

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 454 966**

51 Int. Cl.:

C07D 239/91 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01) **C07D 403/10** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) **C07D 405/04** (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) **C07D 413/06** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
C07D 217/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2007** **E 07710597 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014** **EP 2118074**

54 Título: **Compuestos para la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.04.2014

73 Titular/es:

RESVERLOGIX CORP. (100.0%)
202, 279 MIDPARK WAY S.E.
CALGARY, ALBERTA T2X 1M2, CA

72 Inventor/es:

HANSEN, HENRIK

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 454 966 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

Compuestos para la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

Campo técnico

5 La presente divulgación se refiere a compuestos, que son útiles para regular la expresión de apolipoproteína A-I (ApoA-I), y a su uso para el tratamiento y la prevención de enfermedad cardiovascular y estados patológicos relacionados, incluyendo trastornos relacionados con colesterol o con lípidos, tales como, por ejemplo, aterosclerosis.

Antecedentes

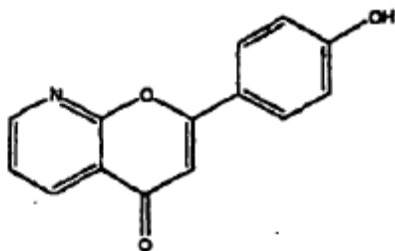
10 Los datos epidemiológicos demuestran una relación inversa entre los niveles circulantes de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y la incidencia de aterosclerosis clínicamente significativa. Cada incremento de 1 mg/dl en el nivel sérico de C-HDL está asociado con un decremento del 2-3% en el riesgo cardiovascular; una reducción del 1% en C-LDL reduce el riesgo de cardiopatía coronaria (CHD) en un 2% (Gordon *et al.* (1997) *Am. J. Med.* 62, 707-714). Las pruebas experimentales apoyan adicionalmente el efecto protector de C-HDL frente a enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, en sujetos con C-HDL bajo, la administración de gemfibrozilo da como resultado un aumento del 6% en el nivel de C-HDL y una reducción del 22% correspondiente del riesgo de CHD (Rubins *et al.* (1999) *N. Engl. J. Med.* 341, 410-418). Las observaciones en trastornos genéticos asociados con bajo C-HDL debido a la expresión reducida de ApoA-I, también indican una vinculación entre el riesgo elevado de CHD y bajo C-HDL.

20 El C-HDL parece ejercer su efecto antiaterogénico mediando en el transporte de colesterol inverso (RCT), en el que el colesterol se recoge de los tejidos periféricos y se transporta hasta el hígado. Además, el C-HDL también ejerce efectos antiinflamatorios y antioxidantes y fomenta la fibrinólisis. Las partículas de C-HDL protegen frente a la oxidación de LDL, una importante etapa inicial en el fomento de la captación de colesterol por los macrófagos arteriales. El C-HDL existe en dos formas principales, conteniendo una tanto apolipoproteína A-I (ApoA-I) como apolipoproteína A-II (ApoA-II), y conteniendo la otra ApoA-I sin ApoA-II (Schultz *et al.* (1993) *Nature* 365, 762-764). El efecto cardioprotector de C-HDL se atribuye principalmente, pero no exclusivamente, a ApoA-I.

30 Los datos clínicos y experimentales sugieren que la producción de ApoA-I es un determinante crítico del C-HDL circulante. Por ejemplo, parece que las personas con hiperalfalipoproteinemia (ApoA-I elevada) familiar están protegidas frente a la aterosclerosis, mientras que las deficientes en ApoA-I (hipoalfalipoproteinemia) muestran enfermedad cardiovascular acelerada. Además, diversas manipulaciones experimentales para aumentar la producción de ApoA-I están asociadas con una aterogenicidad reducida. Por ejemplo, la ApoA-I humana es protectora en modelos de animales transgénicos (Shah *et al.* (1998) *Circulation* 97, 780-785; Rubin *et al.* (1991) *Nature* 353, 265-267), y el tratamiento con ApoA-I^{Milano} previene las lesiones ateroscleróticas y conduce a regresión de placas ateroscleróticas en pacientes humanos (Nissen *et al.* (2003) *JAMA* 290, 2292-2300). Líneas de investigación adicionales demuestran que ApoA-I desempeña un papel en la potenciación del transporte de colesterol inverso, atenuando el estrés oxidativo, aumentando la actividad paraoxonasa, potenciando la actividad anticoagulante y aumentando la actividad antiinflamatoria (Andersson (1997) *Curr. Opin. Lipidol.* 8, 225-228). Por consiguiente, ApoA-I es una diana atractiva para la intervención terapéutica.

40 Los agentes terapéuticos disponibles actualmente que aumentan la concentración plasmática de ApoA-I, por ejemplo, ApoA-I recombinante o péptidos que imitan a ApoA-I, tienen inconvenientes potenciales con respecto a, por ejemplo, la estabilidad durante el almacenamiento, la administración de producto activo y la semivida *in vivo*. Por tanto, compuestos de molécula pequeña que regulen por incremento la producción de ApoA-I endógena, tales como, por ejemplo, reguladores por incremento de la expresión de ApoA-I, serían muy atractivos como nuevos agentes terapéuticos para la enfermedad cardiovascular. Tales compuestos de molécula pequeña se han descrito en el documento WO 2006/045038.

45 Los compuestos de la presente invención representan una mejora importante con respecto a los compuestos dados a conocer en el documento WO 2006/045096. Específicamente, los compuestos de la presente invención son más potentes en más de un orden de magnitud que los compuestos más activos descritos en esa publicación, tales como 2-(4-hidroxi-fenil)-pirano[2,3-b]piridin-4-ona.

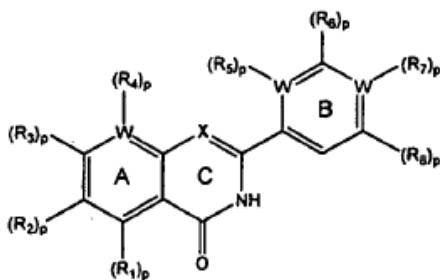


2-(4-hidroxi-fenil)-pirano[2,3-b]piridin-4-ona

Sumario

5 La presente invención incluye compuestos que no se producen de manera natural que son útiles para regular la expresión de apolipoproteína A-I (ApoA-I), y su uso en el tratamiento y la prevención de enfermedad cardiovascular y estados patológicos relacionados, incluyendo trastornos relacionados con colesterol y con lípidos, tales como, por ejemplo, aterosclerosis.

La invención incluye un compuesto de fórmula II para su uso para aumentar la expresión de ApoA-I en un mamífero:

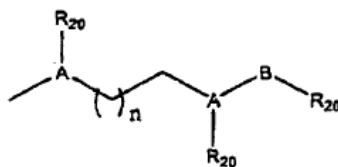


Fórmula II

10 en la que:
 X es N;
 R₁ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente de alcoxilo e hidrógeno;
 R₂ se selecciona de alcoxilo, alquilo e hidrógeno;
 15 R₆ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, alcoxilo, cloruro e hidrógeno;
 R₄ y R₅ son hidrógeno;
 R₇ se selecciona de amino, hidroxilo, alcoxilo y alquilo sustituido con un heterociclilo,
 o
 dos sustituyentes adyacentes seleccionados de R₆, R₇ y R₈ se conectan para formar un heterociclilo;
 20 cada W se selecciona independientemente de C y N;
 p es 1, con la excepción de que cuando W es N, entonces p es 0;
 en la que los grupos “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo”, “alcoxilo”, “amino” y “amida” pueden estar sustituidos con o
 interrumpidos por o ramificados con al menos un grupo seleccionado de alcoxilo, ariloxilo, alquilo, alquenilo,
 alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno,
 25 haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico,
 sulfonamida, tiocetona, ureido y N;
 con la condición de que si R₂ se selecciona de alcoxilo o hidrógeno, entonces al menos uno de R₁ y R₃ es alcoxilo;
 con la condición de que si R₇ se selecciona de hidroxilo o alcoxilo, entonces al menos uno de R₆ y R₈ se selecciona
 independientemente de alquilo, alcoxilo y cloruro;

con la condición de que si para $W-(R_7)_p$, W es N y p es 0, entonces al menos uno de R_6 y R_8 es cloruro; y sales farmacéuticamente aceptables e hidratos del mismo.

En algunas realizaciones de la invención, R_7 es un grupo amino o alcoxilo seleccionado del grupo representado por la fórmula III:



5

Fórmula III

en la que:

A se selecciona de O y N;

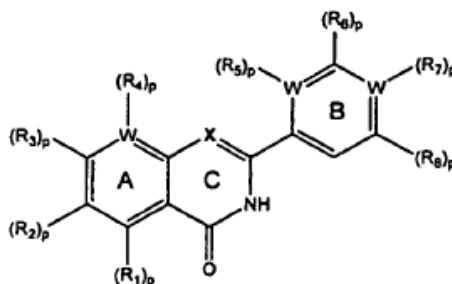
n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

10 B se selecciona de $-C(O)N(R_h)_{2-}$, $-S(O)_2N(R_h)_{2-}$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, en los que cada R_h se selecciona de alquilo, alqueniilo, alquiniilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo e hidrógeno; y

R_{20} se selecciona de alquilo (C_1-C_6), alqueniilo (C_1-C_6), alquiniilo (C_1-C_6), arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo e hidrógeno.

15 En otra realización, si A es O y B es $-C(O)NH-$, entonces R_{20} no es un grupo cicloalquilo insaturado.

La invención también incluye un compuesto de fórmula II:



Fórmula II

en la que:

20 X es N;

R_1 y R_3 se seleccionan cada uno independientemente de alcoxilo e hidrógeno;

R_2 se selecciona de alcoxilo, alquilo e hidrógeno;

R_6 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, alcoxilo, cloruro e hidrógeno;

R_4 y R_5 son hidrógeno;

25 R_7 se selecciona de amino, hidroxilo, alcoxilo y alquilo sustituido con un heterociclilo;

o

dos sustituyentes adyacentes seleccionados de R_6 , R_7 y R_8 se conectan para formar un heterociclilo;

cada W se selecciona independientemente de C y N;

p es 1, con la excepción de que cuando W es N, entonces p es 0;

30 con la condición de que si R_2 se selecciona de alcoxilo o hidrógeno, entonces al menos uno de R_1 y R_3 es alcoxilo;

con la condición de que si R₇ se selecciona de hidroxilo o alcoxilo, entonces al menos uno de R₆ y R₈ se selecciona independientemente de alquilo, alcoxilo y cloruro;

con la condición de que si para W-(R₇)_p, W es N y p es 0, entonces al menos uno de R₆ y R₈ es cloruro;

y sales farmacéuticamente aceptables e hidratos del mismo.

- 5 En determinadas realizaciones, los compuestos y las composiciones de la invención son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades que se benefician de ApoA-I o HDL elevados, y enfermedades caracterizadas por ApoA-I y/o C-HDL reducidos, parámetros lipídicos anómalos o parámetros lipídicos que indican alto colesterol. Los compuestos y las composiciones de la invención pueden usarse para aumentar la expresión de ApoA-I. Aumentar la expresión de ApoA-I puede referirse a, pero no se limita a, modular de manera transcripcional la expresión del gen de la ApoA-I, afectando así al nivel de la proteína ApoA-I producida (sintetizada y secretada). Un aumento en los niveles de ApoA-I puede conducir a un aumento de los niveles de C-HDL y/o un aumento en la funcionalidad de las partículas de C-HDL. Por tanto, los compuestos y las composiciones de la invención pueden usarse además para reducir los niveles de colesterol. Por consiguiente, los métodos, los compuestos y las composiciones de la invención pueden usarse para el tratamiento y la prevención de enfermedad cardiovascular y estados patológicos relacionados, particularmente, trastornos relacionados con colesterol o con lípidos, tales como, por ejemplo, aterosclerosis.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa los niveles plasmáticos de ApoA-I en ratones transgénicos hApoA-I que recibieron 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 7) (10, 30 y 60 mg/kg de peso corporal) dos veces al día durante 7 días mediante sonda oral.

La figura 2 representa los niveles plasmáticos de colesterol HDL en ratones transgénicos hApoA-I que recibieron 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 7) (10 y 30 mg/kg de peso corporal) dos veces al día durante 7 días mediante sonda oral.

La figura 3 representa los niveles plasmáticos de ApoA-I en ratones C57BL/6 silvestres que recibieron 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 7) (10, 30 y 60 mg/kg de peso corporal) dos veces al día durante 3 días mediante administración intraperitoneal.

La figura 4 representa los niveles plasmáticos de colesterol HDL en ratones C57/BI silvestres que recibieron 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 7) (10, 30 y 60 mg/kg de peso corporal) dos veces al día durante 3 días mediante sonda oral.

La figura 5 representa los niveles plasmáticos de ApoA-I y niveles tisulares de ARNm de ApoA-I en ratones transgénicos hApoA-I a los que se les administró 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 7) (30 mg/kg de peso corporal) dos veces al día durante 7 días mediante sonda oral.

Descripción detallada

Definiciones

El término “aldehído” o “formilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a -CHO.

El término “alqueno” tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-22, 2-8 ó 2-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alqueno (C₂-C₂₂), alqueno(C₂-C₈) y alqueno (C₂-C₆), respectivamente. Los grupos alqueno a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-butenilo)-pentenilo, etc.

