgeno en la suspensión y simultáneamente se inicia el calentamiento. A reflujo, se mantiene la corriente de fosgeno durante una hora, luego se reemplaza por una corriente de argón durante una hora adicional. El tolueno se separa por destilación dejando 110 mg (100%) del éster metílico del ácido 2-isocianato-5-nitro-4-trifluorometil-benzoico como un sólido de color beige. IR (CHCl₃): 2260 cm⁻¹ (s). RMN ¹H (CDCl₃, 360 MHz): 4,05 (s, 3H); 7,55 (s, 1H); 8,65 (s, 1H).



A una solución de 110 mg (0,379 mmol) del éster metílico del ácido 2-isocianato-5-nitro-4-trifluorometil-benzoico en 1,7 ml de tetrahidrofurano seco se le añaden 41,7 mg (0,379 mmol) de metanosulfonyl hidracida en 0,6 ml de tetrahidrofurano seco a temperatura ambiente. La solución se convierte en una suspensión blanca que se agita durante una hora, luego se añaden 0,379 ml de una solución 1 M de NaOH y se continúa la agitación de la solución clara durante 4 horas. Después de la adición de 0,472 ml de solución de HCl 2 M y la evaporación del tetrahidrofurano se filtra el precipitado y se seca a 50° C / 0,1 mm obteniéndose 114 mg (81%) de N-(6-nitro-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida como un polvo de color ligeramente amarillo, p. f. 220 - 232° C (descompuesto). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 3,15 (s, 3H); 7,66 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 10,50 (s, 1H); 12,41 (s, 1H).



Una solución de 109 mg de N-(6-nitro-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida en 3 ml de etanol y 3 ml de ácido acético se hidrogena en presencia de 30 mg de paladio al 10% sobre carbono. Después de la desaparición del material de partida seguido por TLC, la mezcla de reacción se diluye con etanol y ácido acético y se calienta ligeramente. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra hasta sequedad. La trituración del residuo con acetato de etilo produce 61 mg (61%) de N-(6-amino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida como un polvo de color amarillo, p. f. 240° C (descompuesto). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 3,12 (s, 3H); 5,66 (s, 2H); 7,24 (s, 1H); 7,46 (s, 1H); 10,3 (br s, 1H); 11,4 (br s, 1H).

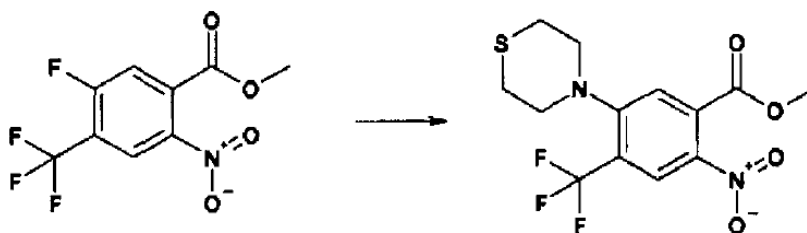


Una mezcla de 500 mg (1,478 mmol) de N-(6-amino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida, 0,111 ml (1,478 mmol) de solución de formaldehído (37% en agua), 0,170 ml (1,478 mmol) de

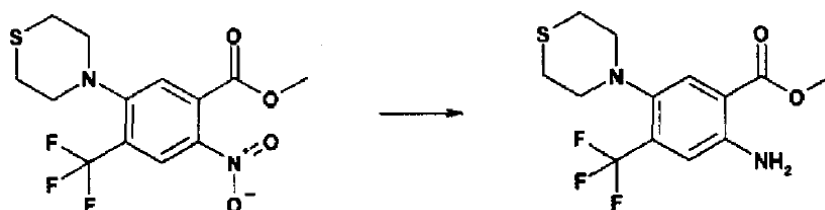
solución de glioxal (40% en agua) y 114 mg (1,478 mmol) de acetato de amonio en 3,7 ml de ácido acético se calienta durante 26 horas en un baño de aceite de 70° C. Después de 2 horas, 7 horas y 24 horas se añade medio equivalente (0,739 mmol) de solución de formaldehído, solución de glioxal y acetato de amonio. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad y se fracciona el residuo por cromatografía de presión media en una columna RP-18 (tamaño de partícula 20 µm) con tetrahidrofurano / agua en proporción 3:4. Después de remover el tetrahidrofurano en el evaporador rotatorio se liofilizan las fracciones, se recogen las espumas y se cristaliza a partir de etanol / agua en proporción 3:1, obteniéndose 217 mg de N-(6-imidazol-1-il-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida en forma de polvo de color ligeramente amarillo, p. f. 285 - 301° C (descompuesto).

Ejemplo 74

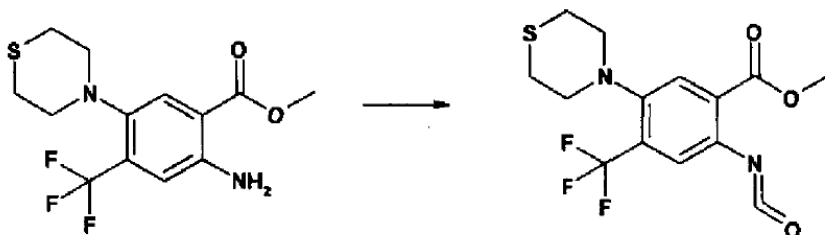
N-(2,4-dioxo-6-tiomorfolin-4-il-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il) - metanosulfonamida:



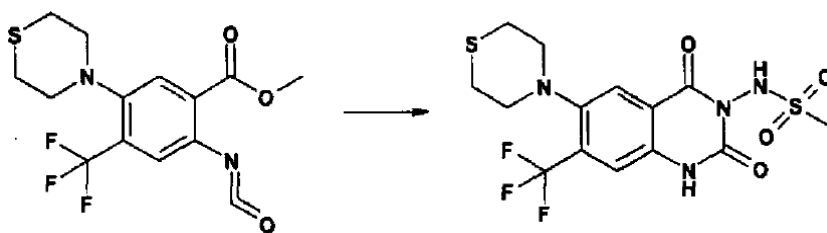
Una solución de 240 mg (0,90 mmol) del éster metílico del ácido 5-fluor-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico y 0,189 ml (2,00 mmol) de tiomorfolina en 2,5 ml de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de la evaporación del tetrahidrofurano, se distribuye el residuo entre agua y acetato de etilo, se separa la fase orgánica y se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para producir 310 mg del éster metílico del ácido 2-nitro-5-tiomorfolin-4-il-4-trifluorometil -benzoico, en forma de polvo de color marrón, p. f. 68 - 82° C.



Se hidrogenan 300 mg del éster metílico del ácido 2-nitro-5-tiomorfolin-4-il-4-trifluorometil-benzoico en 10 ml de etanol seco en presencia de 60 mg de níquel Raney. Después de la filtración del catalizador se evapora la solución hasta sequedad, produciendo 233 mg del éster metílico del ácido 2-amino-5-tiomorfolin-4-il-4-trifluorometil-benzoico como un polvo de color amarillo, p. f. 85 - 117° C (descompuesto).



A una suspensión de 100 mg (0,312 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-5-tiomorfolin-4-il-4-trifluorometil-benzoico en 2 ml de tolueno seco se le añaden 1,5 ml de una solución al 20% de fosgeno en tolueno a 0° C. Después de calentar a temperatura ambiente, se introduce una corriente de fosgeno en la suspensión y simultáneamente se inicia el calentamiento. A reflujo, se mantiene la corriente de fosgeno durante dos horas, después se reemplaza por una corriente de argón durante una hora adicional. El tolueno se separa por destilación dejando 126 mg (> 100%) del éster metílico del ácido 2-isocianato-5-tiomorfolin-4-il-4-trifluorometil-benzoico como un sólido de color marrón, suficientemente puro para la siguiente etapa. RMN ¹H (CDCl₃, 360 MHz): 2,75 - 2,80 (m, 2H); 3,15 - 3,20 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 7,40 (s, 1 H); 7,95 (s, 1 H).



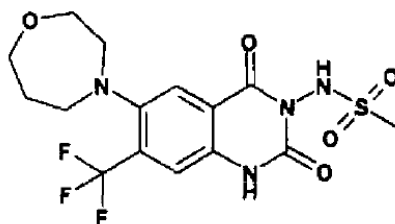
5 A una solución de 120 mg (0,310 mmol) del éster metílico del ácido 2-isocianato-5-tiomorfolin-4-il-4-trifluorometil-benzoico en 1,5 ml de tetrahidrofurano seco se le añaden 37,5 mg (0,341 mmol) de metanosulfonyl hidracida en 0,5 ml de tetrahidrofurano seco a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2,5 horas se añaden 0,340 ml de una solución de NaOH 1 M, y se continua la agitación durante 1,5 horas, seguido por la adición de 0,412 ml de una solución de HCl 2 M. El tetrahidrofurano se evapora y la fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía a presión media sobre sílice (tamaño de partícula de 20 μm) con acetato de etilo / ciclohexano en proporción 2:1, produciendo N-(2,4-dioxo-6-tiomorfolin-4-il-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida como un polvo de color ligeramente amarillo, p. f. 245 - 260° C (descompuesto).

10 Por medio de la misma secuencia de reacciones del ejemplo anterior, partiendo del éster metílico del ácido 5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico y la amina apropiada, se preparan los siguientes compuestos:

15 **Ejemplo 75**

N-(6-[1,4] oxazepan-4-il-2 ,4-dioxo-7-trifluorometil-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida:

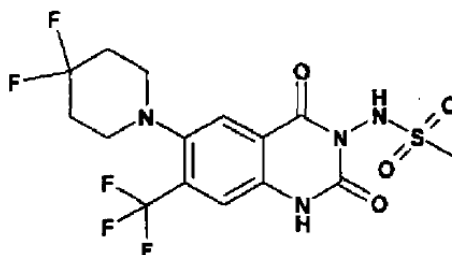
20 Polvo de color ligeramente amarillo, p. f. 198 - 203° C



25 **Ejemplo 76**

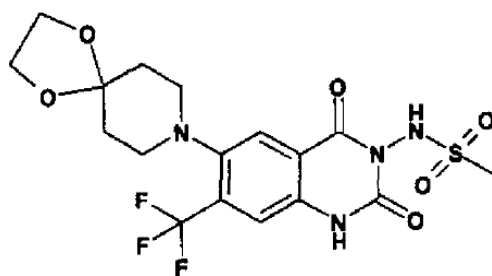
N-[6-(4,4-difluoro-piperidin-1-il) -2,4-dioxo-7-trifluorometil-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida:

Polvo de color amarillo, p. f. 249 - 261° C (descompuesto)

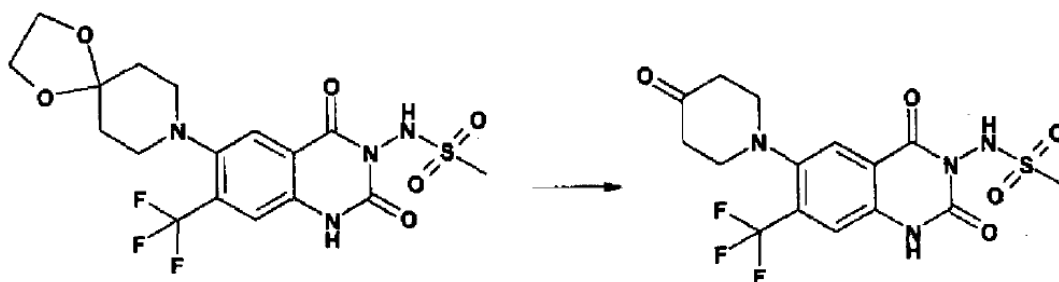


30 **Ejemplo 77**
N-[6(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida:

35 Polvo de color amarillo, p. f. 253 - 262° C

**Ejemplo 78**

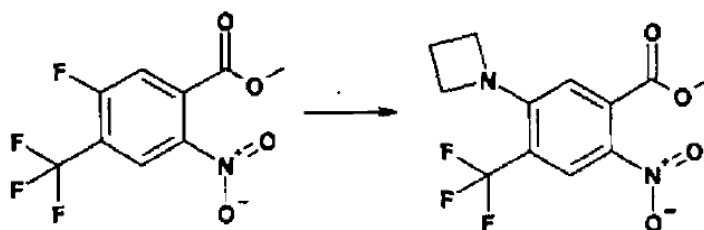
5 N-[2,4-dioxo-6-(4-oxo-piperidin-1-il)-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida:



10 Se tratan 500 mg de N-[6-(1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida con 3,4 ml de solución de HCl 6 M en 15 ml de dioxano durante 26 horas a temperatura ambiente. Después de la dilución con agua de la fase acuosa se extrae con acetato de etilo, se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra hasta sequedad dejando 490 mg de un polvo de color amarillo. A partir de este polvo se fraccionan 280 mg por cromatografía de presión media en una columna RP-18 (tamaño de partícula 20 μm) con acetonitrilo / agua en proporción 1:2. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra produciendo 180 mg de N-[2,4-dioxo-6-(4-oxo-piperidin-1-il)-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida como un polvo de color ligeramente amarillo, p. f. 238 - 242° C.