El término “alcoxilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo unido a un oxígeno (-O-alquilo-). Los grupos “alcoxilo” también incluyen un grupo alqueno unido a un oxígeno (“alqueniloxilo”) o un grupo alquilo unido a un oxígeno (“alquiloxilo”). Los grupos alcoxilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos con un grupo alquilo, alqueno o alquilo de 1-22, 1-8 ó 1-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alcoxilo (C₁-C₂₂), alcoxilo (C₁-C₈) y alcoxilo (C₁-C₆), respectivamente. Los grupos alcoxilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a metoxilo, etoxilo, etc.

El término “alquilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-22, 1-8 ó 1-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alquilo (C₁-C₂₂), alquilo (C₁-C₈) y alquilo (C₁-C₆), respectivamente. Los grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.

- 5 El término “alquinilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-22, 2-8 ó 2-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alquinilo (C_2-C_{22}), alquinilo (C_2-C_8) y alquinilo (C_2-C_6), respectivamente. Los grupos alquinilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo y 4-butil-2-hexinilo, etc.
- 10 El término “amida” tal como se usa en el presente documento se refiere a la forma $-NR_aC(O)(R_b)-$ o $-C(O)NR_bR_c$, en las que R_a , R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno. La amida puede unirse a otro grupo a través del carbono, el nitrógeno, R_b o R_c . La amida también puede ser cíclica, por ejemplo R_b y R_c , pueden unirse para formar un anillo de 3 a 12 miembros, tal como un anillo de 3 a 10 miembros o un anillo de 5 a 6 miembros. El término “amida” abarca grupos tales como sulfonamida, urea, ureido, carbamato, ácido carbámico, y versiones cíclicas de los mismos. El término “amida” también abarca un grupo amida unido a un grupo carboxilo, por ejemplo, -amida-COOH o sales tales como -amida-COONa, etc., un grupo amino unido a un grupo carboxilo, por ejemplo, -amino-COOH o sales tales como -amino-COONa, etc.
- 15 El término “amina” o “amino” tal como se usa en el presente documento se refiere a la forma $-NR_dR_e$ o $-N(R_d)R_e-$, en las que R_d y R_e se seleccionan independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno. El grupo amino puede estar unido al grupo molecular original a través del nitrógeno. El grupo amino también puede ser cíclico, por ejemplo dos cualesquiera de R_d y R_e pueden unirse juntos o con el N para formar un anillo de 3 a 12 miembros, por ejemplo, morfolino o piperidinilo. El término amino también incluye la sal de amonio cuaternario correspondiente de cualquier grupo amino. Los grupos amino a modo de ejemplo incluyen grupos alquilamino, en los que al menos uno de R_d o R_e es un grupo alquilo.
- 20 El término “arilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillos aromático mono, bi u otro multicarbocíclico. El grupo arilo puede estar condensado opcionalmente a uno o más anillos seleccionados de grupos arilo, cicloalquilo y heterociclilo. Los grupos arilo de esta invención pueden estar sustituidos con grupos seleccionados de alcoxilo, ariloxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfonilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los grupos arilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, tolilo, antraceno, fluorenilo, indenilo, azuleno y naftilo, así como a restos carbocíclicos benzocondensados tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Los grupos arilo a modo de ejemplo también incluyen, pero no se limitan a un sistema de anillos aromático monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado en el presente documento “arilo (C_6)”.
- 25 El término “arilalquilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo que tiene al menos un sustituyente arilo, por ejemplo -aril-alquilo-. Los grupos arilalquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos arilalquilo que tienen un sistema de anillos aromático monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado en el presente documento “arilalquilo (C_6)”.
- 30 El término “ariloxilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno. Los grupos ariloxilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos ariloxilo que tienen un sistema de anillos aromático monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado en el presente documento “ariloxilo (C_6)”.
- 35 El término “ariltio” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo arilo unido a un átomo de azufre. Los grupos ariltio a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos ariltio que tienen un sistema de anillos aromático monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado en el presente documento “ariltio (C_6)”.
- 40 El término “arilsulfonilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo arilo unido a un grupo sulfonilo, por ejemplo, $-S(O)_2$ -arilo-. Los grupos arilsulfonilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos arilsulfonilo que tienen un sistema de anillos aromático monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado en el presente documento “arilsulfonilo (C_6)”.
- 45 El término “bencilo” tal como se usa en el presente documento se refiere al grupo $-CH_2$ -fenilo.
- 50 El término “arilo bicíclico” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo arilo condensado a otro anillo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático. Los grupos arilo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, naftilo o formas parcialmente reducidas del mismo, tales como di, tetra o hexahidronaftilo.
- 55 El término “heteroarilo bicíclico” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo heteroarilo condensado a otro anillo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático. Los grupos heteroarilo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sistemas condensados en 5,6 ó 6,6 en los que uno o los dos anillos contienen heteroátomos. El término “heteroarilo bicíclico” también abarca formas reducidas o parcialmente reducidas del sistema aromático condensado en las que uno o los dos anillos contienen heteroátomos de anillo. El sistema de anillos puede contener hasta tres heteroátomos, seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre. El sistema bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alcoxilo, ariloxilo,

alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfino, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los grupos heteroarilo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, quinazolinilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, benzotriazolilo, benzopiridinilo y benzofuranilo.

El término “carbamato” tal como se usa en el presente documento se refiere a la forma $-R_gOC(O)N(R_h)-$, $-R_gOC(O)N(R_h)R_i-$ o $-OC(O)NR_hR_i-$, en las que R_g , R_h y R_i se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno. Los carbamatos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, arilcarbamatos o heteroarilcarbamatos, por ejemplo, en los que al menos uno de R_g , R_h y R_i se selecciona independientemente de arilo o heteroarilo, tal como piridina, piridazina, pirimidina y pirazina.

El término “carbonilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a $-C(O)-$.

El término “carboxilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a $-COOH$ o sus sales de carboxilato correspondientes, por ejemplo $-COONa$, etc. El término carboxilo también incluye “carboxicarbonilo”, por ejemplo un grupo carboxilo unido a un grupo carbonilo, por ejemplo, $-C(O)-COOH$ o sales tales como $-C(O)-COONa$, etc.

El término “ciano” tal como se usa en el presente documento se refiere a $-CN$.

El término “cicloalcoxilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un oxígeno.

El término “cicloalquilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado o insaturado cíclico, bicíclico o bicíclico con puente de 3-12 carbonos o 3-8 carbonos, denominado en el presente documento “cicloalquilo (C_3-C_8)”, derivado de un cicloalcano. Los grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclohexanos, ciclohexenos, ciclopentanos y ciclopentenos. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con alcoxilo, ariloxilo, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfino, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los grupos cicloalquilo pueden estar condensados a otros grupos cicloalquilo saturados o insaturados, arilo o heterociclilo.

El término “ácido dicarboxílico” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo que contiene al menos dos grupos ácido carboxílico tales como ácidos dicarboxílicos hidrocarbonados saturados e insaturados y sales de los mismos. Los ácidos dicarboxílicos a modo de ejemplo incluyen ácidos alquil-dicarboxílicos. Los ácidos dicarboxílicos pueden estar sustituidos con alcoxilo, ariloxilo, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfino, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los ácidos dicarboxílicos incluyen, pero no se limitan a ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido subérico, ácido sebáico, ácido azelaico, ácido maleico, ácido ftálico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido (+)/(-)-málico, ácido (+)/(-) tartárico, ácido isoftálico y ácido tereftálico. Los ácidos dicarboxílicos incluyen además derivados de ácido carboxílico de los mismos, tales como anhídridos, imidas, hidrazidas, etc., por ejemplo, anhídrido succínico, succinimida, etc.

El término “éster” se refiere a la estructura $-C(O)O-$, $-C(O)O-R_j-$, $-R_kC(O)O-R_j-$, o $-R_kC(O)O-$, en las que O no se une a hidrógeno y R_j y R_k pueden seleccionarse independientemente de alcoxilo, ariloxilo, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, éter, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo. R_k puede ser un hidrógeno, pero R_j no puede ser hidrógeno. El éster puede ser cíclico, por ejemplo el átomo de carbono y R_j , el átomo de oxígeno y R_k , o R_j y R_k pueden unirse para formar un anillo de 3 a 12 miembros. Los ésteres a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ésteres alquílicos en los que al menos uno de R_j o R_k es alquilo, tal como $-O-C(O)-$ alquilo, $-C(O)-O-$ alquilo-, $-alquil-C(O)-O-$ alquilo-, etc. Los ésteres a modo de ejemplo también incluyen ésteres arílicos o heteroarílicos, por ejemplo en los que al menos uno de R_j o R_k es un grupo heteroarilo tal como piridina, piridazina, pirimidina y pirazina, tal como un éster de nicotinato. Los ésteres a modo de ejemplo también incluyen ésteres inversos que tienen la estructura $-R_kC(O)O-$, en la que el oxígeno se une a la molécula original. Los ésteres inversos a modo de ejemplo incluyen succinato, D-argininato, L-argininato, L-lisinato y D-lisinato. Los ésteres también incluyen anhídridos del ácido carboxílico y haluros de ácido.

El término “éter” se refiere a la estructura $-R_lO-R_m-$, en la que R_l y R_m pueden ser independientemente alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterociclilo o éter. El éter puede estar unido al grupo molecular original a través de R_l o R_m . Los éteres a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos alcoxilalquilo y alcoxiarilo. Los éteres también incluyen poliéteres, por ejemplo, en los que uno o los dos de R_l y R_m son éteres.

Los términos “halo” o “halógeno” o “Hal” tal como se usan en el presente documento se refieren a F, Cl, Br o I.

El término “haloalquilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. “Grupos haloalquilo” también abarcan grupos alqueno o alquino sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

El término "heteroarilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillos aromático mono, bi o multicíclico que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo de 1 a 3 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes incluyendo alcoxilo, ariloxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los grupos heteroarilo también pueden estar condensados a anillos no aromáticos. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3)- y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidililo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, fenilo, isoxazolilo y oxazolilo. Los grupos heteroarilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, un anillo aromático monocíclico, en el que el anillo comprende de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, denominado en el presente documento "heteroarilo (C₂-C₅)".

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" tal como se usa en el presente documento se refieren a un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heterociclos pueden ser aromáticos (grupos heteroarilo) o no aromáticos. Los heterociclos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes incluyendo alcoxilo, ariloxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los heterociclos también incluyen grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está condensado a uno o dos anillos seleccionados independientemente de grupos arilo, cicloalquilo y heterociclos. Lo heterociclos a modo de ejemplo incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, biotinilo, cinolinilo, dihidrofurilo, dihidroindolilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, ditiazolilo, furilo, homopiperidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinoxalilo, tetrahydrofurilo, tetrahydroisoquinolilo, tetrahidropiranilo, tetrahydroquinolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo y triazolilo.

Los términos "hidroxi" e "hidroxilo" tal como se usan en el presente documento se refieren a -OH.

El término "hidroxialquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidroxilo unido a un grupo alquilo.

El término "hidroxiarilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidroxilo unido a un grupo arilo.

El término "cetona" tal como se usa en el presente documento se refiere a la estructura -C(O)-R_n (tal como acetilo, -C(O)CH₃) o -R_n-C(O)-R_o. La cetona puede estar unida a otro grupo a través de R_n o R_o. R_n o R_o pueden ser alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo o arilo, o R_n o R_o pueden unirse para formar un anillo de 3 a 12 miembros.

El término "monoéster" tal como se usa en el presente documento se refiere a un análogo de un ácido dicarboxílico en el que uno de los ácidos carboxílicos está funcionalizado como éster y el otro ácido carboxílico es un ácido carboxílico libre o una sal de un ácido carboxílico. Los ejemplos de monoésteres incluyen, pero no se limitan a, a monoésteres de ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido subérico, ácido sebáico, ácido azelaico, ácidos oxálico y maleico.

El término "nitro" tal como se usa en el presente documento se refiere a -NO₂.

El término "perfluoroalcoxilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alcoxilo en el que todos de los átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de flúor.

El término "perfluoroalquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de flúor. Los grupos perfluoroalquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, perfluoroalquilo C₁₋₅, tal como trifluorometilo, etc.

El término "perfluorocicloalquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo cicloalquilo en el que todos los átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de flúor.

El término "fenilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un anillo aromático carbocíclico de 6 miembros. El grupo fenilo también puede estar condensado a un anillo de ciclohexano o ciclopentano. El grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes incluyendo alcoxilo, ariloxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona.

El término "fosfato" tal como se usa en el presente documento se refiere a la estructura -OP(O)O₂⁻, -R_xP(O)O₂⁻, -OP(O)O₂R_y⁻ o -R_xOP(O)O₂R_y⁻, en las que R_x y R_y pueden ser alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo,

heterociclilo, hidrógeno.

5 El término "sulfuro" tal como se usa en el presente documento se refiere a la estructura $-R_zS-$, en la que R_z puede ser alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo. El sulfuro puede ser cíclico, formando un anillo de 3 a 12 miembros. El término "alquilsulfuro" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo unido a un átomo de azufre.

El término "sulfinilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a la estructura $-S(O)O-$, $-R_pS(O)O-$, $-R_pS(O)OR_q-$ o $-S(O)OR_q-$, en las que R_p y R_q pueden ser alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo. Los grupos sulfinilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilsulfinilo en los que al menos uno de R_p o R_q es alquilo, alquenilo o alquinilo.

10 El término "sulfonamida" tal como se usa en el presente documento se refiere a la estructura $-(R_t)-N-S(O)_2-R_s-$ o $-R_t(R_r)-N-S(O)_2-R_s$, en las que R_t , R_r y R_s pueden ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo. Las sulfonamidas a modo de ejemplo incluyen alquilsulfonamidas (por ejemplo, en las que R_s es alquilo), arilsulfonamidas (por ejemplo, en las que R_s es arilo), cicloalquilsulfonamidas (por ejemplo, en las que R_s es cicloalquilo) y heterociclilsulfonamidas (por ejemplo, en la que R_s es heterociclilo), etc.

15 El término "sulfonato" tal como se usa en el presente documento se refiere a $-OSO_3^-$. Sulfonato incluye sales tales como $-OSO_3Na$, $-OSO_3K$, etc. y el ácido $-OSO_3H$.

El término "ácido sulfónico" se refiere a $-SO_3H$ y sus sales correspondientes, por ejemplo $-SO_3K-$, $-SO_3Na-$.

20 El término "sulfonilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a la estructura R_uSO_2- , en la que R_u puede ser alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo, por ejemplo, alquilsulfonilo. El término "alquilsulfonilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo sulfonilo. Los grupos "alquilsulfonilo" pueden contener opcionalmente grupos alquenilo o alquinilo.

El término "tiocetona" se refiere a la estructura $-R_v-C(S)-R_w-$. La cetona puede unirse a otro grupo a través de R_v o R_w . R_v o R_w pueden ser alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo o arilo, o R_v o R_w pueden unirse para formar un anillo de 3 a 12 miembros.

25 Los grupos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alcoxilo", "amino" y "amida" pueden estar sustituidos con o interrumpidos por o ramificados con al menos un grupo seleccionado de alcoxilo, ariloxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida, tiocetona, ureido y N. Los sustituyentes pueden estar ramificados para formar un heterociclo o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

30 Tal como se usa en el presente documento, un "sustituyente adecuado" se refiere a un grupo que no anula la utilidad farmacéutica o para síntesis de los compuestos de la invención o los productos intermedios útiles para prepararlos. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a: alquilo, alquenilo o alquinilo C_{1-22} , C_{1-8} y C_{1-6} ; arilo C_{1-6} , heteroarilo C_{2-5} ; cicloalquilo C_{3-7} ; alcoxilo C_{1-22} , C_{1-8} y C_{1-6} ; ariloxilo C_6 ; $-CN$; $-OH$; oxo; halo, carboxilo; amino, tal como $-NH(\text{alquil } C_{1-22}, C_{1-8} \text{ o } C_{1-6})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-22}, C_{1-8} \text{ y } C_{1-6})_2$, $-NH(\text{arilo } (C_6))$ o $-N(\text{arilo } (C_6))_2$; formilo; cetonas, tales como $-CO(\text{alquilo } C_{1-22}, C_{1-8} \text{ y } C_{1-6})$, ésteres de $-CO(\text{arilo } (C_6))$, tales como $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-22}, C_{1-8} \text{ y } C_{1-6})$ y $-CO_2(\text{arilo } C_6)$. Un experto en la técnica puede elegir fácilmente un sustituyente adecuado basándose en la estabilidad y la actividad farmacológica y de síntesis del compuesto de la invención.

35 El término "portador farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción, y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. En la técnica se conoce bien el uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas complementarias, adicionales o potenciadas.

40 El término "composición farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

45 El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" tal como se usa en el presente documento representa aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, acorde con una razón riesgo/beneficio razonable, y eficaz para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. Se proporciona un análisis en Higuchi *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery systems", ACS Symposium Series, vol. 14, y en Roche, E.B., ed. Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, incorporándose ambos al presente documento como referencia.

55 El término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar

presentes en los compuestos usados en las presentes composiciones. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, que incluyen pero no se limitan a sales de sulfato, citrato, malato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que incluyen un resto amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones, que son de naturaleza ácida pueden formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio y hierro.

Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por tanto, existir como estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. El término "estereoisómeros" cuando se usa en el presente documento consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos pueden designarse mediante los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico. La presente invención abarca diversos estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluye enantiómeros y diastereómeros. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros pueden designarse como "(±)" en la nomenclatura, pero el experto en la técnica reconocerá que una estructura puede indicar un centro quiral de manera implícita.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención puede prepararse mediante síntesis a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido por métodos de resolución bien conocidos por los expertos habituales en la técnica. Estos métodos de resolución se muestran a modo de ejemplo mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un agente auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del agente auxiliar, (2) formación de la sal empleando un agente de resolución ópticamente activo, o (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales. También pueden resolverse las mezclas estereoisoméricas en sus estereoisómeros componentes mediante métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gases de fase quiral, cromatografía de líquidos de alta resolución de fase quiral, cristalizando el compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalizando el compuesto en un disolvente quiral. También pueden obtenerse los estereoisómeros a partir de productos intermedios, reactivos y catalizadores estereoméricamente puros mediante métodos de síntesis asimétrica bien conocidos.

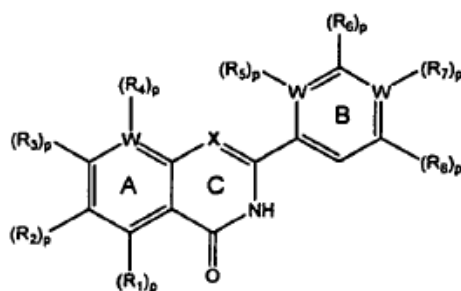
También pueden existir isómeros geométricos en los compuestos de la presente invención. La presente invención abarca los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos que resultan de la disposición de los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o la disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan como que están en la configuración "Z" o "E" en donde los términos "Z" y "E" se usan según las normas de la IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, la estructuras que representan dobles enlaces abarcan los isómeros tanto E como Z.

Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono pueden denominarse alternativamente "cis" o "trans", en donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. Las disposiciones de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico se designan "cis" o "trans". El término "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en las que los sustituyentes se disponen tanto en el mismo lado como en lados opuestos del plano del anillo se designan como "cis/trans".

50 Realizaciones de la invención

Lo siguiente es una lista de realizaciones a modo de ejemplo específicas que están abarcadas por la invención;

1. Un compuesto de fórmula II para su uso para aumentar la expresión de ApoA-I en un mamífero:



Fórmula II

en la que:

X es N;

5 R_1 y R_3 se seleccionan cada uno independientemente de alcoxilo e hidrógeno;

R_2 se selecciona de alcoxilo, alquilo e hidrógeno;

R_6 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, alcoxilo, cloruro e hidrógeno;

R_4 y R_5 son hidrógeno;

R_7 se selecciona de amino, hidroxilo, alcoxilo y alquilo sustituido con un heterociclilo,

10 o

dos sustituyentes adyacentes seleccionados de R_6 , R_7 y R_8 se conectan para formar un heterociclilo;

cada W se selecciona independientemente de C y N;

p es 1, con la excepción de que cuando W es N, entonces p es 0;

15 en la que los grupos "alquilo", "alqueno", "alquino", "alcoxilo", "amino" y "amida" pueden estar sustituidos con o interrumpidos por o ramificados con al menos un grupo seleccionado de alcoxilo, ariloxilo, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida, tiocetona, ureido y N;

con la condición de que si R_2 se selecciona de alcoxilo o hidrógeno, entonces al menos uno de R_1 y R_3 es alcoxilo;

20 con la condición de que si R_7 se selecciona de hidroxilo o alcoxilo, entonces al menos uno de R_6 y R_8 se selecciona independientemente de alquilo, alcoxilo y cloruro;

con la condición de que si para $W-(R_7)_p$, W es N y p es 0, entonces al menos uno de R_6 y R_8 es cloruro;

y sales farmacéuticamente aceptables e hidratos del mismo.

25 2. El compuesto para su uso según la realización 1, en el que al menos uno de R_6 y R_8 se selecciona de alquilo, alcoxilo y cloruro.

3. El compuesto para su uso según la realización 1, en el que R_6 y R_8 son cada uno hidrógeno y $W-(R_7)_p$ es $C-(R_7)_1$.

4. El compuesto para su uso según la realización 1 o la realización 2, en el que ni R_6 ni R_8 son hidrógeno.

5. El compuesto para su uso según una cualquiera de las realizaciones 1, 2 y 4, en el que

R_1 y R_3 son alcoxilo;

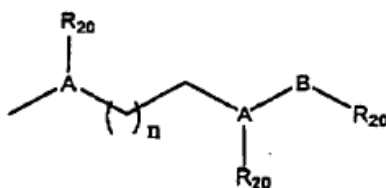
30 R_6 y R_8 son alquilo; y

R_7 es alcoxilo sustituido con un hidroxilo.

6. El compuesto para su uso según la realización 1, en el que R_7 se selecciona de hidroxilo y alcoxilo.

7. El compuesto para su uso según la realización 1, en el que el compuesto de fórmula II es 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 7);

- 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 4);
 2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 7);
 3-(3,5-dimetil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona (ejemplo 8);
 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 9);
 5 2-(4-(bis(2-hidroxi-etil)amino)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 10);
 2-(4-bis(2-hidroxi-etil)amino)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 11);
 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 12);
 2-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 13);
 2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (ejemplo 14);
 10 2-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 15);
 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 16);
 2-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 17);
 N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida (ejemplo 18);
 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 18); y
 15 4-cloro-N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)benzenosulfonamida (ejemplo 20).
 8. El compuesto para su uso según la realización 1, en el que R₇ es un grupo amino o alcoxilo seleccionado del grupo representado por la fórmula III:



Fórmula III

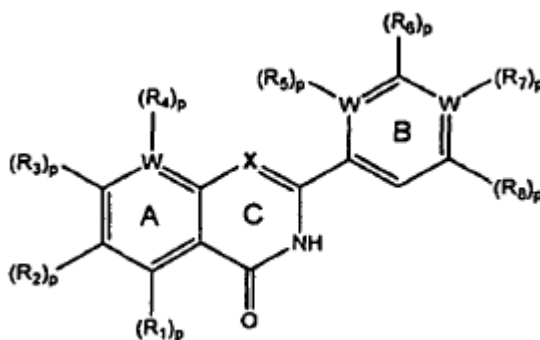
- 20 en la que;
 A se selecciona de O y N;
 n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
 B se selecciona de -C(O)N(R_n)₂-, -S(O)₂N(R_n)₂-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)O-, en los que cada R_n se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo e hidrógeno; y
 25 R₂₀ se selecciona de alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), alquinilo (C₁-C₆), arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo e hidrógeno.
 En otra realización, si A es O y B es -C(O)NH-, entonces R₂₀ no es un grupo cicloalquilo insaturado.
 9. El compuesto para su uso según la realización 8, en el que el compuesto de fórmula II se selecciona de:
 30 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibencenosulfonamida (ejemplo 19);
 N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida (ejemplo 21);
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibencenosulfonamida (ejemplo 22);
 35 4-cloro-N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)benzenosulfonamida (ejemplo 23);

- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)metanosulfonamida (ejemplo 24);
- propilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etilo (ejemplo 25);
- metilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etilo (ejemplo 26);
- 5 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbenzamida (ejemplo 27);
- ciclohexilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo (ejemplo 28);
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)benzenosulfonamida (ejemplo 29);
- 10 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbenzenosulfonamida (ejemplo 30);
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibenzamida (ejemplo 31);
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)acetamida (ejemplo 32);
- 15 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)benzamida (ejemplo 33);
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)isobutiramida (ejemplo 34);
- 1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-metilurea (ejemplo 35);
- 1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-(4-metoxifenil)urea (ejemplo 36);
- 20 1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-fenilurea (ejemplo 37); y
- 3-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-1,1-dimetilurea (ejemplo 38).

10. El compuesto para su uso según la realización 1, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula II va a administrarse con un portador farmacéuticamente aceptable en una composición farmacéuticamente aceptable.

- 25 11. El compuesto para su uso según la realización 1, que comprende además tratar o prevenir un trastorno cardiovascular, relacionado con colesterol o con lípidos.

12. Un compuesto de fórmula II:



Fórmula II

- 30 en la que:

X es N;

R₁ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente de alcoxilo e hidrógeno;

R₂ se selecciona de alcoxilo, alquilo e hidrógeno;

R₆ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, alcoxilo, cloruro e hidrógeno;

R₄ y R₅ son hidrógeno;

R₇ se selecciona de amino, hidroxilo, alcoxilo y alquilo sustituido con un heterociclilo;

o

dos sustituyentes adyacentes seleccionados de R₆, R₇ y R₈ se conectan para formar un heterociclilo;

5 cada W se selecciona independientemente de C y N;

p es 1, con la excepción de que cuando W es N, entonces p es 0;

con la condición de que si R₂ se selecciona de alcoxilo o hidrógeno, entonces al menos uno de R₁ y R₃ es alcoxilo;

con la condición de que si R₇ se selecciona de hidroxilo o alcoxilo, entonces al menos uno de R₆ y R₈ se selecciona independientemente de alquilo, alcoxilo y cloruro;

10 con la condición de que si para W-(R₇)_p, W es N y p es 0, entonces al menos uno de R₆ y R₈ es cloruro; y sales farmacéuticamente aceptables e hidratos del mismo.