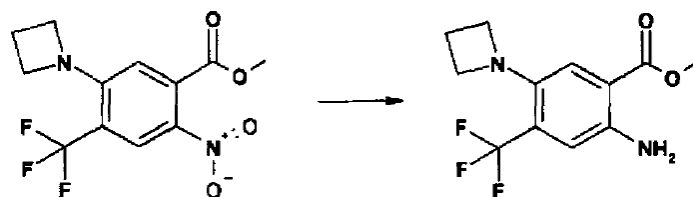
Ejemplo 79

20 N-(6-azetidín-1-il-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida:



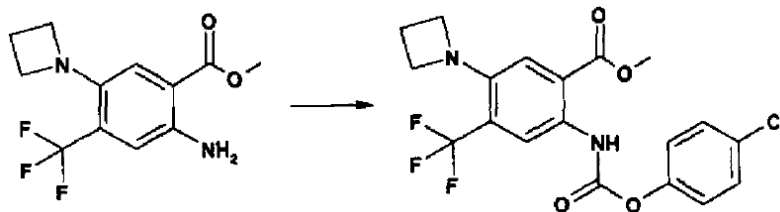
25 Una solución de 1,07 g (4,0 mmol) del éster metílico del ácido 5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico y 0,461 ml (6,8 mmol) de azetidina en 10 ml de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 90 minutos. Después de la evaporación del tetrahidrofurano, se distribuye el residuo entre agua y acetato de etilo, se separa la fase orgánica y se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra produciendo 1,19 g del éster metílico del ácido 5-azetidín-1-il-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico como un polvo de color amarillo, p. f. 127 - 136° C.

30



1,10 g del éster metílico del ácido 5-azetidín-1-il-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico en 12 ml de tetrahidrofurano se hidrogenan en presencia de 200 mg de paladio sobre carbono. Después de la filtración del catalizador se evapora la solución hasta sequedad, produciendo 0,99 g del éster metílico del ácido 2-amino-5-azetidín-1-il-4-trifluorometil-benzoico como un polvo de color amarillo, p. f. 80 - 86° C.

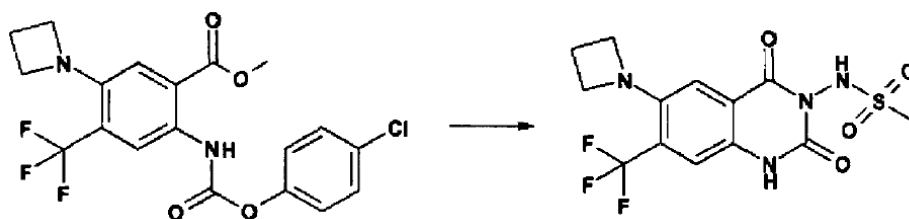
5



Una mezcla de 129 mg (0,470 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-5-azetidín-1-il-4-trifluorometil-benzoico, 0,082 ml (0,470 mmol) de etil-diisopropil-amina, 0,066 ml (0,470 mmol) de 4-cloroformilcloroformato y 4 ml de dioxano se agita durante 45 minutos y posteriormente se concentra hasta sequedad. El residuo se distribuye entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se separa y se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para dejar una masa viscosa que se somete a cromatografía de presión media sobre gel de sílice con acetato de etilo / ciclohexano en proporción 1:4. A partir de la primera fracción, después de evaporación, se obtienen 123 mg del éster metílico del ácido 5-azetidín-1-il-2-(4-cloro-fenoxicarbonilamino)-4-trifluorometil-benzoico en forma de una espuma de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆ + D₂O): 7,20 d, J = 10 Hz, 2H; 7,20 s, 1 H; 7,15 s, 1H; 6,75 d, J = 10 Hz, 2H; 3,85 s, 3H; 3,75 t, J = 7 Hz, 4H; 2,15 pent, J = 7 Hz, 2H.

10

15



Una solución de 115 mg (0,268 mmol) del éster metílico del ácido 5-azetidín-1-il-2-(4-cloro-fenoxicarbonilamino)-4-trifluorometil-benzoico, 30 mg (0,268 mmol) de metanosulfonil hidracida, 0,070 ml (0,402 mmol) de etil-diisopropil-amina y 3 ml de dioxano se agita durante 24 horas a 70° C. Después de evaporación hasta sequedad, el residuo se fracciona por cromatografía de presión media en una columna RP-18 (tamaño de partícula 20 μm) con acetonitrilo / agua en proporción 3:4. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra dejando un polvo amorfo que se cristaliza en acetonitrilo / agua para producir 47 mg de N-(6-azetidín-1-il-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida como un polvo de color amarillo, p. f. 266 - 283° C.

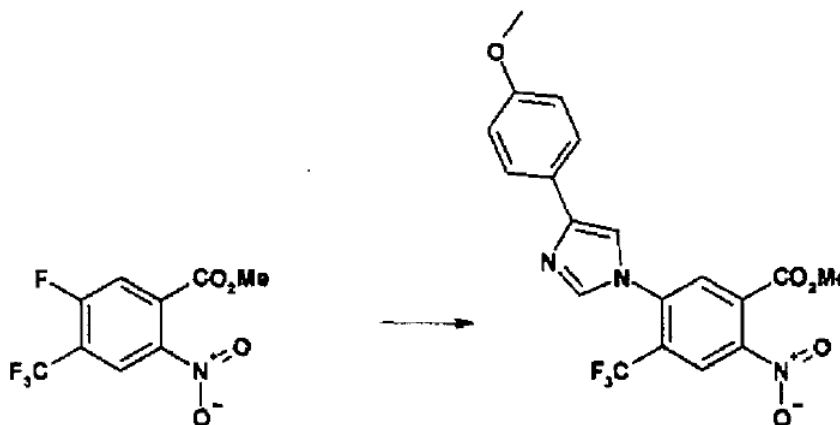
20

25

Ejemplo 84

30

N-[6-[4-(4-metoxi-fenil)-imidazol-1-il] -2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] -metanosulfonamida:

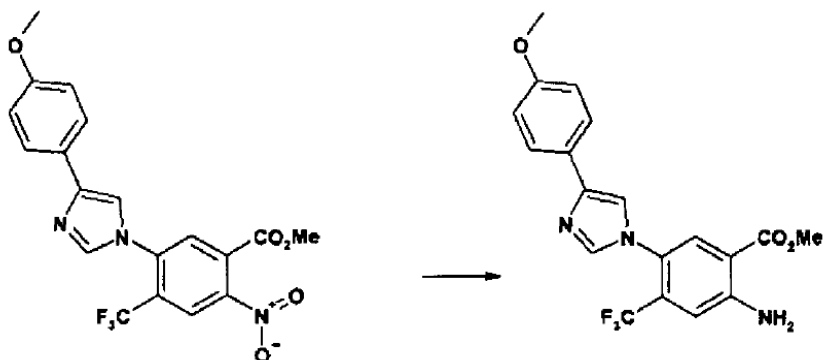


Una mezcla de 1,200 g (4,49 mmol) del éster metílico del ácido 5-fluor-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico y 0,861 g (4,94 mmol) de 4-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol en 15 ml de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 5 horas.

35

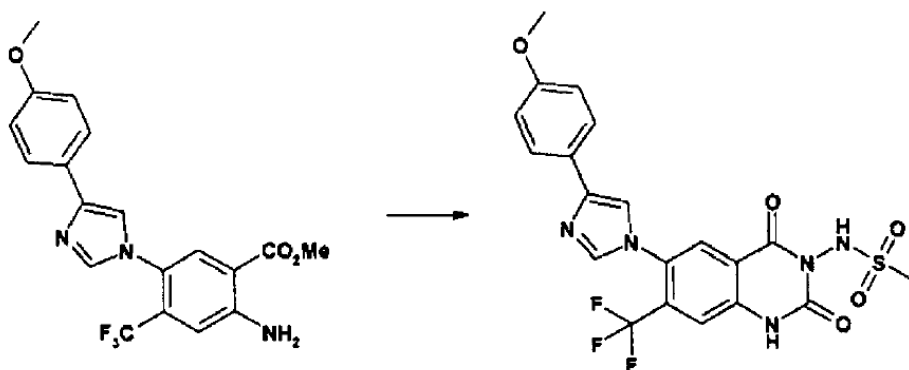
Después de enfriar, la mezcla de reacción se distribuye entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se separa y se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (tamaño de partícula 20 μm) con acetato de etilo / hexano en proporción 2:3, obteniéndose 1,511 g del éster metílico del ácido 5 - [4 - (4 - metoxi-fenil)-imidazol-1-il] -2-nitro-4-trifluorometil-benzoico como un polvo de color amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 3,80 s, 3H; 3,95 s, 3H; 7,00 d, J = 10,4 Hz, 2H; 7,78 d, J = 10,4 Hz, 2H; 7,95 s, 1H; 8,00 s, 1H; 8,28 s, 1H; 8,72 s, 1H.

5



10 Se hidrogenan 1,470 g del éster metílico del ácido 5-[4-(4-metoxi-fenil)-imidazol-1-il]-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico en 25 ml de tetrahidrofurano en presencia de 200 mg de paladio sobre carbono. Después de la filtración del catalizador, la solución se evapora hasta sequedad y se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (tamaño de partícula de 40 - 63 μm) con diclorometano / metanol en proporción 98:2, produciendo 1,270 g del éster metílico del ácido 2-amino-5-[4 - (4-metoxi-fenil) - imidazol-1-il]-4-trifluorometil-benzoico como un sólido de color beige. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 3,80 s, 3H; 3,95 s, 3H; 6,95 d, J = 10,4 Hz, 2H; 7,30 s, 2H; 7,40 s, 1H; 7,70 s, 1H; 7,75 s, 1H; 7,78 d, J = 10,4 Hz, 2H; 7,80 s, 1H.

15



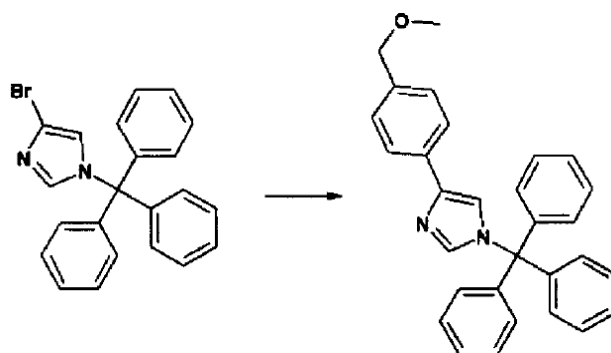
20 Una mezcla de 0,923 g (2,31 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-5-[4 - (4-metoxi-fenil)-imidazol-1-il] -4 - trifluorometil-benzoico y 0,976 ml (6,93 mmol) de trietilamina se trata con 1,04 g (3,47 mmol) de trifosgeno y se agita a temperatura ambiente durante 90 min. Se añade una solución de 0,520 g (4,62 mmol) de metanosulfonil hidracida en 20 ml de dioxano y se continúa la agitación a 80° C. Después de 2 y 3 horas, se añaden dos porciones adicionales de 400 mg y 200 mg, respectivamente, de metanosulfonil hidracida en dioxano. Después de 4 horas, se concentra la mezcla de reacción, se diluye con una mezcla de 80 ml de dioxano / agua en proporción 1:1 y se trata con 4,5 ml de una solución de NaOH 1 M a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 5,5 con ácido acético, se concentra la mezcla y se recoge el residuo en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (tamaño de partícula de 40 - 63 μm) con diclorometano / metanol en proporción 95:5, y el producto obtenido se recrystaliza a partir de metanol / diclorometano y de metanol / diclorometano / éter diisopropílico, obteniéndose 0,725 g de N-{6 - [4 - (4-metoxi-fenil)-imidazol-1-il] -2,4-dioxo-7-trifluorometil-1, 4 - dihidro-2H-quinazolin-3-il}-metanosulfonamida como un polvo de color blanco, p. f. = 293 a 294° C.

25

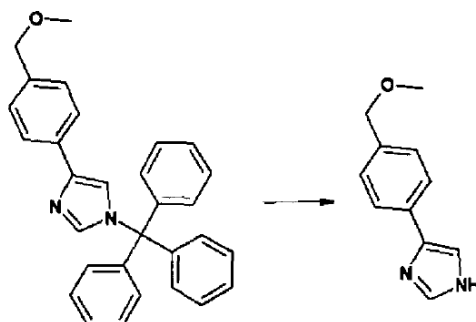
30

35 Ejemplo 85

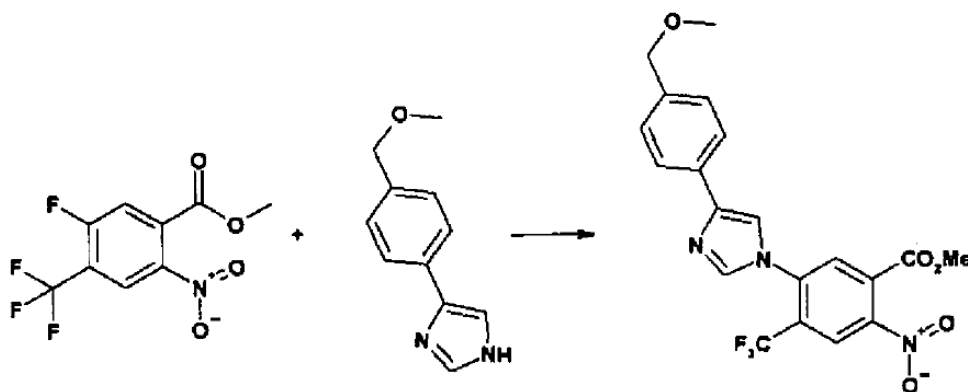
N- {6 - [4 - (4 - metoximetil -fenil) -imidazol -1-il] -2, 4- dioxo -7- trifluorometil -1,4- dihidro- 2H -quinazolin -3-il} -metano-sulfonamida:



5 A una suspensión de 3,00 g (7,71 mmol) de 4-bromo-1-tritil-1H-imidazol en 30 ml de dioxano 1,58 g (9,23 mmol) de ácido 4-metoximetil borónico, se le añaden 3,47 g (10,5 mmol) de carbonato de cesio y 0,121 g (0,131 mmol) de tris-(dibencilidenacetona)dipaladio, seguido de 0,315 ml (0,308 ml) de una solución de 5 g de tri-*t*-butilfosfina en 25 ml de dioxano. La mezcla se calienta a 80° C y se agita durante 6,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluye con diclorometano y se filtra, se lava la torta del filtro con acetato de etilo y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (tamaño de partícula 40 - 63 μm) con hexano / acetato de etilo en proporción 7:3, produciendo 2,805 g de 4 - (4-metoximetil-fenil)-1-tritil-1 H-imidazol, $R_t = 4,659$ min por HPLC en una columna Nucleosil C18HD con acetonitrilo + TFA al 0,05% / agua + TFA al 0,05%, 20/80 hasta 100/0 durante 6 min, 1,0 ml / min de flujo de disolvente. MS (API-ES, pos barrido.): e / m = 431 (M +1).