13. El compuesto según la realización 12, en el que el compuesto es 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 7).

14. El compuesto según la realización 12, en el que el compuesto de fórmula II se selecciona de:

15 2-(4-hidroxil-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 4);

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 7);

2-(4-hidroxil-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 9);

2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 10);

2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 11);

20 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 12);

2-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 13);

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (ejemplo 14);

2-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 15);

5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 16);

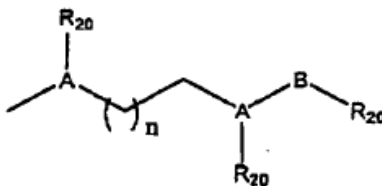
25 2-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 17);

N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida (ejemplo 18);

2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (ejemplo 18); y

4-cloro-N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida (ejemplo 20).

30 15. El compuesto según la realización 12, en el que R₇ es un grupo amino o alcoxilo seleccionado del grupo representado por la fórmula III:



Fórmula III

en la que:

A se selecciona de O y N;

35 n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

B se selecciona de -C(O)N(R_n)₂-, -S(O)₂N(R_n)₂-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)O-, en los que cada R_n se selecciona de alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclo e hidrógeno; y

5 R₂₀ se selecciona de alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclo e hidrógeno.

En otra realización, si A es O y B es -C(O)NH-, entonces R₂₀ no es un grupo cicloalquilo insaturado.

16. El compuesto según la realización 15, en el que el compuesto de fórmula II se selecciona de

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibencenosulfonamida (ejemplo 19);

10 N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida (ejemplo 21);

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibencenosulfonamida (ejemplo 22);

4-cloro-N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida (ejemplo 23);

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)metanosulfonamida (ejemplo 24);

15 propilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo (ejemplo 25);

metilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo (ejemplo 26);

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbenzamida (ejemplo 27);

ciclohexilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo (ejemplo 28);

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida (ejemplo 29);

20 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbencenosulfonamida (ejemplo 30);

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)4-metoxibenzamida (ejemplo 31);

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)acetamida (ejemplo 32);

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)benzamida (ejemplo 33);

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)isobutiramida (ejemplo 34);

25 1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-metilurea (ejemplo 35);

1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-(4-metoxifenil)urea (ejemplo 36);

1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-fenilurea (ejemplo 37); y

3-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-1,1-dimetilurea (ejemplo 38).

30 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la realización 12 y un portador farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto según la realización 12 para su uso en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, relacionados con colesterol o con lípidos.

19. Un compuesto según la realización 12 para su uso en el aumento de la expresión de ApoA-I en un mamífero.

Formulaciones farmacéuticas y uso en tratamiento

35 La presente divulgación también da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos tal como se dan a conocer en el presente documento formulados junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen aquellas que son adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, bucal y parenteral (por ejemplo subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque la forma de administración más adecuada en un caso dado dependerá del grado y de la gravedad del estado que esté tratándose y de la naturaleza del compuesto particular que esté usándose.

40

La formulaciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse en unidades diferenciadas, tales como cápsulas, sellos, pastillas para chupar o comprimidos, que contienen cada una una cantidad predeterminada del compuesto como polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o

como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Tal como se indica, tales formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método adecuado de farmacia que incluya la etapa de asociar el compuesto activo y el portador o excipiente (que pueden constituir uno o más componentes auxiliares). El portador debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los demás componentes de la formulación y no debe ser perjudicial para el receptor. El portador puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y puede formularse con el compuesto como una formulación de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 95% en peso del compuesto activo. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas incluyendo otros compuestos. Las formulaciones de la invención pueden prepararse mediante cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia que consisten esencialmente en mezclar los componentes.

Para las composiciones sólidas, los portadores sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares. Pueden prepararse composiciones líquidas que pueden administrarse farmacológicamente, por ejemplo, mediante la disolución, dispersión, etc., de un compuesto activo tal como se describe en el presente documento y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol, y similares, para formar así una disolución o suspensión. En general, pueden prepararse formulaciones adecuadas mezclando de manera uniforme e íntima el compuesto activo con un líquido o portador sólido finamente dividido, o ambos, y entonces, si es necesario, conformando el producto. Por ejemplo, puede prepararse un comprimido sometiendo a compresión o moldeo un polvo o gránulos del compuesto, opcionalmente con uno o más componentes auxiliares. Los comprimidos preparados mediante compresión pueden prepararse sometiendo a compresión, en una máquina adecuada, el compuesto en una forma fluida, tal como un polvo o gránulos opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s). Pueden prepararse comprimidos moldeados mediante el moldeo, en una máquina adecuada, del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las formulaciones adecuadas para la administración bucal (sublingual) incluyen pastillas para chupar que comprenden un compuesto en una base saborizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o goma tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración parenteral comprenden preparaciones acuosas estériles de los compuestos, que son aproximadamente isotónicas con respecto a la sangre del receptor pretendido. Estas preparaciones se administran por vía intravenosa, aunque la administración también puede efectuarse por medio de inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Tales preparaciones pueden prepararse convenientemente mezclando el compuesto con agua y haciendo que la disolución resultante sea estéril e isotónica con respecto a la sangre. Las composiciones inyectables según la invención pueden contener desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 5% p/p del compuesto activo.

Las formulaciones adecuadas para la administración rectal se presentan como supositorios de dosis unitaria. Éstos pueden prepararse mezclando el compuesto con uno o más portadores sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y luego conformando la mezcla resultante.

Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica a la piel pueden adoptar la forma de una pomada, crema, loción, pasta, gel, pulverización, aerosol o aceite. Los portadores y excipientes que pueden usarse incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, y combinaciones de dos o más de los mismos. El compuesto activo está presente generalmente a una concentración de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 15% p/p de la composición, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 2%.

La cantidad de compuesto activo administrado puede depender del sujeto que esté tratándose, el peso del sujeto, la manera de administración y el juicio del médico prescriptor. Por ejemplo, un programa de dosificación puede implicar la administración diaria o semidiaria del compuesto encapsulado a una dosificación percibida de aproximadamente 1 µg hasta aproximadamente 1000 mg. En otra realización, puede emplearse la administración intermitente, tal como de manera mensual o anual, de una dosis del compuesto encapsulado. La encapsulación facilita el acceso al sitio de acción y permite la administración de los principios activos simultáneamente, produciendo en teoría un efecto sinérgico. Según los regímenes de dosificación habituales, los médicos determinarán fácilmente las dosificaciones óptimas y serán capaces de modificar fácilmente la administración para lograr tales dosificaciones.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición dados a conocer en el presente documento puede medirse mediante la eficacia terapéutica del compuesto. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad del estado que esté tratándose, y el compuesto que esté usándose. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto dado a conocer es suficiente para establecer una concentración plasmática máxima. Las dosis preliminares tal como se determinan, por ejemplo, según pruebas en animales, y el aumento a escala de las dosificaciones para la administración humana se realizan según prácticas aceptadas en la técnica.

La toxicidad y la eficacia terapéutica pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos habituales en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la DL₅₀ (la dosis letal para el 50% de

la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La razón de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la razón DL₅₀/DE₅₀. Se prefieren las composiciones que presentan grandes índices terapéuticos.

- 5 Los datos obtenidos a partir de los ensayos de cultivo celular o estudios en animales pueden usarse en la formulación de una gama de dosificaciones para su uso en seres humanos. Las dosificaciones terapéuticamente eficaces logradas en un modelo animal pueden convertirse para su uso en otro animal, incluyendo seres humanos, usando factores de conversión conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Freireich *et al.*, Cancer Chemother. Reports 50(4):219-244 (1966) y la tabla 1 para factores de dosificación de área superficial equivalente).

Tabla 1

De:\nA:	Ratón (20 g)	Rata (150 g)	Mono (3,5 kg)	Perro (8 kg)	Ser humano (60 kg)
Ratón	1	1/2	1/4	1/6	1/12
Rata	2	1	1/2	1/4	1/7
Mono	4	2	1	3/5	1/3
Perro	6	4	3/5	1	1/2
Ser humano	12	7	3	2	1

- 10 La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluye la DE₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica empleada y de la vía de administración utilizada. Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar con la edad, el estado y el sexo del sujeto, así como la gravedad del estado médico en el sujeto. La dosificación puede determinarse por un médico y ajustarse, si es necesario, para adecuarse a los efectos observados del tratamiento.

15 En una realización, un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, va a administrarse en combinación con otro agente terapéutico. El otro agente terapéutico puede proporcionar valor aditivo o sinérgico en relación con la administración de un compuesto de la presente invención solo. El agente terapéutico puede ser, por ejemplo, una estatina; un agonista de PPAR, por ejemplo, una tiazolidindiona o fibrato; una niacina, un agonista de RVK, FXR o LXR; un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol; un inhibidor de la síntesis de colesterol; una resina de intercambio iónico; un antioxidante; un inhibidor de acilCoA-colesterol aciltransferasa (inhibidor de ACAT); una tirofostina; un fármaco basado en sulfonilurea; una biguanida; un inhibidor de la alfa-glucosidasa; un regulador de la apolipoproteína E; un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, una proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos; un fármaco de disminución de LDL; un fármaco de elevación de HDL; un potenciador de HDL; un regulador de los genes de apolipoproteína y/o apolipoproteína A-IV ; o cualquier fármaco cardiovascular.

20 En una realización, se usa una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto dado a conocer para tratar o prevenir enfermedad cardiovascular, trastornos relacionados con colesterol o con lípidos en un mamífero (por ejemplo, un ser humano). El compuesto dado a conocer puede administrarse como una composición farmacéuticamente aceptable, que comprende un compuesto dado a conocer y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “enfermedad cardiovascular” se refiere a enfermedades y trastornos del corazón y el sistema circulatorio. Las enfermedades cardiovasculares a modo de ejemplo, incluyendo trastornos relacionados con colesterol o con lípidos , incluyen, pero no se limitan a síndrome coronario agudo, angina, arteriosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis carotídea, enfermedad cerebrovascular, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía congénita, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, estabilización de la placa coronaria, dislipidemias, dislipoproteinemias, disfunciones del endotelio, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia combinada familiar, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipidemia, claudicación intermitente, isquemia, lesión por esquemia-reperfusión, cardiopatías isquémicas, isquemia cardíaca, síndrome metabólico, demencia por infartos múltiples, infarto de miocardio, obesidad, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis, aterosclerosis de la arteria renal, cardiopatía reumática, accidente cerebrovascular, trastorno trombótico, ataques isquémicos transitorios y anomalías de lipoproteínas asociadas con enfermedad de Alzheimer, obesidad, diabetes mellitus, síndrome X, impotencia, esclerosis múltiple, enfermedades de Parkinson y enfermedades inflamatorias.

30 Una realización proporciona compuestos para su uso en la alteración del metabolismo de lípidos en un paciente, por ejemplo, aumentado la razón de HDL con respecto a LDL o de ApoA-I con respecto a ApoB en la sangre de un paciente, en los que va a administrarse una composición de la invención en una cantidad eficaz para alterar el metabolismo de lípidos.

35 Una realización proporciona composiciones para su uso en la elevación de los niveles de moléculas asociadas con ApoA-I, tales como HDL, en la sangre de un mamífero, en las que va a administrarse una composición que comprende un compuesto o una composición dados a conocer en una cantidad eficaz para elevar los niveles de

proteínas asociadas con ApoA-I y HDL en el mamífero.

5 En una realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora de una enfermedad o un trastorno, o al menos un síntoma apreciable del mismo. En otra realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora de al menos un parámetro físico medible, no necesariamente apreciable por el paciente. Aún en otra realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a inhibir la progresión de una enfermedad o un trastorno, o bien físicamente, por ejemplo, la estabilización de un síntoma apreciable, o bien fisiológicamente, por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico, o bien ambos. Aún en otra realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a retardar la aparición de una enfermedad o un trastorno. Por ejemplo, tratar un trastorno del colesterol puede comprender disminuir los niveles de colesterol en sangre.

10 Una realización proporciona un compuesto para la administración a un paciente, tal como un ser humano, como medida preventiva frente a enfermedades cardiovasculares, incluyendo trastornos relacionados con colesterol o con lípidos. Tal como se usa en el presente documento, "prevención" o "prevenir" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o un trastorno dados. Un aspecto adicional proporciona una composición/un compuesto para su uso en la prevención del desarrollo de lesión arteriosclerótica en un mamífero, incluyendo el desarrollo de nuevas lesiones arterioscleróticas. En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición/un compuesto para su uso en la regresión de lesiones arterioscleróticas.

15 En otra realización, las presentes composiciones van a administrarse como medida preventiva a un paciente, tal como un ser humano que tiene una predisposición genética para una enfermedad cardiovascular, incluyendo trastornos relacionados con colesterol o con lípidos, por ejemplo hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia combinada familiar, aterosclerosis, una dislipidemia, una dislipoproteinemia o enfermedad de Alzheimer.

20 En otra realización, las composiciones de la invención van a administrarse como medida preventiva a un paciente que tiene una predisposición no genética para una enfermedad cardiovascular, incluyendo trastornos relacionados con colesterol o con lípidos. Los ejemplos de tales predisposiciones no genéticas incluyen, pero no se limitan a, cirugía de derivación cardiaca y angioplastia coronaria transluminal percutánea, que a menudo conducen a reestenosis, una forma acelerada de aterosclerosis; diabetes en mujeres, que a menudo conduce a enfermedad de ovario poliquístico; y enfermedad cardiovascular, que a menudo conduce a impotencia.