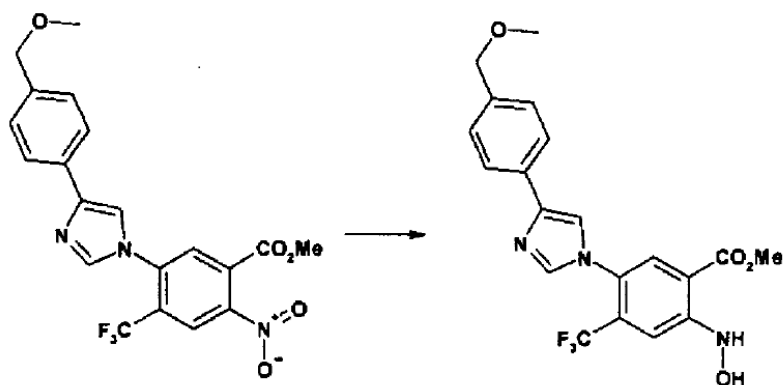
15 Una mezcla de 2,800 g de 4 - (4-metoximetil-fenil)-1-tritil-1H-imidazol en 50 ml de TFA se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra, se recoge en acetato de etilo y se lava la fase orgánica con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente produce un residuo que se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (tamaño de partícula 40 - 63 μm) con diclorometano / metanol en proporción 93:7, produciendo 1,169 g de 4 - (4-metoximetil-fenil) -1 H -imidazol en forma de un polvo de color beige. $R_t = 2,906$ min por HPLC en una columna Nucleosil C18HD con acetonitrilo + TFA al 0,05% / agua + TFA al 0,05%, 20/80 hasta 100/0 durante 6 min, 1,0 ml / min de flujo de disolvente. MS (API-ES, pos barrido.): e / m = 189 (M +1).



25 Una mezcla de 1,00 g (3,74 mmol) del éter metílico del ácido 5-fluor-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico y 0,775 g (4,12 mmol) de 4 - (4-metoximetil-fenil) -1 H- imidazol en 10 ml de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se distribuye entre acetato de etilo y agua, se separa la fase orgánica y se

lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (tamaño de partícula 40 - 63 μm) con acetato de etilo / hexano en proporción 2:3, obteniéndose 1,55 g del éter metílico del ácido 5-[4-(4-metoximetil-fenil)-imidazol-1-il]-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico como un polvo de color amarillo, p. f. = 135 - 137° C. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 3,30 s, 3H; 3,95 s, 3H; 4,42 s, 3H; 7,35 d, J = 10,4 Hz, 2H; 7,82 d, J = 10,4 Hz, 2H; 8,02 s, 1H; 8,05 s, 1 H; 8,30 s, 1H; 8,72 s, 1H.

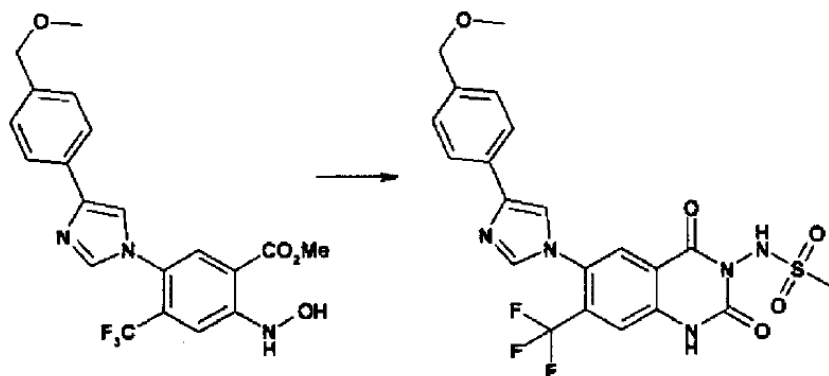
5



Se hidrogena 1,00 g del éter metílico del ácido 5 - [4 - (4-metoximetil-fenil)-imidazol-1-il]-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico en 20 ml de tetrahidrofurano en presencia de 200 mg de platino sobre carbono. Después de la filtración del catalizador se evapora la solución hasta sequedad, produciendo 0,661 g del éter metílico del ácido 2-hidroxiamino-5-[4-(4-metoximetil-fenil)-imidazol-1-il]-4-trifluorometil-benzoico como un sólido de color amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 3,30 s, 3H; 3,82 s, 3H; 4,40 s, 2H; 7,35 d, J = 10,4 Hz, 2H; 7,62 s, 1H; 7,80 d, J = 10,4 Hz, 2H; 7,85 a 7,90 m, 3H. MS (API-ES, pos. barrido): e / m = 422 (M + 1).

10

15



Una mezcla de 0,519 g (1,23 mmol) del éter metílico del ácido 2-hidroxiamino-5-[4 - (4-metoximetil-fenil) - imidazol-1-il]-4-trifluorometil-benzoico y 0,530 ml (3,76 mmol) de trietilamina se trata con 0,564 g (1,88 mmol) de trifosgeno y se agita a temperatura ambiente durante 105 min. Se añade una solución de 0,282 g (2,51 mmol) de metanosulfonil hidracida en 20 ml de dioxano y se continua la agitación a 80° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 25 ml de agua y se trata con 2,5 ml de una solución de NaOH 1 M durante 30 min. Después de la acidificación con ácido acético 1 M a pH 5,5, la mezcla se concentra, se recoge el residuo en acetato de etilo y se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , y se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (tamaño de partícula 40 - 63 μm) con diclorometano / metanol en proporción 95:5 produciendo 0,196 g de N-[6-[4-(4-metoximetil-fenil)-imidazol-1-il]-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida en forma de un polvo de color beige, p. f. 252 - 257° C.

20

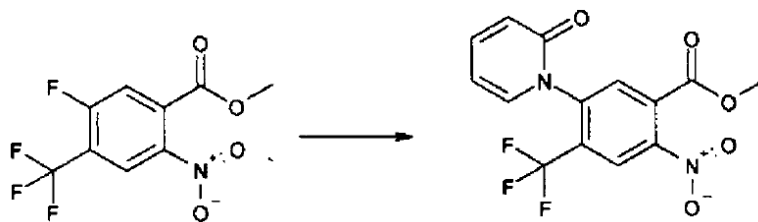
25

30 Ejemplo 86

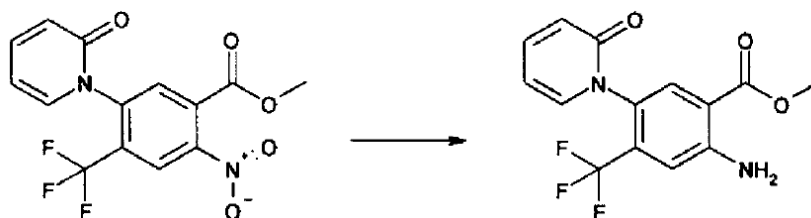
N-[2,4-dioxo-6-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida:

Los análisis de HPLC se realizan usando un sistema que comprende bombas Gilson 331 acopladas a un detector UV / VIS 152 de Gilson y un espectrómetro Finnigan AQA (ESI), una válvula de inyección con bucle de 50 μL y una columna C18 de 3,5 μm de 4,6 x 50 mm XTerra de Waters que opera con un gradiente de 5% a 90% de acetonitrilo que contiene TFA al 0,05%. Los tiempos de retención (R_t) se registran para todos los nuevos compuestos.

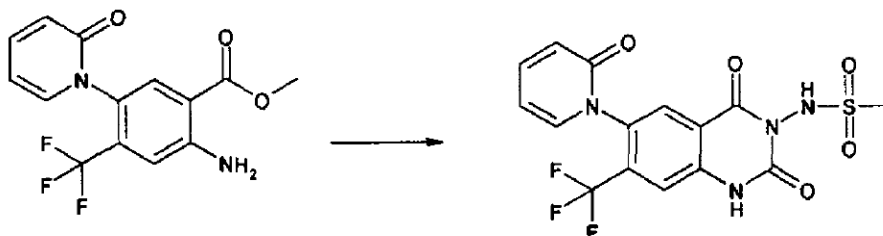
35



5 A una suspensión de NaH (315 mg, 1,4 equivalentes) en 50 ml de tetrahidrofurano, se le añade gota a gota una solución de 2-hidroxipiridina (801 mg, 1,5 equivalentes) en 5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min antes de la adición del éster metílico del ácido 5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometilbenzoico (1,5 g, 5,61 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se remueve a vacío y el aceite crudo se solubiliza en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaHCO₃, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío para producir un aceite crudo de color amarillo. El producto crudo se purifica por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo / hexano (0:100 a 100:0)) para obtener el éster metílico del ácido 2-nitro-5-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-4-trifluorometilbenzoico como un sólido de color amarillo (1,3 g, 68% de rendimiento) (ES-MS: m/z 328 [M + H + CH₃CN]⁺, R_t 4,67 min.).



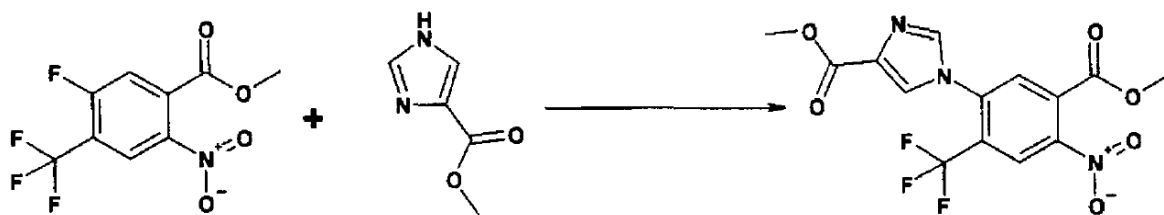
15 El éster metílico del ácido 2-nitro-5-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-4-trifluorometilbenzoico (1,3 g, 3,8 mmol) se hidrogena sobre níquel Raney (400 mg) bajo 3 bar de H₂ durante 6 horas. La mezcla se filtra luego a través de una almohadilla de Celite y se lava con metanol y dioxano. El disolvente se remueve al vacío para producir después del secado al alto vacío el éster metílico del ácido 2-amino-5-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-4-trifluorometilbenzoico como un sólido de color blanco (1,2 g, 100 %) (ES-MS: m/z 313 [M + H]⁺, R_t 4,45 min).



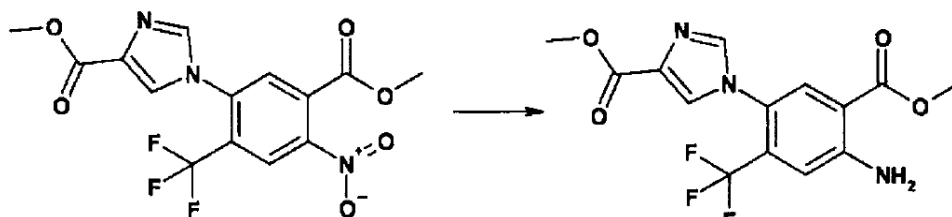
25 A una solución del éster metílico del ácido 2-amino-5-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-4-trifluorometilbenzoico (500 mg, 1,6 mmol) en 20 ml de dioxano, se le añade 4-clorofenil cloroformato (0,273 ml, 1,25 equivalentes). La mezcla resultante se agita a 100° C durante 1 hora. El disolvente se remueve al vacío. El aceite crudo se disuelve en 20 ml de dioxano y se añaden etil-diisopropil-amina (0,550 ml, 2 equivalentes) y metanosulfonil hidracida (177 mg, 1 equivalentes). La mezcla resultante se agita a 100° C durante 2 horas. El disolvente se remueve al vacío hasta sequedad y el crudo resultante se solubiliza en 10 ml de diclorometano y se deja la solución a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado resultante se filtra, se lava con diclorometano y se seca a alto vacío para producir N-[2,4-dioxo-6-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-7-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida como un sólido de color blanco (100 mg, rendimiento del 15%) (ES-MS: m/z 458,3 [M + H + CH₃CN]⁺, R_t 3,73 min.). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,02 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 - 7,50 (m, 2H), 6,46 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,31 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 3,15 (s, 3H).

35 Ejemplo 88

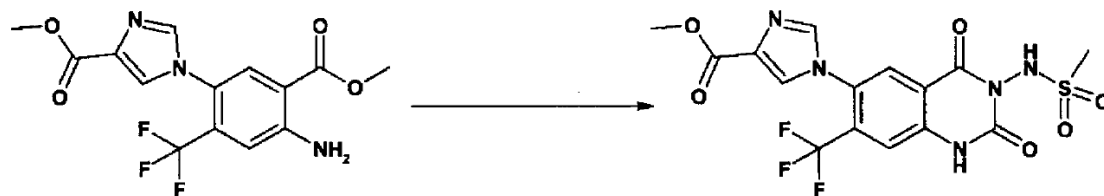
Éster metílico del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico:



- 5 Una solución del éster metílico del ácido 5-fluor-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico (1 g, 3,74 mmol) y éster metílico del ácido 1H-imidazol-4-carboxílico (0,53 g, 4,12 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de DMSO se calienta a reflujo durante 90 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evapora. El residuo se cristaliza a partir de diclorometano y hexano para producir 1,12 g (3 mmol, 80%) del éster metílico del ácido 1-(5-metoxicarbonil-4-nitro-2-trifluorometil-fenil) -1 H-imidazol-4-carboxílico, p. f. 136 a 138° C, ES-MS: m/z 374 [M + H]⁺.