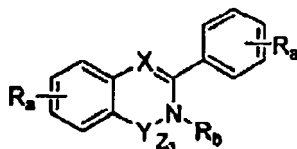
25 Pueden requerirse angioplastia y cirugía a corazón abierto, tal como cirugía de derivación coronaria, para tratar enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis. Estas intervenciones quirúrgicas conllevan usar implantes y/o dispositivos quirúrgicos invasivos, y están asociadas con un alto riesgo de reestenosis y trombosis. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse como recubrimientos en dispositivos quirúrgicos (por ejemplo, catéteres) e implantes (por ejemplo, endoprótesis) para reducir el riesgo de reestenosis y trombosis asociadas con procedimientos invasivos usados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

30 En otra realización, las presentes composiciones pueden usarse para la prevención de una enfermedad o un trastorno y para tratar simultáneamente otro (por ejemplo, prevención de enfermedad de ovario poliquístico mientras se trata diabetes; prevención de impotencia mientras se trata una enfermedad cardiovascular).

35 Las enfermedades y los estados asociados con "diabetes mellitus" tal como se define en el presente documento se refieren a trastorno(s) metabólico(s) crónico(s) provocado(s) por una deficiencia de insulina absoluta o relativa incluyendo, pero sin limitarse a hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa, obesidad, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomerulosclerosis, neuropatía diabética, disfunción eréctil, síndrome premenstrual, reestenosis vascular, colitis ulcerosa, trastornos cutáneos y del tejido conjuntivo, úlceras en los pies, acidosis metabólica, artritis, osteoporosis y alteración de la tolerancia a la glucosa.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

Los compuestos de la invención a modo de ejemplo representados por la fórmula general A:



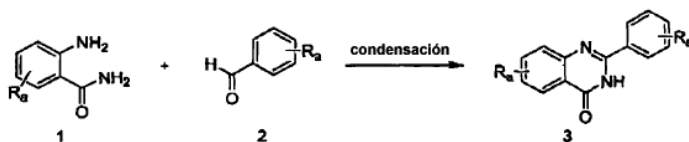
45

en la que:

R_a puede seleccionarse de grupos que incluyen, pero no se limitan a, alcoxilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo, éter, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno e hidroxilo; R_b puede seleccionarse de grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo e hidrógeno; X puede

seleccionarse de, por ejemplo, CR_C, N y NR_C, en los que R_C representa sustituyentes tales como alquilo, alquenoilo, alquinilo e hidrógeno; Y puede seleccionarse de, por ejemplo, CO, CS y SO₂-; y Z₃ puede ser un enlace sencillo o doble; pueden sintetizarse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles tal como se explica resumidamente en los esquemas a modo de ejemplo a continuación. Debe apreciarse que estas designaciones son ejemplos no limitativos.

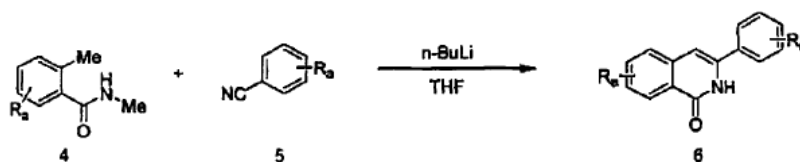
5



Esquema 1

El esquema 1 ilustra que la condensación seguida por oxidación de la amida 1 y el aldehído 2 puede proporcionar la quinazolinona 3. La condensación puede producirse en una variedad de condiciones, tales como NaHSO₃ y p-TsOH en dimetilacetamida, I₂ en presencia de K₂CO₃, y tratamiento con ácido trifluoroacético catalítico seguido por oxidación con DDQ.

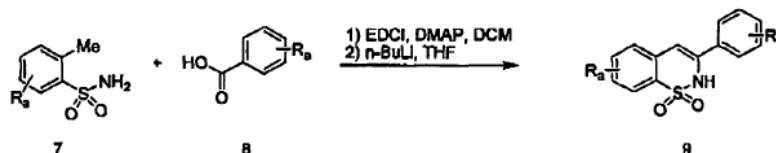
10



Esquema 2

La condensación de la amida 4 con nitrilo el 5 en presencia de n-BuLi puede proporcionar la isoquinolinona 6, tal como se muestra en el esquema 2.

15



Esquema 3

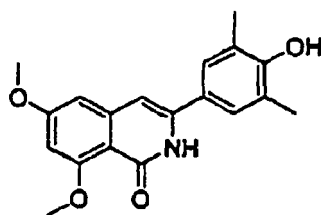
El esquema 3 proporciona un método para sintetizar el 1,1-dióxido de benzotiazina 9. El acoplamiento de amida de la sulfonamida 7 con el ácido carboxílico 8 puede estar seguido por tratamiento con n-BuLi para proporcionar 9.

20 Ejemplos

Las abreviaturas usadas en el presente documento indican los siguientes compuestos, reactivos y sustituyentes: ácido acético (AcOH); 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN); N-bromosuccinimida (NBS); N-terc-butoxicarbonilo (Boc); t-butildimetilsililo (TBDMS); ácido m-cloroperoxibenzoico (mCPBA); dimetilaminopiridina (DMAP); diclorometano (DCM); dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); etanol (EtOH); acetato de etilo (EtOAc); 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI); 1-hidroxibenzotriazol (HOBt); yodometano (MeI); hexametildisilazida de litio (LHMDS); metanol (MeOH); metoximetilo (MOM); tetrahydrofurano (THF); trietilamina (Et₃N); hidruro de litio y aluminio (LAH); ácido p-toluenosulfónico (p-TSA); fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF); N-metil-morfolina (NMM); N,N-dimetilacetamida (DMA); dos veces al día (b.i.d.), una vez al día (q.d.).

25

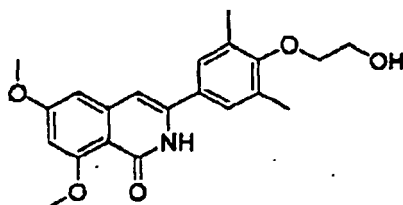
Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)



30

3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona

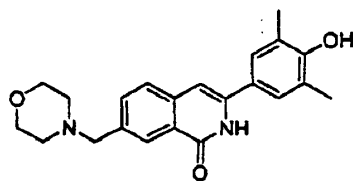
A una suspensión de ácido 2-metil-4,6-dimetoxibenzoico (2,61 g, 13,1 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (3,38 g, 26,6 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se eliminaron el disolvente y el cloruro de oxalilo en exceso a presión reducida. Se disolvió el sólido en CH₂Cl₂ (10 ml) y metilamina (1,24 g, 39,9 mmol) con enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía usando metanol al 5% en CH₂Cl₂ para dar la amida (2,27 g, 82%). A una disolución de la amida anterior (2,27 g, 10,9 mmol) en THF (50 ml), se le añadió lentamente n-butil-litio (9,98 ml, 25,0 mmol, disolución 2,5 M en hexano) bajo nitrógeno con enfriamiento, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Se agitó la mezcla durante 1 h a 0°C, entonces se enfrió hasta -50°C, y se añadió rápidamente una disolución de 4-O-TBDMS-3,5-dimetilbenzocitrilo (2,97 g, 11,39 mmol) en THF (10 ml), se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl con enfriamiento y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 3,9 g de la mezcla de producto bruto. Se calentó una suspensión de la mezcla de producto bruto (3,9 g) en etanol (20 ml) con HCl conc. (2 ml) a 80°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente. Se disolvió el sólido en agua y se neutralizó mediante NaHCO₃, seguido por extracción con CH₂Cl₂. Se purificó el producto mediante cromatografía para dar dos productos: 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxi-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona (128 mg, 5%) y 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona (340 mg, 9%). Datos seleccionados para 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona: EM (ES) m/z: 326,00; p.f. 226-227°C.

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)3-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona

A una disolución de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo (1,0 g, 6,79 mmol) en DMF (100 ml), se le añadieron NaH (1,065 g, 26,63 mmol) y (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (1,85 g, 8,15 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 d a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo y se extrajeron los productos con acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1,9 g del elemento estructural del anillo B con un rendimiento del 92%.

Se añadió lentamente n-butil-litio (2,84 ml, 7,1 mmol, disolución 2,5 M en hexano) a una disolución de 2,4-dimetoxi-6-metilbenzamida (650 mg, 3,1 mmol) en THF (30 ml), bajo nitrógeno con enfriamiento (baño de hielo-sal), manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla durante 1 h a 0°C, y entonces se enfrió hasta -50°C y se añadió rápidamente una disolución de 4-(2-terc-butildimetilsilanilo)etoxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo (el elemento estructural del anillo B, anteriormente) (996 mg, 3,26 mmol) en THF (10 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se permitió que se calentase la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió una disolución saturada de NH₄Cl con enfriamiento, y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 1,2 g de producto bruto.

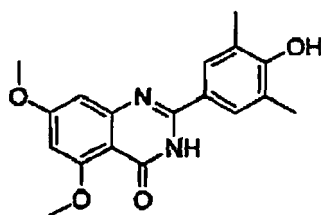
Se trató el producto bruto anterior (1,2 g) con etanol (10 ml) y HCl conc. (2 ml) a 80°C durante 1 h. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en metanol y se neutralizó mediante NaHCO₃. Se evaporó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna para dar 3-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxilisoquinolin-1(2H)-ona (100 mg, 11%). Datos seleccionados: p.f. 193-195°C.

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-7-(morfolinometil)isoquinolin-1(2H)-ona

Se añadió bromuro de hidrógeno en ácido acético (13 ml, al 33% en peso) a una mezcla de ácido 2-metilbenzoico

(4,08 g, 30 mmol), paraformaldehído (2,50 g, 83,0 mmol) y ácido o-fosfórico (7 ml, al 85%). Se agitó la mezcla de reacción a 115°C durante 15 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se formó un precipitado de color blanco. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (300 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente dio 6,84 g de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disolvió el compuesto anterior (6,8 g) en diclorometano anhidro (150 ml). Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (7,8 ml). Tras completarse la adición, se añadieron 3 gotas de DMF anhidra. Se produjo una reacción vigorosa y se continuó con la agitación durante la noche. Se eliminaron el disolvente y el cloruro de oxalilo en exceso a presión reducida y se secó el residuo a vacío para dar 7,02 g de un líquido de color marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disolvió el compuesto anterior (7,02 g, 28,36 mmol) en THF anhidro (60 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de N-metilamina (2,0 M en THF, 19 ml, 38,03 mmol) bajo nitrógeno. Se continuó con la agitación durante 15 min. a 0°C. Se retiró el baño de hielo, y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se formó un precipitado de color blanco. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (150 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (50 ml), disolución saturada de NaHCO₃ (2x50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente dio 5,64 g de 5-bromometil-2,N-dimetilbenzamida como un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una disolución del compuesto anterior (2,42 g, 10 mmol) en THF anhidro se le añadió morfolina (1,92 g, 22 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se formó un precipitado de color blanco. Se continuó con la agitación durante la noche. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (150 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente dio un aceite incoloro, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 230-400 de malla; metanol al 0-5% en CH₂Cl₂ como eluyente) para dar el producto intermedio de benzamida deseado (0,50 g de rendimiento, 20%). Se añadió gota a gota N-butil-litio (disolución 1,6 M en hexanos, 4,1 ml, 6,6 mmol) a una disolución de la benzamida (0,5 g, 2,0 mmol) en THF anhidro (4 ml) a -10°C a lo largo de un periodo de 10 min. bajo nitrógeno. Se continuó con la agitación a 0°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -50°C. Se añadió rápidamente una disolución de 4-(terc-butildimetilsilanilo)-3,5-dimetilbenzonitrilo (0,653 g, 2,5 mmol en THF anhidro (3 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se permitió que se calentase la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio (5 ml) seguido por acetato de etilo (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (5 ml) y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente dio 1,23 g de un material gomoso de color amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disolvió el compuesto anterior (1,2 g) en 10 ml de etanol anhidro. Se añadió HCl conc. (1 ml) y se sometió a reflujo la mezcla durante 15 min., entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se basificó el compuesto bruto con amoniaco metanólico y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 230-400 de malla; metanol al 0-5% en CH₂Cl₂ como eluyente) para dar 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-7-morfolin-4-ilmetil-2H-isoquinolin-1-ona (35 mg) como un sólido de color blanco (la base libre). A una disolución del compuesto anterior (35 mg) en CH₂Cl₂ (5 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió gota a gota cloruro de hidrógeno en éter (0,5 ml, 1,0 M) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se secó a vacío para dar el clorhidrato de 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-7-(morfolinometil)isoquinolin-1(2H)-ona (36 mg, 93%) como un sólido de color amarillo. Datos seleccionados: p.f. 281-283°C (clorhidrato).