- 10 Una solución de 1,1 g (2,95 mmoles) del éster metílico del ácido 1 - (5-metoxicarbonil-4-nitro-2-trifluorometil-fenil) - 1 H-imidazol-4-carboxílico en 400 ml de metanol se trata con 163 mg de paladio al 10% sobre carbón y se hidrogena a temperatura ambiente bajo una presión de 5 bar durante 18 horas. Después de la filtración del catalizador y la evaporación del disolvente, se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice usando diclorometano y cantidades crecientes de hasta 15% de metanol. La recristalización del residuo a partir de diclorometano y hexano produce 932 mg (2,715 mmol, 92%) del éster metílico del ácido 1 - (4-amino-5-metoxicarbonil-2-trifluorometil-fenil) -1 H-imidazol-4-carboxílico, p. f. 206 - 208° C, ES-MS: m / z 344 [M + H]⁺.



- 20 Una solución del éster metílico del ácido 1-(4-amino-5-metoxicarbonil-2-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (932 mg, 2,715 mmol) en dioxano (500 ml) se trata con trifosgeno (814 mg, 2,715 mmol) y se agita la mezcla a 80° C durante 3 horas. Se añade metanosulfonil hidracida (302 mg, 2,715 mmol) y se continúa la agitación durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente y de concentrar hasta un volumen de 50 ml, se añaden 3,0 ml de una solución de hidróxido de sodio 1 M y se agita la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentra al vacío y se sometió el residuo a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano y metanol para producir después de la recristalización a partir de diclorometano / hexano 1,035 g (2,31 mmol, 85%) del éster metílico del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-yl) -1 H-imidazol-4-carboxílico, p. f. 287 - 288° C, ES-MS: m/z 448 [M + H]⁺.

30 Ejemplo 89

Ácido 1-(3.Metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico:

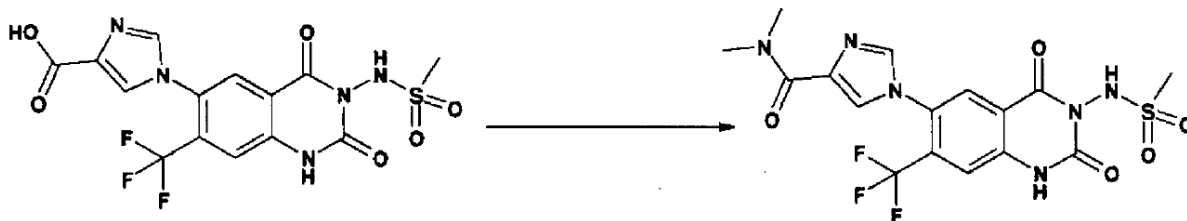


- 35 A una solución del éster metílico del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico (150 mg, 0,335 mmol) en 10 ml de dimetilformamida se le añaden 1,7 ml

de solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se agita a temperatura ambiente durante una hora y a 50° C durante dos horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evapora el disolvente al vacío, se recoge el residuo en agua, se acidifica con 5 ml de ácido clorhídrico 1 M y se extrae tres veces con 15 ml cada vez de diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora para producir 126 mg (0,29 mmol, 87%) del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico, ES-MS: m / z 434 [M + H]⁺.

Ejemplo 90

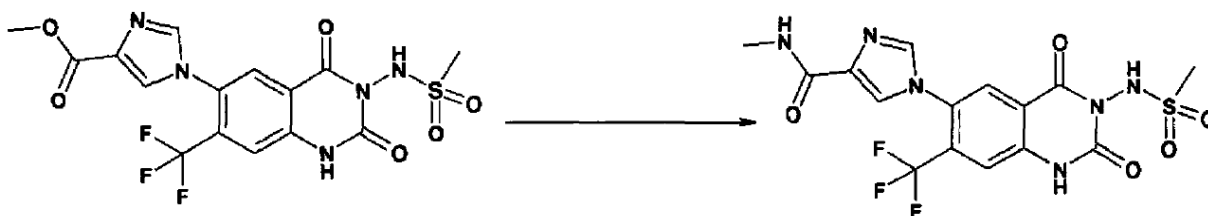
10 Dimetilamida del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico:



15 Una solución del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico (120 mg, 0,277 mmol) en 10 ml de dimetilformamida se trata con clorhidrato de clorhidrato de dimetilamina (46 mg, 0,554 mmol), clorhidrato de N-3-dimetilaminopropil-N'-etil-carbodiimida (60 mg, 0,305 mmol), N-hidroxibenzotriazol (11 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol). La solución se calienta a 100° C durante 1 hora, se enfría a temperatura ambiente, se evapora al vacío y se somete el residuo a cromatografía sobre gel de sílice para producir 22 mg (0,048 mmoles, 17%) de la dimetilamina del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico, p. f. 284 - 286° C, ES-MS: m / z 461 [M + H]⁺.

Ejemplo 91

25 Metilamida del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico:



30 Una solución del éster metílico del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico (800 mg, mmol 1,79) y N-metilformamida (0,357 ml, 6 mmol) en 5 ml de dimetilformamida, se calienta a 120° C y se añade metilato de sodio (100 mg, 1,79 mmol) con agitación. Después de dos horas a 120° C se añaden otros 100 mg de metilato de sodio y se continua la agitación a 120° C durante dos horas más. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evapora la solución al vacío y se somete el residuo a cromatografía para producir 560 mg (1,25 mmol, 70%) de metilamida del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico, p. f. 292 - 295° C, ES-MS: m / z 447 [M + H]⁺.

Ejemplo 92

40 Amida del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico:



Una solución del éster metílico del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il) -1 H-imidazol-4-carboxílico (50 mg, 0,112 mmol) y formamida (0,15 ml, 0,374 mmol) en 5 ml de dimetilformamida, se calienta a 120° C y se añade metilato de sodio (6 mg, 0,112 mmol) con agitación. Después de dos horas a 120° C, la solución se enfría a temperatura ambiente, se evapora al vacío y se somete el residuo a cromatografía para producir 30 mg (0,069 mmol, 62%) de amida del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)-1 H-imidazol-4-carboxílico, ES-MS: m / z 433 [M + H]⁺.

10 Ejemplo 93

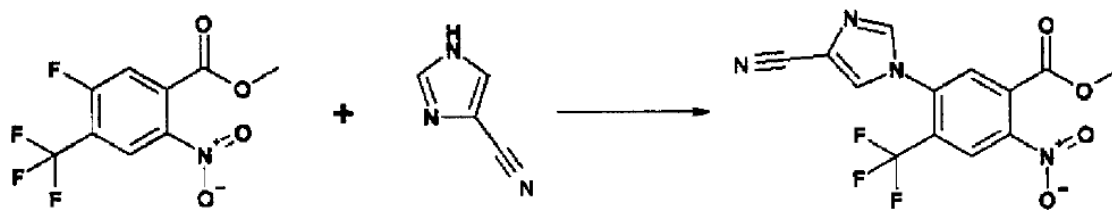
N-[6 - (4-Hydroxymethyl-imidazol-1-il) -2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida:



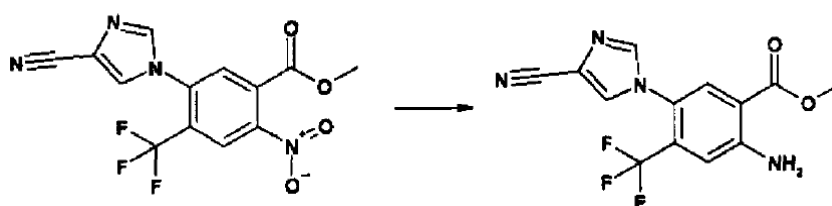
Una solución del éster metílico del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il) -1 H-imidazol-4-carboxílico (300 mg, 0,67 mmol) en 5 ml de una mezcla en proporción 1:1 de dioxano y agua se trata con borohidruro de sodio (40 mg, 1 mmol) y se agita durante la noche. Después de evaporación al vacío se purifica el residuo por HPLC preparativa para producir 20 mg (0,048 mmol, 7%) de N-[6(4-hidroximetilimidazol-1-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida, p. f. 225 - 230° C, ES-MS: m / z 420 [M + H]⁺.

Ejemplo 94

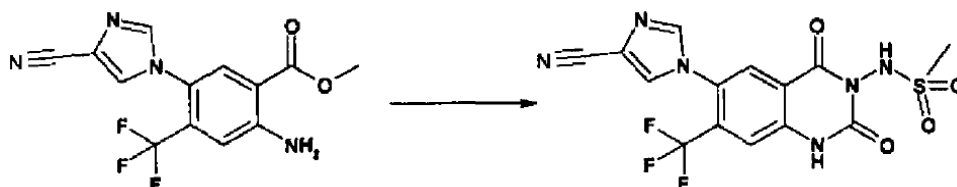
N-[6(4-Cianoimidazol-1-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida:



Una solución del éster metílico del ácido 5-fluor-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico (3,2 g, 11,98 mmol), 1-H imidazol-4-carbonitrilo (2,017g, 14,37 mmol) y etil-diisopropil-amina (8,4 ml, 47,9 mmol) en 10 ml de dioxano se calienta a reflujo durante 24 horas. Se deja enfriar la solución a temperatura ambiente y se evapora. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice utilizando gradientes de diclorometano y metanol para producir 0,36 g (1,05 mmol, 8,8%) del éster metílico del ácido 5-(4-cianoimidazol-1-il)-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico, ES-MS: m / z 341 [M + H]⁺.



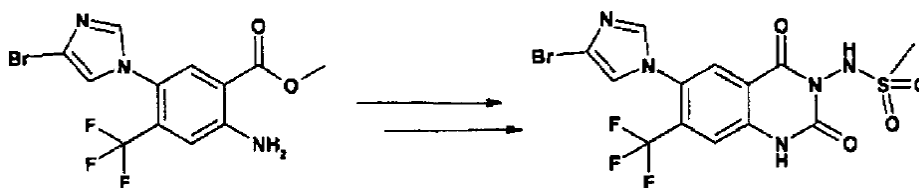
Una solución de 350 mg (1,03 mmoles) del éster metílico del ácido 5 - (4-ciano-imidazol-1-il)-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico en 100 ml de metanol se trata con 22 mg de paladio al 10% sobre carbón y se hidrogena a temperatura ambiente bajo una presión de 1 bar durante 16 horas. Después de la filtración del catalizador y la evaporación del disolvente, el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice usando diclorometano y cantidades crecientes de hasta 15% de metanol para producir 35 mg (0,113 mmol, 11%) de un éster metílico del ácido 2-amino-5-(4 -ciano-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-benzoico amorfo, ES-MS: m/z 311 $[M + H]^+$.



- 10 Una solución del éster metílico del ácido 2-amino-5-(4-ciano-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-benzoico (35 mg, 0,113 mmol) en dioxano (25 ml) se trata con etil-diisopropil-amina (0,5 ml, 2,86 mmol) y con trifosgeno (34 mg, 0,113 mmol) y la mezcla se agita a 80° C durante 1 hora. Se añade metanosulfonil hidrácida (13 mg, 0,113 mmol) y la agitación se continúa durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentra al vacío y se somete el residuo a cromatografía sobre gel de sílice para producir 20 mg (0,048 mmol, 42%) de N-[6 - (4-ciano-imidazol-1-il) -2,4 -dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida, p. f. 143 - 145° C, ES-MS: m/z 415 $[M + H]^+$.

Ejemplo 95

- 20 N-[6-(4-bromo-imidazol-1-il) -2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida:



- 25 De una manera similar como en el ejemplo anterior, una solución del éster metílico del ácido 5-fluor-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico (1 g, 3,73 mmol), 4-bromo-imidazol (0,68 g, 4,5 mmol) y N-etil-diisopropil-amina (2,62 ml, 14,9 mmol) en 10 ml de dioxano, se calienta a reflujo durante 16 horas. Después de un procedimiento similar de elaboración se obtienen 1,4 g (3,55 mmol, 95%) del éster metílico del ácido 5-(4-bromo-imidazol-1-il)-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico, p. f. 90° C, ES-MS: m/z 395 $[M + H]^+$.

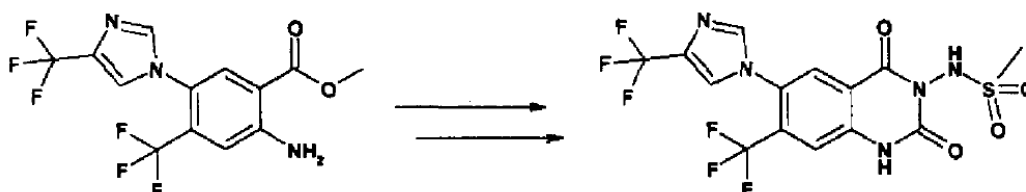
- 30 De manera similar, se hidrogena una solución del éster metílico del ácido 5-(4-bromo-imidazol-1-il)-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico (300 mg, 0,8 mmol) en 50 ml de metanol sobre 43 mg de paladio al 10% sobre carbón vegetal para obtener después del procedimiento habitual de elaboración 160 mg (0,466 mmol, 58%) del éster metílico del ácido 2-amino-5-(4-bromo-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-benzoico, p. f. 163 - 165° C, ES-MS: m/z 365 $[M + H]^+$.

- 35 De una manera similar, se trata una solución del éster metílico del ácido 2-amino-5-(4-bromo-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-benzoico (160 mg, 0,439 mmol) y etil-diisopropil-amina (0,52 ml, 3 mmol) en 100 ml de dioxano primero con trifosgeno (132 mg, 0,439 mmol) y posteriormente con metanosulfonil hidrácida (49 mg, 0,439 mmol) para producir después de la elaboración usual 95 mg (0,2 mmol, 46%) de N-[6-(4-bromo-imidazol-1-il) -2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida, p. f. 229 - 233° C, ES-MS: m/z 469 $[M + H]^+$.

40

Ejemplo 96

N-[6-(4-Trifluorometil-imidazol-1-il) -2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida:



45

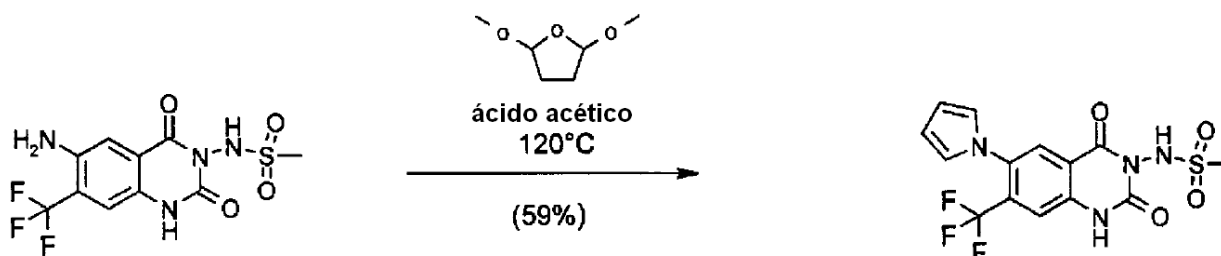
De manera similar, una solución del éster metílico del ácido 5-fluor-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico (1,5 g, 5,62 mmol), 4-trifluorometil-imidazol (0,945, 6,74 mmol) y etil-diisopropil amina (3,94 ml, 22,5 mmol) en 10 ml de dioxano, se calienta a reflujo durante 48 horas. Después de un procedimiento similar de elaboración, se obtienen 1,4 g (3,65 mmol, 65%) del éster metílico del ácido 5 - (4-trifluorometil-imidazol-1-il)-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico, ES-MS: m / z 384 [M + H]⁺.

De manera similar, se hidrogena una solución del éster metílico del ácido 5 - (4-trifluorometil-imidazol-1-il)-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico (1,0 g, 2,6 mmol) en 100 ml de metanol sobre 55 mg de paladio al 10% sobre carbón para obtener después del procedimiento usual de elaboración 840 mg (2,38 mmol, 91%) del éster metílico del ácido 2-amino-5-(4-trifluorometil-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-benzoico amorfo, ES-MS: m / z 354 [M + H]⁺.

De manera similar, se trata una solución del éster metílico del ácido 2-amino-5-(4-trifluorometil-imidazol-1-il)-4-trifluorometil-benzoico (840 mg, 2,38 mmol) y etil-diisopropil-amina (4 ml, mmol) en 100 ml de dioxano primero con trifosgeno (706 mg, 2,38 mmol) y posteriormente con metanosulfonil hidracida (262 mg, 2,38 mmol) para producir, después de la elaboración usual 470 mg (1,03 mmol, 43%) de N-[6-(4-trifluorometil-imidazol-1-il) -2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida, p. f. 144 - 147° C, ES-MS: m / z 458 [M + H]⁺.

Ejemplo 97

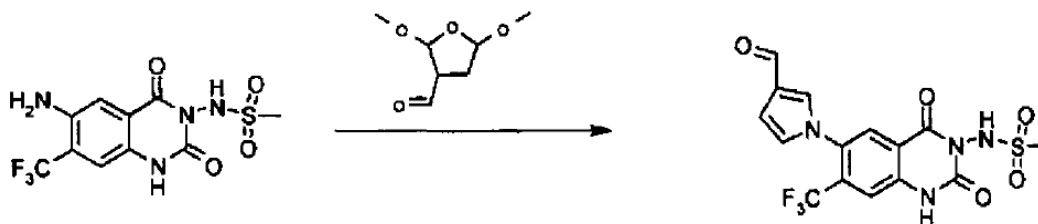
N-(2,4-dioxo-6-pirrol-1-il-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida:



La solución de 80 mg (0,236 mmol) de N-(6-amino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida y 0,092 (0,709 mmol) de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano en 1,5 ml de ácido acético se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente en el evaporador rotatorio se purifica el residuo por cromatografía en fase inversa (C18) con un gradiente de acetonitrilo - agua y el producto se liofiliza para producir 54 mg (59%) de N-(2,4-dioxo-6-pirrol-1-il-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida como un sólido de color marrón. MS (ES⁺): m / e = 389 (M + H⁺).

Ejemplo 98

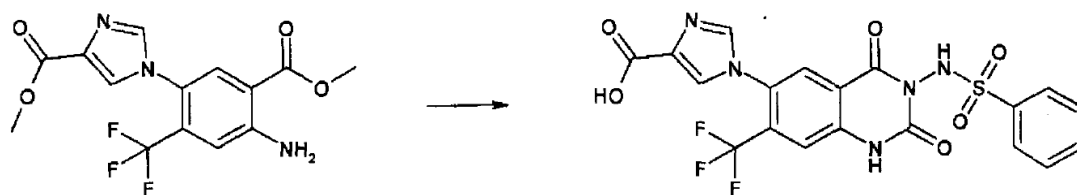
N-[6-(3-formil-pirrol-1-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida:



A una solución de 100 mg (0,296 mmol) de N-(6-amino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida en 2 ml ácido acético se le añade una solución de 2,5 - dimetoxi-tetrahidrofurano-3-carbaldehído en 1 ml de ácido acético y la mezcla se somete a reflujo durante 3 horas. El disolvente se remueve por evaporación en un evaporador rotatorio y el aceite de color pardo se purifica por cromatografía en fase inversa (C18) con un gradiente de acetonitrilo - agua para producir 80 mg (65%) de N-[6-(3-formil-pirrol-1-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida como un sólido de color negro. MS (ES⁺): m / e = 417 (M + H⁺).

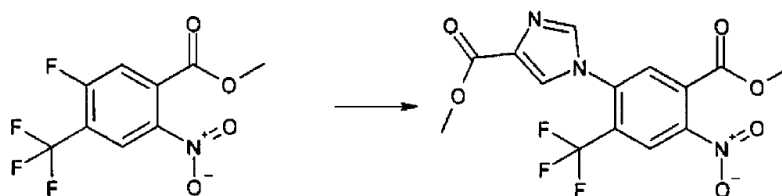
Ejemplo 100

Ácido 1-(3-bencenosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico:

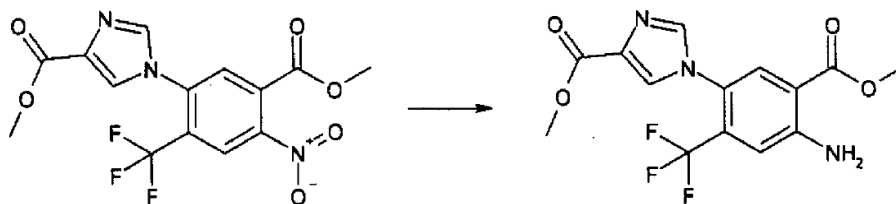


200 mg (0,58 mmol) del éster metílico del ácido 1 - (4-amino-5-metoxicarbonil-2-trifluorometil-fenil) -1 H-imidazol-4-carboxílico se suspenden en 3 ml de tetrahidrofurano y se añaden 209 mg (0,71 mmol) de trifosgeno. 10 minutos más tarde se añaden 0,112 ml de di-isopropil-etilamina a la suspensión. La solución clara se agita durante dos horas adicionales a temperatura ambiente y se evapora la mitad del disolvente. Posteriormente, se añade una solución de 121 mg de bencenosulfonil hidracida (0,705 mmol) en tetrahidrofurano seco a través de una jeringa. La suspensión resultante se agita durante 20 min a 60° C, después se trata con 2 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se agita durante 6 horas a temperatura ambiente para completar la saponificación del éster. Después de la evaporación de los disolventes se disuelve el residuo en acetato de etilo, se seca el disolvente de extracción, se filtra y se evapora para producir el ácido 1-3-bencenosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico. RMN ¹H: DMSO-d₆ (400 MHz, ppm): 8,15 (s, 1H, imidazol); 8,10 (1 H S1, imidazol); 7,99 (s, 1 H, aromático); 7,71 (s, 1H, aromático); LC-MS: 494 [M - H]⁻; LC / MSD 1100 Series de Agilent; método LC-MS: Columna: SunFireC18, 4,6 * 50 mm, 3,5 µm; MS negativo; agua / acetonitrilo en proporción 95:5 hasta 5:95 en 5 min, flujo: 1,5 ml / min.

El material de partida éster metílico del ácido 1 - (4-amino-5-metoxicarbonil-2-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico se prepara como sigue:



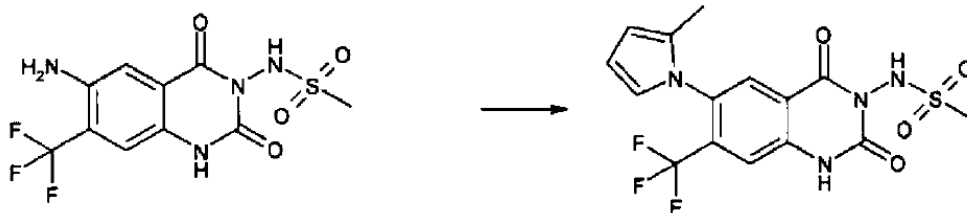
A una solución de 8,00 g (29,95 mmol) del éster metílico del ácido 5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-benzoico en 40 ml de tetrahidrofurano seco, se le añaden 5,40 g (42,00 mmol) del éster metílico del ácido 1H-imidazol-4-carboxílico. La mezcla de reacción se agita a 70° C durante 48 horas (después de 16 horas de adición de 0,3 equivalentes del éster metílico del ácido 1 H-imidazol-4-carboxílico). Posteriormente, se evapora el disolvente y se extrae el residuo de color marrón claro con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan, se evapora el disolvente para producir cristales de color púrpura claro. El producto crudo se purifica por cromatografía maestra ultrarrápida (gradiente de diclorometano / metanol 100 - 90/0 - 10) para producir el éster metílico del ácido 1 - (5-metoxicarbonil-4-nitro-2-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico. RMN ¹H; DMSO-d₆ (400 MHz, ppm): 8,71 (s, 1 H, aromático); 8,31 (s, 1H, aromático), 8,27 (s, 1 H, imidazol); 8,09 (s, 1H, imidazol); 3,92 (s, 3H, Ar-COOCH₃); 3,80 (s, 3H, COOCH₃); LC-MS: 374 [M + H]⁺; LC / MSD 1100 Series de Agilent; método de LC-MS: Columna: SunFireC18, 4,6 * 50 mm, 3,5 µm; MS positivo; agua / acetonitrilo en proporción 95:5 hasta 5:95 en 5 min, flujo: 1,5 ml / min.



Una solución de 4,4 g (11,79 mmol) del éster metílico del ácido 1 - (5-metoxicarbonil-4-nitro-2-trifluorometil-fenil) - 1 H-imidazol-4-carboxílico en 400 ml de metanol se trata con 400 mg de paladio al 10% sobre carbón y se hidrogena a temperatura ambiente bajo una presión de 60 psi durante 2 horas. Después de la filtración del catalizador a través de Hyflo y la evaporación del disolvente se obtiene el éster metílico del ácido 1-(4-amino-5-metoxicarbonil-2-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico puro en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H; DMSO-d₆ (400 MHz, ppm): 8,03 (s, 1H, aromático), 7,87 (s, 1H, aromático); 7,78 (s, 1H, imidazol); 7,35 (s, 1H, imidazol); 3,82 (s, 3H, Ar-COOCH₃); 3,77 (s, 3H, COOCH₃); LC-MS: 344 [M + H]⁺; LC / MSD 1100 Series de Agilent; método LC-MS: Columna : SunFireC18, 4,6 * 50 mm, 3,5 µm; MS positivo; agua / acetonitrilo en proporción 95:5 hasta 5:95 en 5 min, flujo: 1,5 ml / min.

Ejemplo 102

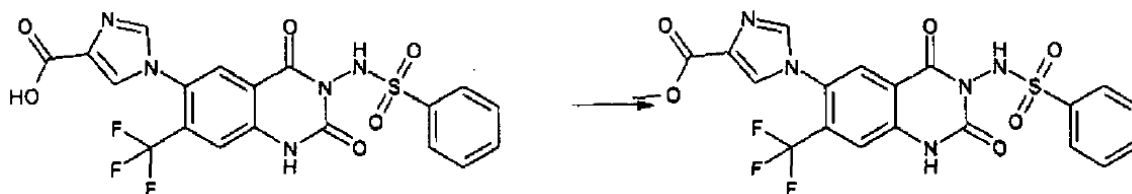
N-[6 - (2-metil-pirrol-1-il) -2,4-dioxo-7-trifluorometil-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] - metanosulfonamida:



5
 A una solución de 200 mg (0,59 mmol) de N-(6-amino-2 ,4-dioxo-7-trifluorometil-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida en 10 ml de ácido acético, se le añaden 87 mg (0,60 mmol) de 2-metil-2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano y se agita la mezcla de reacción a reflujo durante 5 horas. Posteriormente, se evapora el disolvente y se seca el residuo durante 1 día a 60° C y alto vacío para producir N-[6 - (2-metil-pirrol-1-il) -2,4-dioxo-7-trifluorometil -1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida. RMN ¹H; DMSO-d₆ (400 MHz, ppm): 7,69 (s, 1H, aromático), 7,54 (s, 1 H, aromático); 6,6 (s, 1 H, N-CH = CH en pirrol); 5,97 (t, 1H, CH = CH = CH en pirrol); 5,83 (m, 1H, CH = CH-C (CH₃)-N en pirrol); 3,05 (s, 3H, SO₂-CH₃); 1,82 (s, 3H, pirrol-1-CH₃). LC-MS: 403 [M + H]⁺; LC / MSD 1100 Series de Agilent; método LC-MS: Columna: SunFireC18, 4,6 * 50 mm, 3,5 μm; MS positivo; agua / acetonitrilo en proporción 95:5 hasta 5: 95 en 5 min, flujo: 1,5 ml / min.