Ejemplo 4



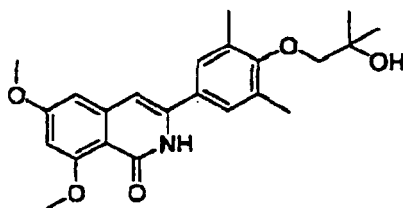
2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona

Se enfrió hasta 0°C una disolución de 3,5-dimetoxianilina (199 g, 1,30 mol) en éter (5,0 l) en un matraz de 3 bocas de 5 l. Se burbujeó gas HCl (227 g) a través de la disolución a lo largo de 45 min. Tras 45 min. a 10°C, se filtró la mezcla, se lavó con acetato de isopropilo (4 l), y se secó durante la noche a alto vacío a 45°C para dar el clorhidrato (242,3 g, 98%), como un sólido de color blanco. Se calentó una mezcla del clorhidrato anterior (20 g, 0,105 mol) y cloruro de oxalilo (33 ml) en un matraz de 3 bocas equipado con un condensador de reflujo durante 2 h con agitación (temperatura externa de 170°C), y se destiló el cloruro de oxalilo de la mezcla de reacción. Se enfrió el matraz hasta 0°C y se añadió metanol (40 ml). Se calentó hasta reflujo la mezcla de reacción durante 45 min., se filtró mientras estaba caliente, y se lavó con metanol (80 ml) para dar la 4,6-dimetoxiisatina (17,2 g, 79%) como un sólido de color verde amarillento. A una disolución calentada (temperatura externa de 70°C) de la isatina (182 g, 0,78 mol) en NaOH acuoso (al 40%, 1,5 l) se le añadió H₂O₂ (al 35%, 405 ml) lentamente a lo largo de 2 h. Tras la adición de cada porción de H₂O₂, la temperatura de reacción interna (inicialmente de 64°C) aumentó (hasta una temperatura máxima de 80°C). Tras completarse la adición, se agitó entonces la mezcla de reacción que forma espuma durante 2 h adicionales a 70°C, y se permitió que se agitase la mezcla durante la noche mientras se enfriaba hasta TA. Se

calentó la mezcla hasta 70°C. Se añadió H₂O₂ adicional (75 ml), y se agitó la mezcla a 70°C durante 2 h adicionales hasta que se completó la reacción. Tras enfriamiento hasta 10°C (temperatura del baño), se añadió Na₂S₂O₃ acuoso (150 ml, saturado). Se llevó la mezcla hasta pH 8 con HCl (al 37%, 1,6 l) y pH 6 con ácido acético (glacial, 75 ml), sin permitir que se calentase la mezcla de reacción hasta más de 40°C. La filtración de la mezcla de reacción y el lavado con agua (4 l) dieron el aminoácido esperado como un sólido de color tostado (83,7 g, 55%). A una disolución del aminoácido (82,7 g, 0,42 mol) en THF anhidro (4,2 l) se le añadió EDCI (89,2 g, 0,48 mol), HOBt (65 g, 0,48 mol) y NMM (51,3 ml), y se permitió que se agitase la mezcla a TA durante 3 h. Se añadió NH₃ acuoso (83 ml, al 50%), y se agitó la mezcla a TA durante 16 h. Se añadió agua (1,25 l), y se extrajo la mezcla con DCM (2x250 ml). Entonces se lavaron los extractos combinados con agua (2x500 ml). La concentración, la formación de una suspensión espesa con éter (550 ml), la filtración y el secado a alto vacío dieron 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (46,7 g, 57%) como un sólido de color marrón.

Se mezclaron 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (1,06 g, 5,4 mmol), 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,810 g, 5,4 mmol), K₂CO₃ (0,747 g, 5,4 mmol) e I₂ (1,645 g, 6,5 mmol) en DMF (20 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 12 h. Se enfrió hasta TA y se vertió en hielo triturado. Se recogió el sólido y se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,9 g, 51%) como un sólido de color blanco. Datos seleccionados: p.f. 291-293°C.

Ejemplo 5 (ejemplo de referencia)



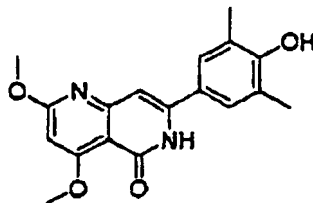
3-(4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona

A una disolución de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (2,00 g, 13,5 mmol) y 1-cloro-2-metilpropan-2-ol (8,85 g, 81,5 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió carbonato de potasio (7,5 g, 54 mmol) y agua (5 ml). Se agitó a reflujo la mezcla de reacción durante 24 h y se enfrió hasta TA. Se separó por filtración el sólido precipitado y se lavó con agua. Se disolvió el sólido en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente dio 4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo (2,9 g, 97%) como un sólido de color blanco.

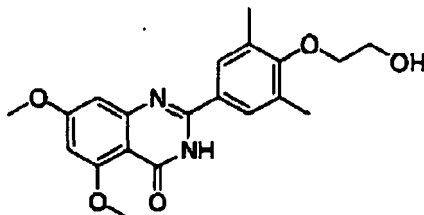
A una disolución de 4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo (2,90 g, 13,2 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se le añadió imidazol (2,7 g, 40 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (2,19 g, 14,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA bajo nitrógeno durante 3 d. Se añadió agua (200 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (2x100 ml) y salmuera (100 ml), y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna para dar 4-[2-(terc-butildimetilsilanilo)-2-metilpropoxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo (2,24 g, 54%). Se añadió n-butillitio (6,2 ml, 6,6 mmol, disolución 1,6 M en hexanos) a una disolución de 2,4-dimetoxi-6-N-dimetilbenzamida (0,9 g, 4,3 mmol) en THF anhidro (10 ml) gota a gota a -10°C a lo largo de un periodo de 10 min. bajo nitrógeno. Se continuó con la agitación a 0°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -50°C. Se añadió rápidamente una disolución de 4-[2-(terc-butildimetilsilanilo)-2-metilpropoxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo (1,68 g, 4,73 mmol) en THF anhidro (5 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se permitió que se calentase la mezcla de reacción hasta TA. Se continuó con la agitación a TA durante 1 h. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio (10 ml) seguido por acetato de etilo (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (10 ml) y se secó (Na₂SO₄). Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 230-400 de malla; metanol al 0-5% en CH₂Cl₂ como eluyente) para dar 3-{4-[2-(terc-butildimetilsilanilo)-2-metilpropoxi]-3,5-dimetilfenil}-6,8-dimetoxi-2H-isoquinolin-1-ona (0,82 g, 37%), como un sólido de color blanco.

Se disolvió el compuesto anterior (0,42 g, 0,82 mmol) en THF anhidro (20 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (4,1 ml, disolución 1,0 M en THF) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 10 min., luego a TA durante 2 h y entonces se agitó a 70°C durante 24 h. Se enfrió la mezcla hasta TA. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 230-400 de malla; metanol al 0-4% en CH₂Cl₂ como eluyente) para dar 3-(4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona (0,15-g, 46%), como un sólido de color blanco. Datos seleccionados: EM (ES) m/z: 397,98; p.f. 252-254°C en descomposición.

Ejemplo 6 (ejemplo de referencia)

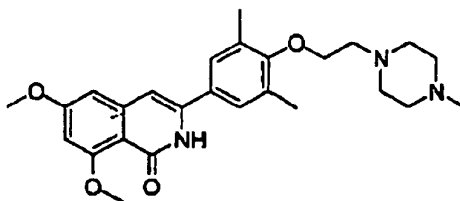
7-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2,4-dimetoxi-1,6-naftiridin-5(6H)-ona

Se agitó a reflujo una mezcla de ácido malónico (20 g, 192 mmol), 2,4,6-triclorofenol (72 g, 365 mmol) y oxiclورو de fósforo (38 ml, 403,2 mmol) durante 12 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 70°C y se vertió en agua con hielo. Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar éster bis-(2,4,6-tricloro-fenílico) del ácido malónico (85 g, 95%). Se agitó a reflujo una disolución de éster bis-(2,4,6-tricloro-fenílico) del ácido malónico (85 g, 184 mmol) y 3-aminocrotonato de etilo (26,08 g, 201,9 mmol) en bromobenceno (100 ml) durante 50 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 50°C y se diluyó con EtOAc (260 ml). Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para dar éster etílico del ácido 4,6-dihidroxi-2-metilnicotínico (31 g, 86%). Se agitó a reflujo una disolución de éster etílico del ácido 4,6-dihidroxi-2-metilnicotínico (31 g, 157 mmol) en oxiclورو de fósforo (80 ml, 629 mmol) durante 1,5 h. Se eliminó el oxiclورو de fósforo extra y se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo. Se eliminó el sólido mediante filtración. Se extrajo el filtrado con diclorometano (3x100 ml) y se concentró. Se purificó el residuo adicionalmente mediante cromatografía en columna, para proporcionar éster etílico del ácido 4,6-dicloro-2-metilnicotínico (16,9 g, 46%). Se mezcló una disolución de éster etílico del ácido 4,6-dicloro-2-metilnicotínico (16,9 g, 71,3 mmol) en MeOH (60 ml) con metóxido de sodio (58 ml, 258,68 mmol) y se agitó a reflujo durante 12 h. Se extinguió la reacción añadiendo HOAc (50 ml). Se diluyó la mezcla con agua (200 ml), se extrajo con diclorometano (3x100 ml) y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc = 6:1), para proporcionar éster metílico del ácido 4,6-dimetoxi-2-metilnicotínico (10 g, 67%). Se agitó a reflujo una disolución de éster metílico del ácido 4,6-dimetoxi-2-metilnicotínico (2,6 g, 12,3 mmol), hidróxido de litio (1,06 g, 44,08 mmol) en agua (40 ml), MeOH (30 ml) y THF (20 ml) durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad. Se mezcló el residuo con HCl (conc., 20 ml) y se concentró de nuevo a alto vacío hasta sequedad para proporcionar ácido 4,6-dimetoxi-2-metilnicotínico bruto (rendimiento cuantitativo). A una disolución de ácido 4,6-dimetoxi-2-metilnicotínico (2,5 g, 12,0 mmol) en diclorometano (50 ml) y THF (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de oxalilo (2,57 ml, 29,4 mmol) y DMF (3 gotas). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 h, se concentró hasta sequedad usando un evaporador rotatorio para proporcionar sal de HCl de cloruro de ácido 4,6-dimetoxi-2-metilnicotínico bruto (2,8 g, cuantitativo). Se vertió una disolución de sal de HCl de cloruro de ácido 4,6-dimetoxi-2-metilnicotínico (4,8 g, 23,5 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente en un vaso de precipitados de hidróxido de amonio (200 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se extrajo con diclorometano (3x100 ml), y se concentró usando un evaporador rotatorio para proporcionar 4,6-dimetoxi-2-metil-nicotinamida (2,4 g, 52%) como un sólido de color amarillo claro. Se mezcló una disolución de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (2,00 g, 13,59 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente con hidruro de sodio (0,706 g, 17,6 mmol) y se agitó durante 0,5 h. Se añadió bromuro de bencilo (1,82 ml, 13,59 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h. Se extinguió la reacción añadiendo agua (200 ml), se extrajo con EtOAc (3x100 ml) y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-benciloxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (3,25 g, 100%) como un sólido de color blanco. A una disolución de 4,6-dimetoxi-2-metil-nicotinamida (1 g, 5,1 mmol) en THF (120 ml) a -20°C se le añadió n-BuLi (9,6 ml, 15,3 mmol). Se agitó la reacción a -20-0°C durante 2,5 h y entonces se enfrió hasta -78°C. Se añadió 4-benciloxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (1,21 g, 5,1 mmol), se retiró el baño de enfriamiento, y se permitió que se calentase la reacción gradualmente hasta temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 20 h se extinguió la reacción añadiendo agua (100 ml), se extrajo con diclorometano (3x100 ml) y se concentró usando un evaporador rotatorio. Se purificó el residuo adicionalmente en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc/MeOH = 3:2:1) para proporcionar 7-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-2,4-dimetoxi-[1,6]naftiridin-5-ilamina (0,4 g, 19%) y 7-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-2,4-dimetoxi-6H-[1,6]naftiridin-5-ona (0,34 g, 16%). Se mezcló una disolución de 7-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-2,4-dimetoxi-6H-[1,6]naftiridin-5-ona (0,34 g, 0,82 mmol) en DMF (100 ml) y se mezcló MeOH (100 ml) con paladio/carbono (0,1 g) y se sometió a hidrogenación (50 psi) durante 2 h. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado a alto vacío para proporcionar 7-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-2,4-dimetoxi-6H-[1,6]naftiridin-5-ona (0,23 g, 88%). Se mezcló una disolución de 7-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-2,4-dimetoxi-6H-[1,6]naftiridin-5-ona (0,23 g, 0,7 mmol) en MeOH (20 ml) y se mezcló DCM (20 ml) con HCl en éter (7 ml, 7 mmol) y se agitó durante 0,5 h. Se concentró la reacción usando un evaporador rotatorio para obtener un residuo sólido. Se aclaró el sólido con DCM, se recogió mediante filtración, se lavó con DCM para proporcionar la sal de HCl de 7-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2,4-dimetoxi-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (0,15 g, 59%) como un sólido de color amarillo claro. Datos seleccionados: EM (ES) m/z: 327,06; p.f. >324°C en descomposición (sal de HCl).