Ejemplo 103

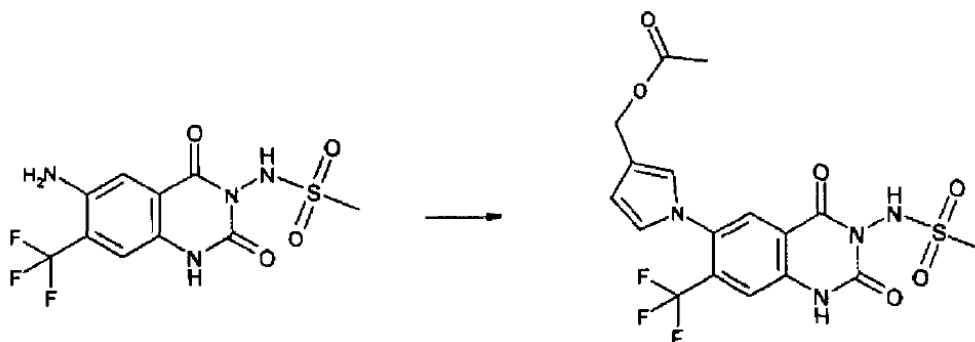
Éster metílico del ácido 1 - (3-bencenosulfonilamino-2 ,4-dioxo-7-trifluorometil-1 ,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico:



25
 Una solución de 20 mg (0,04 mmol) del ácido 1-(3-bencenosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il) -1 H- imidazol-4-carboxílico en 50 ml de una solución 6 M de ácido clorhídrico en metanol se agita a 70° C durante dos días. Cada medio día se añaden otros 50 ml de una solución 6 M de ácido clorhídrico en metanol. Posteriormente, se evaporan el disolvente y el ácido clorhídrico para producir el éster metílico del ácido 1 - (3-bencenosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico: RMN ¹H; DMSO-d₆ (400 MHz, ppm): 8,16 (s, 1H, imidazol); 8,10 (s, 1H, aromático), 7,98 (s, 1H, imidazol) ; 7,70 (s, 1H, aromático), 3,79 (s, 3H, COOCH₃). LC-MS: 510 [M + H]⁺; LC / MSD 1100 Series de Agilent, método LC-MS: Columna: SunFireC18, 4,6 * 50 mm, 3,5 μm; MS positivo; agua / acetonitrilo en proporción 95:5 hasta 5: 95 en 5 min, flujo: 1,5 ml / min.

Ejemplo 104

35 Éster del ácido 1 - (3-metanosulfonilamino-2 ,4-dioxo-7-trifluorometil-1 ,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il) -1 H-pirrol-3-ilmetil-acético:

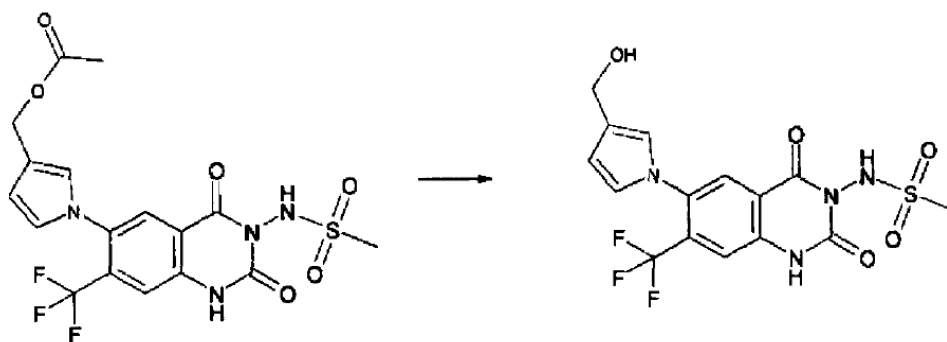


40 A una solución de 130 mg (0,39 mmol) de N-(6-amino-2 ,4-dioxo-7-trifluorometil-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-

metanosulfonamida en 5 ml de ácido acético se le añade una solución de 95 mg (0,39 mmol) de 2 - (2,5-dimetoxi-tetrahydro-furan-3-ilmetoxi)-tetrahydro-pirano (preparado de acuerdo con Frydman, Benjamin; Ojea, Maria I. 1,4 - Diaminobutanes from furans: a new synthetic approach to substituted putrescines. Tetrahedron Letters (1998), 39 (27), 4765 - 4768) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 3 horas. El disolvente se evapora a alto vacío durante la noche para producir el éster del ácido 1 - (3-metanosulfonilamino-2 ,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-il) -1H-pirrol- 3-ilmeti-acético. RMN ¹H; DMSO-d₆-(400 MHz, ppm): 7,85 (s, 1H, aromático), 7,62 (s, 1H, aromático), 7,03 (s, 1H, N-CH = C(CH₂) en pirrol); 6,91 (m, 1H, N-CH = CH en pirrol); 6,27 (m, 1H, CH = CH-C(CH₂)-N en pirrol); 4,96 (s, 2H, CH₂-OCOCH₃); 3,16 (s, 3H, SO₂-CH₃); 2,03 (s, 3H, CH₂-OCOCH₃); LC-MS: 459 [M-H]⁻; LC / MSD 1100 Series de Agilent, método LC-MS: Columna: SunFireC18, 4,6 * 50 mm , 3,5 μm; MS negativo; agua / acetonitrilo en proporción 95:5 hasta 5:95 en 5 min, flujo: 1,5 ml / min.

Ejemplo 105

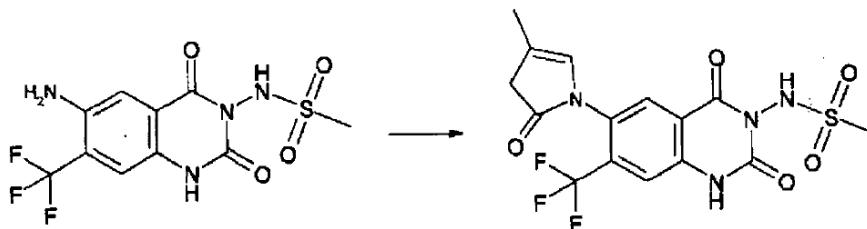
N-[6 - (3-hidroximetil-pirrol-1-il) -2,4-dioxo-7-trifluorometil-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida:



A una solución de 100 mg (0,22 mmol) del éster del ácido 1 - (3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-il)-1H-pirrol-3-ilmeti-acético en 0,5 ml de metanol se le añaden 36,4 mg (0,26 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla de reacción se agita a 55° C durante 8 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se agita durante otras 12 horas. Posteriormente se añade una solución amortiguadora de fosfato pH 7 para la neutralización a la mezcla de reacción y los disolventes se evaporan cuidadosamente (riesgo de degradación). El residuo crudo se purifica por medio de cromatografía preparativa en capa delgada (diclorometano / metanol, 8/2) para producir N-[6 - (3-hidroximetil-pirrol-1-il) -2,4-dioxo-7-trifluorometil-1 ,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida: RMN ¹H; DMSO-d₆ (400 MHz, ppm): 7,82 (s, 1 H, aromático); 7,64 (s, 1 H, aromático); 6,86 (m, 1H, N-CH = CH en pirrol); 6,84 (s, 1 H, N-CH = C (CH₂) en pirrol); 6,21 (m, 1H, CH = CH-C (CH₂)-N en pirrol); 4,37 (d, 2H, CH₂-OH); 3,16 (s, 3H, SO₂-CH₃); LC-MS: 417 [M-H]⁻; LC / MSD 1100 Series de Agilent, método LC-MS: Columna : SunFireC18, 4,6 * 50 mm, 3,5 μm; MS negativo; agua / acetonitrilo en proporción 95:5 hasta 5:95 en 5 min, flujo: 1,5 ml / min.

Ejemplo 106

N-[6-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-pirrol-1-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida:



A una solución de 60 mg (0,18 mmol) de N-(6-amino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida en 5 ml de ácido acético se le añaden 26 mg (0,18 mmol) de 2,5-dimetoxi-3-metil-tetrahydro-furano (preparado de acuerdo con: Markwell, Roger Edward; Hadley, Michael Stewart; Blaney, Frank Edward. Azabicycloalkane derivatives and medicaments containing them. Eur. Pat. Appl. (1983) EP 95262 A1). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 10 horas. Posteriormente, se evaporan los disolventes y se purifica el producto crudo por cromatografía maestra ultrarrápida (ciclohexano / acetato de etilo, desde 100/0 hasta 20/80) para producir N-[6-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-pirrol-1-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] metanosulfonamida. RMN ¹H; DMSO-d₆ (400 MHz, ppm): 8,06 (s, 1 H, aromático); 7,60 (s, 1H, aromático), 7,13 (m, 1H, N-CH = C (CH₃)); 4,24 (s, 2H, CO-CH₂-C(CH₃)); 3,16 (s, 3H, SO₂-CH₃); 1,84 (d, 3H, CH₃); LC-MS: 417 [M-H]⁻; LC / MSD Serie 1100 de Agilent, método LC-MS: Columna: SunFireC18, 4,6 * 50 mm, 3,5 μm; MS negativo; agua / acetonitrilo en proporción

95:5 hasta 5:95 en 5 min, flujo: 1,5 ml / min.

Ensayos Biológicos

5 Enlazamiento del receptor de AMPA

Esto se puede demostrar en ensayos estándar, por ejemplo, el ensayo de enlazamiento de [³H] CNQX (Honore et al. Biochem. Pharmacol. 1989, 38: 3207 - 3212). Este ensayo se realiza como sigue:

10 Membranas cerebrales: Los animales se decapitan, se remueve el cerebro y se homogeniza en 10 volúmenes de sacarosa al 10% enfriada con hielo con un homogeneizador de vidrio / teflón en las posiciones 5 durante 30 s. Se centrifugan las membranas a 1000 x g durante 10 min, y se centrifuga el sobrenadante a 20.000 x g durante 15 min. El sedimento resultante se resuspende en 10 volúmenes de agua fría con un homogeneizador de tejidos (Brinkman Polytron) en la posición 5 durante 15 segundos y se centrifuga la suspensión a 8000 x g durante 10 min. El sobrenadante que incluye la capa leucocitaria se centrifuga a 40.000 x g durante 20 min, el sedimento se resuspende en 5 volúmenes de agua y se congela la suspensión (20 - 30 min en hielo seco / metanol) y se descongela (baño de agua a 37° C) dos veces. La suspensión se centrifugó a 40.000 x g durante 20 min, se resuspende el sedimento en HEPES / KOH 50 mM, pH 7,5, y se centrifuga a 40.000 x g durante 10 min. El sedimento final se resuspende con un homogeneizador de vidrio / teflón en 5 volúmenes de amortiguador HEPES / KOH; se congelan alícuotas de 2 ml y se almacenan en nitrógeno líquido.

20 Tratamiento previo de las membranas: Las membranas se descongelan a 35° C y una vez lavadas con HEPES / KOH 50 mM se centrifuga a 39.000 x g durante 10 min. El sedimento final se resuspende con un homogeneizador de vidrio / teflón en el mismo amortiguador.

25 Ensayo de enlazamiento de radioligandos: Se lleva a cabo usando placas de microtitulación de 96 pocillos en un volumen de 0,3 ml de HEPES / KOH 50 mM, pH 7,2, 100 µg de proteína de membrana, [³H]-CNQX (NEN) 5 nM y el compuesto que va a ser analizado. La incubación se realiza a 4° C durante 40 min y se termina la reacción por medio de centrifugación (Sigma 4K10) a 3700 x g durante 30 min. El sedimento se lava una vez con amortiguador frío y luego se disuelve en 0,02 ml del solubilizador de tejido Soluene durante 20 min. Se añaden 200 µl del fluido de centelleo Microscint 20 (Packard) y se hace recuento de la radiactividad en un contador de centelleo Topcount de Packard con una eficiencia del 40 - 45%. El enlazamiento no específico se define por 10 µM de CNQX. Los ensayos se realizan por triplicado.

Ensayo funcional para la actividad del receptor de AMPA

35 Para la determinación de agonismo o antagonismo funcional en el receptor de AMPA, se pueden llevar a cabo experimentos en ovocitos de *Xenopus* como se ha descrito previamente en detalle (Urwyler et al., Mol. Pharmacol. 2001, 60, 963 - 971). En resumen, se realizan grabaciones con grapa de voltaje de dos electrodos a partir de ovocitos de *Xenopus laevis* que expresan receptores de AMPA GluR3. Los plásmidos para GluR3-(flop) de rata (Hollmann et al., Science 1991, 252, 851 - 853) se linealizan y se transcriben en ARNc protegido utilizando un kit de síntesis de ARN *in vitro* (Ambion, Texas) con la Polimerasa T7. Las soluciones patrón se mantienen en etanol al 70%. Antes de usarlo, se precipita y resuspende el ARNc en agua tratada con DEPC. Los ovocitos son inyectados con ARN que codifica al receptor de AMPA GluR3-(flop) de rata. Para las grabaciones, se colocan los ovocitos en una cámara de perfusión con flujo continuo por gravedad de solución de Ringer de rana. Para las grabaciones de los ovocitos que expresan receptores de rGluR3-(flop) se usa una solución de Ringer de rana que contiene Mg²⁺ (NaCl 81 mM, KCl 2,5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, NaHCO₃ 2,5 mM, HEPES 5 mM, pH 7,4). Los compuestos de ensayo se lavan con gravedad.

Modelo de convulsiones audiogénicas

50 Por ejemplo los compuestos de la invención tienen propiedades anticonvulsivas pronunciadas que se determinan *in vivo*, por ejemplo en ratones, por referencia a su marcada acción protectora con respecto a convulsiones provocadas por sonido, choque eléctrico o metrazol. Las convulsiones inducidas por sonido se suscitan en ratones DBA / 2 (Collins RL en: Experimental models of epilepsy, eds. Pupura, Penry Tower, Woodbury Walter, Raven Press, Nueva York, 1972). Para el ensayo, se colocan animales de 20 días de edad en una cámara de sonido atenuado. Tras un periodo de habituación 60 s, se estimulan los animales con ruido de banda limitada (14 - 20 kHz, 118 dB SPL) que dura máximamente 60 s. Los ratones DBA / 2 responden con una secuencia de carrera desbocada, convulsiones clónicas, convulsiones tónicas, y paro respiratorio al estímulo acústico. Para el análisis de los datos se mide la aparición, así como la duración de las diferentes fases de comportamiento. Se calculan los valores de ED50 para las diferentes fases de comportamiento. Los valores de ED50 después de aplicaciones sistémicas de fármacos (intraperitoneal, subcutánea, oral) oscilan entre 0,5 mg / kg y 100 mg / kg.

60 Además, los compuestos de la invención muestran efectos pronunciados en el bien establecido modelo de ratón de choque eléctrico o el modelo de ratón para convulsiones inducidas por metrazol de acuerdo con Schmutz et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1990, 342, 61 - 66. Los valores de ED50 oscilan entre 1 mg / kg y 200 mg / kg.

65 La actividad antiesquizofrénica de los compuestos de la invención se puede demostrar, por ejemplo, en el ensayo de

hiperlocomoción inducida por anfetaminas. El bloqueo de la hiperlocomoción inducida por anfetaminas es bien conocida como paradigma de cribado para la actividad antiesquizofrénica.

5 Además, los compuestos de fórmula (I) (también conocidos como antagonistas del receptor de AMPA) pueden ser combinados con otros ingredientes activos (una "preparación combinada").

10 La estructura de otros ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede ser tomada de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora aquí por referencia. Cualquier persona capacitada en la técnica está totalmente habilitada para identificar los ingredientes activos y, con base en estas referencias, igualmente habilitados para fabricar y analizar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

15 El término "una preparación combinada", como se utiliza aquí define especialmente un "kit de partes" en el sentido de que el primero y el segundo ingredientes activos como se definieron anteriormente pueden dosificarse en forma independiente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con diferentes cantidades de los ingredientes, es decir, simultáneamente o en diferentes momentos. Las partes del kit de partes pueden entonces ser administradas, por ejemplo, simultáneamente o en forma cronológicamente escalonada, es decir en diferentes momentos y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se escogen de tal manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes es mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los ingredientes activos. La proporción de las cantidades totales del ingrediente activo 1 con respecto al ingrediente activo 2 que se administran en la preparación combinada se puede variar, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes que va a ser tratada o a las necesidades de un solo paciente cuyas diferentes necesidades pueden ser debidas a la edad, al sexo, al peso corporal, etc. de los pacientes. Preferiblemente, existe al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, una mejora mutua del efecto del primer y del segundo ingrediente activo, en particular un sinergismo, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos entre el primero y el segundo ingredientes activos, y especialmente una fuerte sinergia del primero y el segundo ingredientes activos.

20 Se entenderá que en la discusión de métodos, las referencias a los ingredientes activos se entiende que incluyen también las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición ácida. Las correspondientes sales de adición ácida también se pueden formar teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable también se pueden usar en forma de un hidrato o incluir otros disolventes usados para la cristalización.

40 Dichas preparaciones combinadas tienen efectos farmacéuticos beneficiosos, por ejemplo, tales preparaciones muestran un efecto sinérgico. Las preparaciones combinadas se pueden usar en las indicaciones mencionadas en esta especificación. La divulgación proporciona el método para la utilización de preparaciones combinadas para la prevención, el tratamiento, el retraso del progreso de trastornos y enfermedades identificadas en esta especificación.

45 Las combinaciones dadas a continuación y los usos son de particular importancia. Además se divulga una combinación, que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) ("antagonista del receptor de AMPA") y al menos un nootrópico. En tal combinación los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, separado o secuencial.

50 El término "nootrópicos", como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a extractos de planta nootropical, antagonistas de calcio, inhibidores de colinesterasa, dihidroergotoxina, nicergolina, piracetame, derivados de purina, piritinol, vincamina y vinpocetina. En una realización preferida de la invención, el compañero de la combinación es un inhibidor de colinesterasa.

55 El término "extractos de planta nootropical" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a extractos de hojas de Ginkgo. El término "antagonistas del calcio", como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a cinarizina y nimodipina. El término "inhibidores de colinesterasa", como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a clorhidrato de donepecilo, rivastigmina y bromhidrato de galantamina. El término "derivados de purina" como se utiliza aquí incluye, pero no está limitado a pentifillina.

60 Los extractos de hojas de Ginkgo se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializan, por ejemplo bajo la marca comercial GinkodilatTM de acuerdo con la información proporcionada por el prospecto dentro del empaque. La cinarizina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial Cinnarizin forte-ratiopharmTM. La nimodipina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como

se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial NimotopTM. El clorhidrato de donepecilo se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial AriceptTM. La rivastigmina se puede preparar como se divulga en la patente de los Estados Unidos No. 5.602.176. Se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ExelonTM. El bromhidrato de galantamina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca ReminylTM. La dihidroergotoxina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial HyderginTM. La nicergolina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial SermionTM. El piracetam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial CerebroforteTM. La pentifillina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial CosaldonTM. El piritinol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial EncephabolTM. La vinpocetina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial CavintonTM.

La estructura de otros ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede ser tomada de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora aquí por referencia. Cualquier persona capacitada en la técnica está totalmente habilitada para identificar los ingredientes activos y, con base en estas referencias, igualmente habilitados para fabricar y analizar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

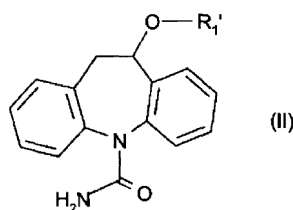
Se entenderá que en la discusión de métodos, las referencias a los ingredientes activos pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición ácida. Las correspondientes sales de adición ácida también se pueden formar teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable también se pueden usar en forma de un hidrato o incluir otros disolventes usados para la cristalización.

Cuando los socios de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se aplican en la forma como se comercializan como fármacos individuales, su dosificación y modo de administración puede hacerse de acuerdo con la información proporcionada en el prospecto del paquete del fármaco respectivo comercializado con el fin de resultar en el efecto benéfico descrito aquí, si no se menciona aquí de otra manera.

La cinarizina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 75 y aproximadamente 150 mg. La nimodipina se pueden administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 60 hasta aproximadamente 120 mg. El clorhidrato de donepecilo se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 mg y 10 mg. La rivastigmina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 12 mg. La galantamina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 12 y 24 mg, por ejemplo 12 mg dos veces al día. La dihidroergotoxina se pueden administrar en la forma de su metanosulfonato a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 4 mg y 10 mg, por ejemplo aproximadamente 8 mg. La nicergolina se puede administrar en la forma de su tartrato mediante inyección intramuscular a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 4 mg y 8 mg. El piracetam se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 1200 y 5000 mg, por ejemplo 4800 mg / día. La pentifillina se pueden administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 400 y 800 mg. El piritinol se puede administrar en la forma de su clorhidrato a un paciente en una dosis diaria total de aproximadamente 600 mg. La vinpocetina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 10 y 15 mg.

Se divulga además una combinación que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de (a) fármacos antiepilépticos seleccionados entre barbituratos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoinas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos y otros fármacos antiepilépticos, y / o (b) antipsicóticos convencionales y / o (c) antipsicóticos atípicos es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones divulgadas en este documento pueden ser utilizadas para tratar la esquizofrenia que es reacia a la monoterapia con el empleo de uno solo de los compañeros de la combinación.

El término "barbituratos y derivados de los mismos" tal como se utiliza aquí incluye, pero no está limitado a fenobarbital, pentobarbital, mepobarbital y primidón. El término "benzodiazepinas" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a clonazepam, diazepam y lorazepam. El término "carboxamidas" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a carbamazepina, oxcarbazepina, 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina y los compuestos de fórmula II



en la que R₁' representa alquil carbonilo de 1 a 3 átomos de carbono. El término "hidantoinas" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a la fenitoína. El término "succinimidas" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a etosuximida, fensuximida y mesuximida. El término "ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a la sal sódica del ácido valproico, monohidrato del clorhidrato de tiagabina y vigabatrina. El término "otros fármacos antiepilépticos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a levetiracetam, lamotrigina, gabapentina, sultiam, felbamato, los 1, 2,3-1 H-triazoles divulgados en el documento EP 114 347 y las 2-aril-8-oxodihidro-purinas divulgadas en el documento WO99/28320.

El término "antipsicóticos convencionales" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a haloperidol, flufenazina, tiotixeno y flupentixol.

El término "antipsicóticos atípicos", como se usa aquí, se refiere a clozaril, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales y su preparación se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" (por ejemplo, M. J. O'Neil et al., Ed., 'The Merck Index', 13th ed., Merck Research Laboratories, 2001) o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora aquí por referencia. Cualquier persona capacitada en la técnica está totalmente habilitada para identificar los ingredientes activos y, con base en estas referencias, igualmente habilitado para fabricar y analizar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Se divulga además una combinación que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de fármacos contra la ansiedad, antidepresivos, antihistamínicos, anticonvulsivos, vasodilatadores, sales de zinc y anestésicos es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones divulgadas en este documento se pueden utilizar para tratar el tinnitus que es resistente a la monoterapia con el empleo de uno de los compañeros de combinación por sí solo.

Se divulga además una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en fármacos contra la ansiedad, antidepresivos, antihistamínicos, anticonvulsivos, vasodilatadores, sales de zinc y anestésicos, en el que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, separado o secuencial.

El término "antagonistas del receptor de AMPA" como se usa en este documento incluye compuestos de fórmula (I).

El término "medicamento contra la ansiedad", como se utiliza aquí incluye, pero no está limitado a alprazolam.

El término "antidepresivos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a nortriptilina (N-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d] ciclohepten-5-iliden)propilamina).

El término "anticonvulsivos", como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a oxcarbazepina.

El término "anestésicos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a lidocaína.

El término "vasodilatadores" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a la pentoxifilina.

El término "sales de zinc", como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a sulfato de zinc.

El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca TopamaxTM. Los compuestos de fórmula I, así como su proceso de producción y composiciones farmacéuticas de los mismos se conocen, por ejemplo, por el documento WO 98/17672. El alprazolam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca XanaxTM. La nortriptilina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial NortrilenTM. La oxcarbazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca TrileptalTM. La lidocaína se puede administrar en la forma de su clorhidrato, por ejemplo, en la forma que se

comercializa como solución de inyección, por ejemplo bajo la marca comercial HeweneuralTM. El sulfato de zinc se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada Zink-SandozTM. La pentoxifilina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial TrentalTM.

5 La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora aquí por referencia. Cualquier persona capacitada en la técnica está totalmente habilitada para identificar los ingredientes activos y, con base en estas referencias, igualmente habilitados para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

15 Se divulga además una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y un fármaco antiepiléptico seleccionado de la lista que consiste de barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiacepinas, carboxamidas, hidantoinas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos y otros fármacos antiepilépticos. El efecto terapéutico de tal combinación es mayor que el efecto aditivo de un solo medicamento. Además, las combinaciones descritas en este documento pueden ser utilizadas para tratar la epilepsia que es resistente a la monoterapia con el empleo de una de las combinaciones por sí sola.

20 Por lo tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende dos antiepilépticos seleccionados de la lista que consiste de barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiacepinas, carboxamidas, hidantoinas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, antagonistas de AMPA y otros fármacos antiepilépticos, en los que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, separado o secuencial.

25 El término "barbituratos y derivados de los mismos" tal como se utiliza aquí incluye, pero no está limitado a fenobarbital, pentobarbital, mepobarbital y primidón. El término "benzodiacepinas" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a clonazepam, diazepam y lorazepam. El término "carboxamidas" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a carbamazepina, oxcarbazepina, 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina y los compuestos de fórmula II.

30 Se divulga además una combinación que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) ("antagonista del receptor de AMPA") y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en litio, sal de sodio del ácido valproico, antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, lamotrigina, metilfenidato, antidepresivos y antiepilépticos es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados.

35 Además, tales combinaciones se pueden utilizar para el tratamiento de trastornos afectivos y de atención que son resistentes a monoterapia con el empleo de uno de los compañeros de combinación por sí solo.

40 Por lo tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en litio, una sal de sodio del ácido valproico, antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, lamotrigina, metilfenidato, antidepresivos y antiepilépticos, en los que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, separado o secuencial.

45 El término "trastornos afectivos y de atención" como se utiliza aquí incluye, pero no se limitan a trastorno bipolar, por ejemplo, psicosis maníaco-depresiva, manía, con o sin función psicótica, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), y otros trastornos de la atención, por ejemplo, autismo, así como aquellos estados de comportamiento caracterizados por aislamiento social, por ejemplo, síntomas negativos.