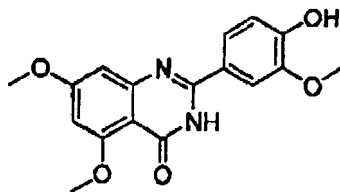
Ejemplo 72-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona

Se agitó una disolución de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (0,60 g, 3,06 mmol) y 4-[2-(terc-butildimetilsilanoxi)etoxi]-3,5-dimetilbenzaldehído (0,856 g, 2,78 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 70°C durante 1 h. Se añadieron yodo (0,846 g, 3,33 mmol) y carbonato de potasio (0,384 g, 2,78 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente dio el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (444 mg, 39%) como un sólido de color blanco. Datos seleccionados: 229-231°C.

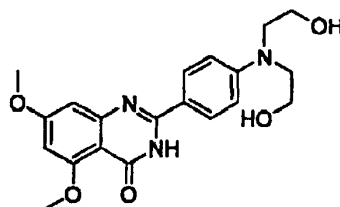
- 10 Alternativamente, puede sintetizarse 2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona mediante el siguiente método. Se colocó en un matraz de fondo redondo seco de 2 l con un condensador de reflujo y agitador magnético 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (26,9 g, 0,179 mol) en etanol (350 ml). Se añadieron 2-cloroetanol (87,6 g, 1,074 mol) y K₂CO₃ (99 g, 0,716 mol) y se calentó hasta reflujo la mezcla de reacción durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se diluyó el producto bruto con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la eliminación del disolvente dio 45 g de producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 230-400 de malla; acetato de etilo al 50% en hexano como eluyente) para dar 33,3 g (95%) de producto. A una disolución de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (33,45 g, 0,170 mol) y 4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído (33,3 g, 0,170 mol) en N,N-dimetilacetamida (300 ml), se le añadieron NaHSO₃ (33,3 g, 0,187 mol) y p-TSA (3,2 g, 17,1 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 150°C durante 14 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua y se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. Se filtraron los sólidos separados y se secaron para dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 230-400 de malla: metanol al 5% en CH₂Cl₂ como eluyente) para dar 2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (33 g, 52%).

Ejemplo 8 (ejemplo de referencia)3-(3,5-dimetil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6,8-dimetoxiisocromen-1(2H)-ona

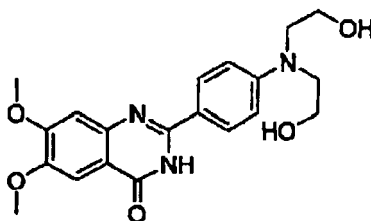
- 30 Se disolvió el compuesto 3-[4-(2-cloro-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-6,8-dimetoxi-isocromen-1-ona (298 mg, 0,767 mmol) en DMSO (5 ml) y se añadieron N-metilpiperazina (388 mg, 3,83 mmol) y Et₃N (392 mg, 3,83 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 110°C durante 16 h antes de enfriarse hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se evaporó el disolvente a vacío para dejar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna. El rendimiento fue de 60 mg (17%). Se combinaron el compuesto 3-[3,5-dimetil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-fenil]-6,8-dimetoxi-isocromen-1-ona (60 mg, 0,13 mmol) y NH₃ (disolución 2,0 M en etanol, 20 ml) en una bomba de acero y se calentaron a 130°C durante 16 h. Se eliminó el disolvente y se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna. Entonces se convirtió el compuesto en la sal de clorhidrato de 3-(3,5-dimetil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6,8-dimetoxiisocromen-1(2H)-ona (40 mg, 62%), un sólido de color blanquecino. Datos seleccionados: EM (ES) m/z: 452,1; p.f. 195-198°C (sal de HCl).

Ejemplo 92-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona

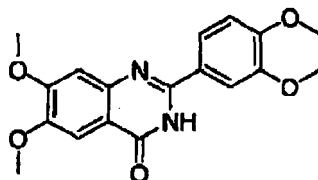
- 5 Se sintetizó 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida y 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído, usando el método descrito para 5,7-dimetoxi-2-(piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona. Se aisló 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (90 mg, 36%) como un sólido de color blanco. Datos seleccionados: EM (m/z): 329,06; p.f. 294-296°C.

Ejemplo 102-(4-(bis(2-hidroxi-etil)amino)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona

- 10 Se sintetizó 2-(4-(bis(2-hidroxi-etil)amino)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida y 4-[bis(2-hidroxi-etil)-amino]-benzaldehído, usando el método descrito para 5,7-dimetoxi-2-(piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona. Se aisló 2-(4-(bis(2-hidroxi-etil)amino)fenil)-5,7-dimetoxi-quinazolin-4(3H)-ona (120 mg, 41%) como un sólido de color amarillo. Datos seleccionados: EM (m/z): 386,15; p.f. 249-251°C:

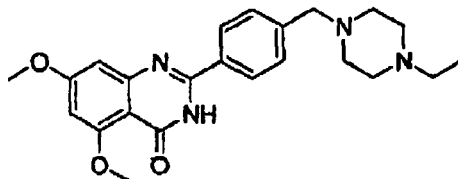
Ejemplo 11

- 15
20 2-(4-(bis(2-hidroxi-etil)amino)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona
Se sintetizó 2-(4-(bis(2-hidroxi-etil)amino)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-4,5-dimetoxibenzamida y 4-(N,N-bis(2-hidroxi-etil)amino)benzaldehído, usando el método descrito para 5,7-dimetoxi-2-(piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona. Se aisló 2-(4-(bis(2-hidroxi-etil)amino)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (72 mg, 24%) como un sólido de color amarillo. Datos seleccionados: EM (m/z): 386,15; p.f. 268-270°C.

Ejemplo 122-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona

- 25 Se sintetizó 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-4,5-dimetoxibenzamida y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído, usando el método descrito para 5,7-dimetoxi-2-(piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona. Se aisló 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6,7-dimetoxi-quinazolin-4(3H)-ona (180 mg, 69%) como un sólido de color amarillo claro. Datos seleccionados: EM (m/z): 341,03; p.f. 316,4-318,2°C.

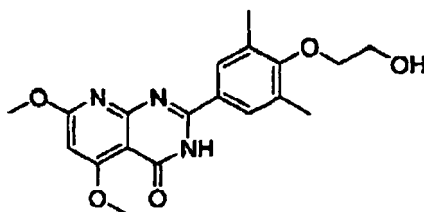
Ejemplo 13

2-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona

5 A una disolución de éster etílico del ácido 4-bromoetil-benzoico (4,0 g, 16,46 mmol) en THF (30 ml), se le añadió N-etilpiperazina (3,76 g, 32,92 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente para dar 4,61 g de éster etílico del ácido 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-benzoico (rendimiento del 100%). Se llevó LAH (0,792 g, 20,86 mmol) a un matraz seco de 3 bocas y se añadió THF (60 ml) con enfriamiento. Se añadió lentamente una disolución de éster etílico del ácido 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-benzoico (4,61 g, 16,69 mmol) en THF (10 ml) con enfriamiento. Tras completarse la adición, se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, se añadió disolución de NaOH al 10% y entonces se añadió agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente para dar 2,78 g de (4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil)-metanol bruto con un rendimiento del 78%. A un matraz de 3 bocas que contenía CH₂Cl₂ anhidro (100 ml) enfriado hasta -78°C se le añadieron cloruro de oxalilo (1,8 g, 14,25 mmol) y DMSO (1,85 g, 23,76 mmol) y se agitó la mezcla durante 15 min. a -78°C. Se añadió la disolución de (4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil)-metanol (2,78 g, 11,88 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a -78°C y se agitó a -78°C durante 1 h. Entonces se añadió Et₃N (4,8 g, 47,52 mmol) a -78°C. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente. Se añadió agua y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Entonces, se eliminó el disolvente para dar 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)benzaldehído bruto (2,5 g, 91%).

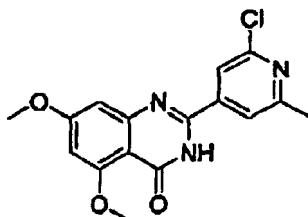
25 A una disolución de 2-amino-4,8-dimetoxi-benzamida (150 mg, 0,76 mmol) y 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)benzaldehído (177 mg, 0,76 mmol) en N,N-dimetilacetamida (10 ml), se le añadieron NaHSO₃ (150 mg, 0,84 mmol) y p-TSA (319 mg, 1,68 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 150°C durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua y se neutralizó la mezcla con NaHCO₃. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5,7-dimetoxi-quinazolin-4(3H)-ona (87 mg, 27%), que se convirtió en la sal de clorhidrato. Datos seleccionados: EM (ES) m/z: 409,11; p.f. 278-280°C (en descomposición).

Ejemplo 14

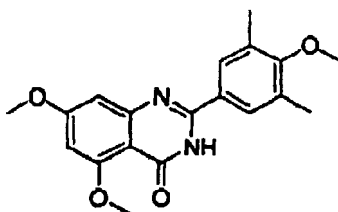


30 2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

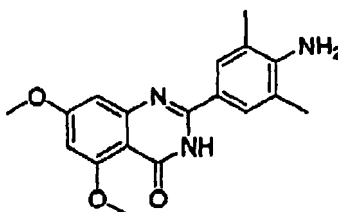
35 A una disolución de 2-amino-4,6-dimetoxi-nicotinamida (1,07 g, 5,42 mmol) y 4-[2-(terc-butildimetilsilanoxi)etoxi]-3,5-dimetilbenzaldehído (1,67 g, 5,42 mmol) en N,N-dimetilacetamida (25 ml), se añadieron NaHSO₃ (1,06 g, 5,97 mmol) y p-TSA (1,14 g, 5,97 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 150°C durante 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. Se recogió el sólido para dar 3,25 g de producto bruto. A una disolución del producto bruto (3,25 g, 6,70 mmol) en THF (50 ml), se le añadió TBAF (3,6 g, 13,4 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente, y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 230-400 de malla; metanol al 2% en CH₂Cl₂ como eluyente) para dar 2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (132 mg, 6%). Datos seleccionados: EM (ES) m/z: 371,99; p.f. 255-256°C.

Ejemplo 152-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona

- 5 Siguiendo el método descrito para 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona, se sintetizó 2-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida y cloruro de 2-cloro-6-metilisonicotinoilo con un rendimiento del 75% como un sólido de color blanco. Datos seleccionados: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,95 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,74 (d, J = 2,33 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); EM (APCI) m/z 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 1610 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona

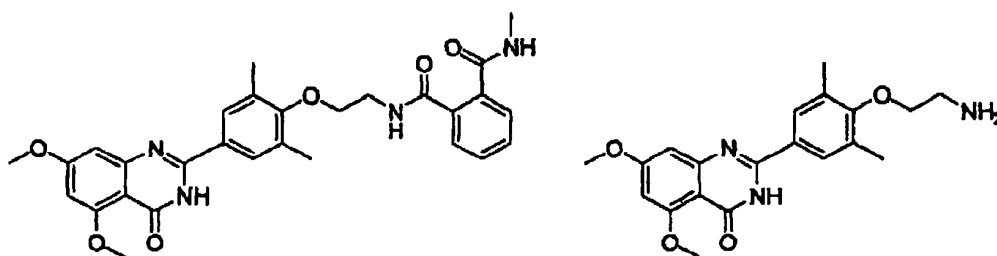
- A una disolución de ácido 4-metoxi-3,5-dimetilbenzoico (0,100 g, 0,555 mmol) en CH_2Cl_2 (2,77 ml) enfriada hasta 0-5°C se le añadió cloruro de oxalilo (67,8 μl , 0,777 mmol) seguido por la adición gota a gota de DMF (4,3 μl , 0,056 mmol). Se agitó la mezcla durante 50 min., se eliminaron los componentes volátiles a vacío, y se usó el cloruro de ácido bruto inmediatamente sin purificación adicional.
- 15 A una mezcla de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (0,0990 g, 0,566 mmol) y piridina (44,9 μl , 0,555 mmol) en THF (2,02 ml) se le añadió gota a gota una disolución del cloruro de ácido (residuo bruto descrito anteriormente) en THF (925 μl). Tras 16 h, se diluyó la mezcla con EtOAc (300 ml), se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3x75 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (3x75 ml) y salmuera (75 ml). Se aisló el sólido de color amarillo insoluble mediante filtración para proporcionar la amida (0,150 g, 83%). Se calentó una mezcla de la amida (0,148 g, 0,413 mmol) y NaOH 2 M (7,00 ml) a 85°C durante 19 h, se enfrió hasta 5°C y se neutralizó con HCl 4 M en dioxanos. Se filtró el sólido de color blanco y se aclaró con acetona para proporcionar 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,144 g, 100%). Datos seleccionados: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,00 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,74 (d, J = 2,33 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), EM (APCI) m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 20

Ejemplo 1725 2-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona

- A una disolución de ácido 3,5-dimetil-4-nitrobenzoico (1,00 g, 5,12 mmol) en CH_2Cl_2 (25,6 ml) enfriada hasta 0-5°C se le añadió cloruro de oxalilo (0,626 ml, 7,17 mmol) seguido por la adición gota a gota de DMF (39,8 μl). Se agitó la mezcla durante 2 h, se eliminaron los componentes volátiles a vacío, y se usó el cloruro de ácido bruto inmediatamente sin purificación adicional. A una mezcla de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (0,913 g, 4,65 mmol) y piridina (414 μl , 5,12 mmol) en THF (18,6 ml) se le añadió gota a gota una disolución del cloruro de ácido (residuo bruto descrito anteriormente) en THF (8,53 ml). Tras 16 h, se diluyó la mezcla con EtOAc (500 ml), se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (3x100 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (3x100 ml) y salmuera (100 ml). Se aisló el sólido de color amarillo insoluble mediante filtración para proporcionar la amida (1,51 g, 87%). Se calentó una mezcla de la
- 30

amida (1,50 g, 4,03 mmol) y NaOH acuoso 2 M (25,0 ml) a 85°C durante 17 h, entonces se añadió THF (50 ml) y se agitó a reflujo durante 25 h. Se eliminaron los componentes volátiles a vacío, se enfrió la mezcla hasta 5°C, y se neutralizó con HCl 4 M en dioxanos. Tras agitar durante 30 min., se filtró el sólido de color blanco y se liofilizó en MeCN/H₂O para proporcionar el compuesto ciclado (1,36 g, 95%). Se agitó una mezcla del compuesto ciclado (0,200 g, 0,563 mmol), Na₂S₂O₄ (0,980 g, 5,63 mmol), agua (5,00 ml) y MeOH (15,0 ml) a 70°C durante 2 h. Se eliminaron los componentes volátiles a vacío, entonces se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (2x100 ml) y salmuera (75 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminaron los componentes volátiles a vacío para proporcionar 2-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,062 g, 34%) como un sólido de color amarillo. Datos seleccionados: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,45 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 6,66 (d, J = 2,25 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,24 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,14 (s, 6H); EM (APCI) m/z 326 [M+H]⁺.