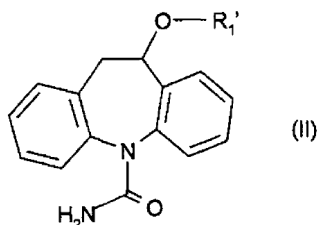
50 El término "litio" como se utiliza aquí incluye, pero no se limitan a acetato de litio, carbonato de litio, cloruro de litio, citrato de litio y sulfato de litio. El término "antipsicóticos convencionales" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a haloperidol y flufenazina. El término "antipsicóticos atípicos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a olanzapina, quetiapina y risperidona. El término "antidepresivos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a los antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN). Un antidepresivo tricíclico adecuado para la presente invención es especialmente seleccionado de entre amitriptilina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dibencepina, dotiepina, doxepina, imipramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina, maprotilina, mianserina, y mirtazepina. Un ISRS adecuado para la presente invención es especialmente seleccionado de entre fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram, y un ISRSN seleccionado de venlafaxina y la duloxetina.

60 El término "antiepilépticos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a barbituratos y derivados de estos, benzodiacepinas, carboxamidas, hidantoinas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, antagonistas de AMPA y otros fármacos antiepilépticos, en los que los ingredientes activos están presentes en cada

65

caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, separado o secuencial.

5 El término "barbituratos y derivados de los mismos" tal como se utiliza aquí incluye, pero no está limitado a fenobarbital, pentobarbital, mepobarbital y primidón. El término "benzodiazepinas" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a clonazepam, diazepam y lorazepam. El término "carboxamidas" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a carbamazepina, oxcarbazepina, 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina y los compuestos de fórmula II



10 en el que R₁' representa alquil carbonilo de 1 a 3 átomos de carbono. El término "hidantoinas" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a fenitoína. El término "succinimidas" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a etosuximida, fensuximida y mesuximida. El término "ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos" como se utiliza aquí incluye, pero no está limitado a la sal de sodio del ácido valproico, clorhidrato de tiagabina monohidratado y vigabatrina. El término "otros fármacos antiepilépticos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a levetiracetam, lamotrigina, gabapentina, sultiam, felbamato, los 1,2,3-1 H-triazoles descritos en el documento EP 114 347, especialmente rufinamida [amida del ácido 1-(2,6-difluoro-bencil)-1 H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico] y las 2-aril-8-oxodihidropurinas divulgadas en el documento WO99/28320.

20 Se divulga además una combinación que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) ("antagonista del receptor de AMPA") y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de benzodiazepinas, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN), buspirona y la pregabalina es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones divulgadas en este documento pueden ser utilizadas para tratar trastornos de ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías subyacentes de ansiedad que son refractarios a la monoterapia con el empleo de uno de los compañeros de combinación por sí solo.

30 Por lo tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de benzodiazepinas, ISRS, ISRSN, buspirona y pregabalina, en los que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, separado o secuencial.

35 El término "ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías subyacentes de ansiedad" como se usa aquí incluye, pero no se limita a trastornos de ansiedad, tales como el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, pánico y ansiedad que se presentan tras la suspensión de los psicoestimulantes o la ingesta de otros psicotrópicos con potencial de abuso.

40 Un ISRS adecuado para la presente invención es especialmente seleccionado entre fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram. Un ISRSN adecuado para la presente invención es especialmente seleccionado entre venlafaxina y duloxetina.

45 El término "benzodiazepinas" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a clonazepam, diazepam y lorazepam.

50 Se divulga adicionalmente una combinación que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) ("antagonista del receptor de AMPA") y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de pirenzepina, telenzepina, orto-metoxi-sila-hexociclo, ácido γ-amino butírico (GABA) y agonistas de GABA es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones divulgadas en este documento pueden ser utilizadas para tratar la miopía que es resistente a la monoterapia con el empleo de uno de los compañeros de combinación por sí solo.

55 Por lo tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de pirenzepina, telenzepina, orto-metoxi-sila-hexociclo, ácido γ-amino butírico (GABA) y agonistas de GABA, en los que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para el uso simultáneo, separado o secuencial.

El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca TopamaxTM. Los compuestos de fórmula I, así como su proceso de producción y composiciones farmacéuticas de los mismos son conocidos por ejemplo por el documento WO 98/17672.

5 La pirenzepina, telenzepina y orto-metoxi-sila-hexociclo se pueden aplicar como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 5.122.522.

El término "ácido γ -amino butírico (GABA) y agonistas de GABA" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a los compuestos descritos en el documento WO03/032975.

10 Se divulga además una combinación que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compañero de combinación seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ciclooxigenasa, antagonistas del receptor de vaniloide, opiáceos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, inhibidores de la catepsina S y agonistas del receptor de GABA_B es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones divulgadas en este documento pueden ser utilizadas para tratar el dolor, que es resistente a la monoterapia con el empleo de uno de los compañeros de combinación por sí solo.

15 Por lo tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor de AMPA y al menos un compañero de combinación seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ciclooxigenasa, antagonistas del receptor de vaniloide, opiáceos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, inhibidores de la catepsina S y agonistas del receptor de GABA_B, en los que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, separado o secuencial.

20 El término "dolor" se refiere en particular, pero no está limitado, al dolor neuropático.

El término inhibidores de ciclooxigenasa como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a inhibidores específicos de COX-2, por ejemplo celecoxib y rofecoxib, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (FAINE), por ejemplo, ácido acetilsalicílico y derivados del ácido propiónico.

30 El término "antidepresivos tricíclicos", como se utiliza aquí incluye, pero no está limitado a Anafranil®, Asendin®, Aventyl®, Elavil®, Endep®, Norfranil®, Norpramin®, Pamelor®, Sinequan®, Surmontil®, Tipramine®, Tofranil®, Vivactil® y Tofranil-PM®.

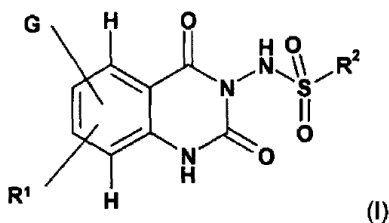
35 El término "anticonvulsivos", como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a oxcarbazepina y gabapentina. El término "inhibidores de la catepsina S" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a los compuestos divulgados en el documento WO03/020287. El término "agonistas del receptor de GABA_B" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a L-baclofeno.

40 El término "opioide" como se utiliza aquí se refiere a todos los fármacos, tanto naturales como sintéticos, con acciones similares a la morfina. Un opioide adecuado para la presente invención es especialmente seleccionado de entre el grupo que comprende alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, cidorfán, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, eptazocina, etilmorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, levofenacilmorfano, levorfanol, lofantil, metilmorfina, morfina, necomorfina, normetadona, normorfina, opio, oxicodona, oximorfona, folcodina, profadol y sufentanilo.

45

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



en donde G está en la posición 6 y R¹ está en la posición 7 de la benzimidazol-2,4-diona;

G es NR³R⁴;

R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un residuo heteroarilo mono o policíclico aromático de 5 a 10 miembros que está unido a través del átomo de nitrógeno al anillo y que contiene uno o más heteroátomos en el anillo; en donde dicho residuo está sustituido o no sustituido por sustituyentes seleccionados de entre halógeno, nitro, ciano, formilo, carboxamido, hidroxilo, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por arilo, ariloxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aminocarbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, mono-alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, di-alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y morfolinocarbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

en donde los grupos arilo se seleccionan entre fenilo, naftilo y un heteroarilo mono o policíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos en el anillo, y en donde los mismos grupos arilo están sustituidos o no sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, ciano, formilo, carboxamido, hidroxilo, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di-alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono y alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono;

o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un residuo heterocíclico mono o policíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene de tres a diez átomos en el anillo que están unidos a través de este átomo de nitrógeno al anillo y en donde uno o más de los átomos del anillo son heteroátomos; en donde dicho residuo está sustituido o no sustituido por sustituyentes seleccionados de entre halógeno, nitro, ciano, formilo, carboxamido, hidroxilo, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di-alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por arilo, ariloxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aminocarbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, mono-alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, di-alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y morfolinocarbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

en donde los grupos arilo se seleccionan entre fenilo, naftilo y un heteroarilo mono o policíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos en el anillo, y en donde los mismos grupos arilo están sustituidos o no sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, ciano, formilo, carboxamido, hidroxilo, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di-alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono y alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono;

R¹ es nitro o trifluorometilo;

R² es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por arilo,

en donde los grupos arilo se seleccionan entre fenilo, naftilo y un heteroarilo mono o policíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos en el anillo, y en donde los mismos grupos arilo están sustituidos o no sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, ciano, formilo, carboxamido, hidroxilo, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di-alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono y alquilcarbonilamino de 1 a 4 átomos de carbono;

y sus sales fisiológicamente aceptables.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste de

- N-(6-Imidazol-1-il-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida;
 N-[6-(4-Hidroximetil-imidazol-1-il)-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-(6-Morfolin-4-il-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida;
 5 N-(7-Nitro-2,4-dioxo-6-pirrol-1-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida;
 N-[6-(3-Formil-pirrol-1-il)-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-[6-(4-Bromo-imidazol-1-il)-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-[1-Nitro-2,4-dioxo-6-(4-fenil-imidazol-1-il)-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-[6-[4-(4-Metoxi-fenil)-imidazol-1-il]-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 10 N-[7-Nitro-2,4-dioxo-6-(4-fenil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-[6-(2-Metil-imidazol-1-il)-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-[6-[4-(4-Acetil-fenil)-piperazin-1-il]-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-(7-Nitro-2,4-dioxo-6-[1,2,4]triazol-1-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida;
 N-[7-Nitro-2,4-dioxo-6-(2-fenoxi-etilamino)-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 15 N-(7-Nitro-2,4-dioxo-6-pirazol-1-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida;
 N-[6-(4-Metil-imidazol-1-il)-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-[6-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-(7-Nitro-2,4-dioxo-6-pirrolidin-1-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida;
 N-[6-[4-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil)-imidazol-1-il]-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 20 N-[6-(4,5-Dimetil-imidazol-1-il)-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-Alil-2-[1-(3-metanesulfonilamino-7-nitro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il 1 H-imidazol-4-il)-acetamida;
 N-[6-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-[6-((R)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-(6-Azetidin-1-il-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida;
 25 N-(7-Nitro-2,4-dioxo-6-[1,2,3]triazol-1-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida;
 N-[6-(4-Cianometil-imidazol-1-il)-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-[6-(4-Metoximetil-imidazol-1-il)-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-(6-Morfolin-4-il-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida;
 N-(2,4-Dioxo-6-[1,2,4]triazol-4-il-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida;
 30 Amida del ácido (2,4-dioxo-6-[1,2,4]triazol-4-il-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-etanosulfónico;
 Éster etílico del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico;
 Metilamida del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico;
 35 N-(6-Imidazol-1-il-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida;
 N-(2,4-Dioxo-6-tiomorfolin-4-il-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida;
 N-(6-[1,4]Oxazepan-4-il-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida;
 N-[6-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-[6-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 40 N-[2,4-Dioxo-6-(4-oxo-piperidin-1-il)-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-(6-Azetidin-1-il-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida;
 N-[6-[4-(4-Metoxi-fenil)-imidazol-1-il]-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-[6-[4-(4-Metoximetil-fenil)-imidazol-1-il]-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 45 N-[2,4-Dioxo-6-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 Éster metílico del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico;
 Ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico;
 Dimetilamida del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico;
 50 Metilamida del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico;
 Amida del ácido 1-(3-metanesulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico;
 N-[6-(4-Hidroximetil-imidazol-1-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 55 N-[6-(4-Ciano-imidazol-1-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-[6-(4-Bromo-imidazol-1-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-[6-(4-Trifluorometil-imidazol-1-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 N-(2,4-Dioxo-6-pirrol-1-il-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida;
 N-[6-(3-Formil-pirrol-1-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 60 Ácido 1-(3-bencenosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico;
 N-[6-(2-Metil-pirrol-1-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
 Éster metílico del ácido 1-(3-bencenosulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-1H-imidazol-4-carboxílico;
 65 Éster metílico del ácido 1-(3-metanesulfonilamino-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-il)-1H-

pirrol-3-ilmetil-acético,

N-[6-(3-Hidroximetil-pirrol-1-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;

y

N-[6-(4-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-pirrol-1-il)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida.

- 5
3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es N-(6-Imidazol-1-il-7-nitro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida.
- 10
4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es N-(6-Morfolin-4-il-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida.
- 15
5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es N-(6-[1,4]Oxazepan-4-il-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida.
- 20
6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es N-(6-Imidazol-1-il-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metanosulfonamida.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 25
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable para uso como un compuesto farmacéutico.
- 30
9. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento para la prevención, tratamiento o retraso en el progreso de epilepsia, esquizofrenia, dolor neuropático, trastornos afectivos y de atención, esquizofrenia, tinnitus, miopía y otros trastornos oculares, esclerosis múltiple y enfermedades relacionadas con desmielinización, demencia o problemas de comportamiento observados con la demencia.
- 35
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable para la prevención, tratamiento o retraso en el progreso de epilepsia, esquizofrenia, dolor neuropático, trastornos afectivos y de atención, esquizofrenia, tinnitus, miopía y otros trastornos oculares, esclerosis múltiple y enfermedades relacionadas con desmielinización, demencia o problemas de comportamiento observados con la demencia.
11. Una composición farmacéutica que incorpora como agente activo un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la prevención, tratamiento o retraso en el progreso de esclerosis múltiple y enfermedades relacionadas con desmielinización, demencia o problemas de comportamiento observados con la demencia.