Ejemplo 18



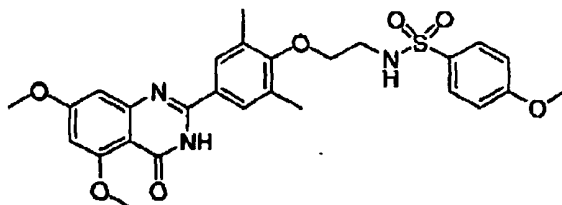
N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida (izquierda)

15 y

2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (derecha)

Se calentó a 80°C una mezcla de 3,5-dimetil-4-hidroxi-benzaldehído (0,600 g, 4,00 mmol), N-(2-bromoetil)-ftalimida (1,22 g, 4,80 mmol), K₂CO₃ (0,829 g, 6,00 mmol), NaI (3,00 g, 20,0 mmol) en DMF (40,0 ml) durante 2,5 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con NaOH 1 M (2x100 ml), HCl 1 M (2x100 ml), salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se sometió el residuo a cromatografía sobre gel de sílice (40 g, hexanos/EtOAc) para proporcionar el éter esperado (0,300 g, 23%) como un sólido de color amarillo. Se agitó a reflujo una mezcla del éter anterior (0,293 g, 0,907 mmol), 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (0,178 g, 0,907 mmol), NaHSO₃ (al 94%, 0,100 g, 0,907 mmol) y p-TsOH·H₂O (0,0173 g, 0,0907 mmol) en DMA (11,3 ml) durante 1,5 h entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con EtOAc (250 ml), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (3x75 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se sometió el residuo a cromatografía sobre gel de sílice (40 g, CH₂Cl₂/CH₃OH) para proporcionar el producto esperado (0,076 g, 17%) como un sólido de color amarillo claro. Se agitó una mezcla del compuesto anterior (0,213 g, 0,426 mmol) y metilamina 2 M en THF (25,0 ml) a temperatura ambiente durante 17 h. Se eliminaron los componentes volátiles a vacío y se sometió el residuo a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida (0,0493 g, 22%) y el compuesto 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,0360 g, 23%) como sólidos de color blanco. Datos seleccionados para N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,80 (s, 1H), 8,51 (t, J = 5,57 Hz, 1H), 8,18 (q, J = 4,57 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,53-7,42 (m, 4H), 6,74 (d, J = 2,31 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,29 Hz, 1H), 3,96-3,80 (m, 8H), 3,61 (q, J = 5,73 Hz, 2H), 2,71 (d, J = 4,62 Hz, 3H), 2,32 (s, 6H); EM (APCI) m/z 531 [M+H]⁺. Datos seleccionados para 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (s, 2H), 6,74 (d, J = 2,31 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (t, J = 5,76 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 5,75 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H); EM (APCI) m/z 370 [M+H]⁺.

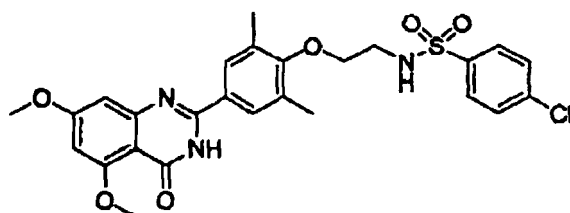
40 Ejemplo 19



N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)4-metoxibencenosulfonamida

Se agitó una mezcla de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,060 g, 0,162 mmol), cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (0,044 mg, 0,211 mmol) y trietilamina (29,4 μ l, 0,211 mmol) en CH_2Cl_2 (812 μ l) a temperatura ambiente durante 3 h. Se sometió la muestra directamente a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar

- 5 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibencenosulfonamida (0,046 g, 53%) como un sólido de color blanco tras liofilización en MeCN/ H_2O . Datos seleccionados: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,81 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,17-7,07 (m, 2H), 6,73 (d, J = 2,31 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,29 Hz, 1H), 3,91-3,75 (m, 11H), 3,12 (q, J = 5,75 Hz, 2H), 2,24 (s, 6H); EM (APCI) m/z 540 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

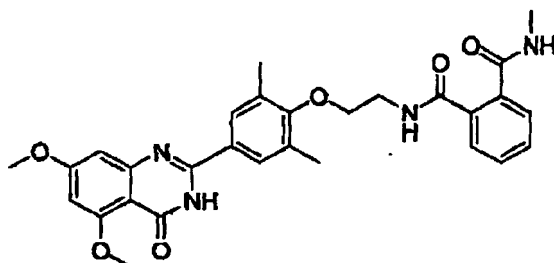
Ejemplo 20

10

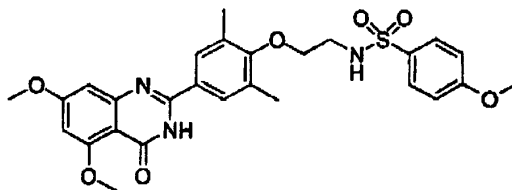
4-cloro-N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida

15 Siguiendo el método descrito para N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibencenosulfonamida, se preparó el compuesto 4-cloro-N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)benceno-sulfonamida a partir de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona con un rendimiento del 51% y se aisló como un sólido de color blanco tras liofilización en MeCN/ H_2O . Datos seleccionados: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,8 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,9 - 7,6 (m, 6H), 6,75 (1H), 6,5 (1H), 3,9 - 3,7 (m, 8H), 3,15 (m, 2H), 2,2 (s, 6H); EM (APCI) m/z 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

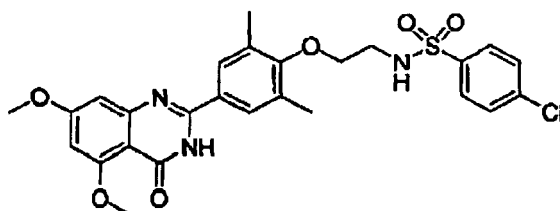
Ejemplo 21N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida

- 20 Se calentó una mezcla de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (0,600 g, 4,00 mmol), N-(2-bromoetil)-ftalimida (1,22 g, 4,80 mmol), K_2CO_3 (0,829 g, 6,00 mmol), NaI (3,00 g, 20,0 mmol) en DMF (40,0 ml) a 80°C durante 2,5 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con NaOH 1 M (2x100 ml), HCl 1 M (2x100 ml), salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se sometió el residuo a cromatografía sobre gel de sílice (40 g, hexano/EtOAc) para proporcionar el éter esperado (0,300 g, 23%) como un sólido de color amarillo. Se agitó a reflujo una mezcla del éter anterior (0,293 g, 0,907 mmol), 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (0,178 g, 0,907 mmol), NaHSO_3 (al 94%, 0,100 g, 0,907 mmol) y p-TsOH $\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,0173 g, 0,0907 mmol) en DMA (11,3 ml) durante 1,5 h, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con EtOAc (250 ml), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (3x75 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se sometió el residuo a cromatografía sobre gel de sílice (40 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) para proporcionar el producto esperado (0,075 g, 17%) como un sólido de color amarillo claro. Se agitó una mezcla del compuesto anterior (0,213 g, 0,426 mmol) y metilamina 2 M en THF (25,0 ml) a temperatura ambiente durante 17 h. Se eliminaron los componentes volátiles a vacío y se sometió el residuo a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida (0,0493 g, 22%) y el compuesto 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,0360 g, 23%) como sólidos de color blanco. Datos seleccionados para N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,80 (s, 1H), 8,51 (t, J = 5,57 Hz, 1H), 8,18 (q, J = 4,57 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,53-7,42 (m, 4H), 6,74 (d, J = 2,31 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,29 Hz, 1H), 3,96-3,80 (m, 8H), 3,61 (q, J = 5,73 Hz, 2H), 2,71 (d, J = 4,62 Hz, 3H), 2,32 (s, 6H); EM (APCI) m/z 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 25
- 30
- 35
- 40

Ejemplo 22N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibencenosulfonamida

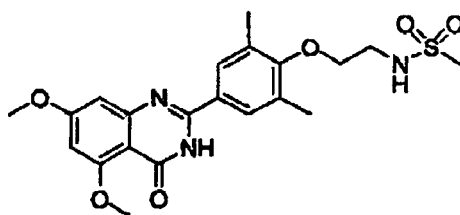
Se agitó una mezcla de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,060 g, 0,162 mmol), cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (0,044 mg, 0,211 mmol) y trietilamina (29,4 μ l, 0,211 mmol) en CH_2Cl_2 (812 μ l) a temperatura ambiente durante 3 h. Se sometió la muestra directamente a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar

5 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibencenosulfonamida (0,046 g, 53%) como un sólido de color blanco tras liofilización en MeCN/ H_2O . Datos seleccionados: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,81 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,17-7,07 (m, 2H), 6,73 (d, J = 2,31 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,29 Hz, 1H), 3,91-3,75 (m, 11H), 3,12 (q, J = 5,75 Hz, 2H), 2,24 (s, 6H); EM (APCI) m/z 540 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

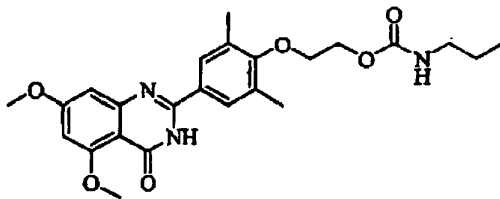
Ejemplo 234-cloro-N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida

15 Siguiendo el método descrito para N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibencenosulfonamida, se preparó el compuesto 4-cloro-N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)benceno-sulfonamida a partir de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona con un rendimiento del 51% y se aisló como un sólido de color blanco tras liofilización en MeCN/ H_2O . Datos seleccionados: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,8 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,9 - 7,6 (m, 6H), 6,75 (1H), 6,5 (1H), 3,9 - 3,7 (m, 8H), 3,15 (m, 2H), 2,2 (s, 6H); EM (APCI) m/z 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

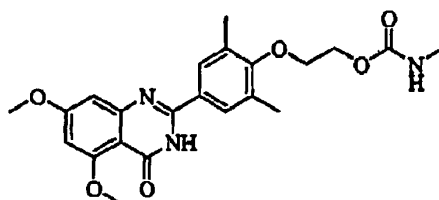
20

Ejemplo 24N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)metanosulfonamida

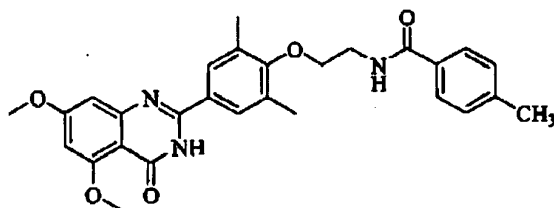
25 Siguiendo el método descrito para N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibencenosulfonamida, se preparó el compuesto N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)metanosulfonamida a partir de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona con un rendimiento del 42% y se aisló como un sólido de color blanco tras liofilización en MeCN/ H_2O . Datos seleccionados: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,82 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,33 (t, J = 5,94 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,31 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,30 Hz, 1H), 3,92-3,81 (m, 8H), 3,41-3,34 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,32 (s, 6H); EM (APCI) m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 25propilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etilo

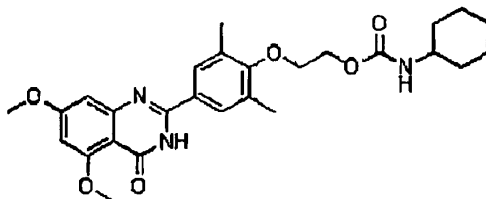
Se agitó una mezcla de 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,070 g, 0,19 mmol), isocianato de propilo (0,088 ml, 0,94 mmol) y TEA (0,14 g, 1,1 mmol) en THF (4,0 ml) a 70°C durante 16 h. Se filtró la mezcla, se lavó con THF, y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc (50 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), se secó y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se sometió el sólido resultante a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar propilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etilo (0,035 g, 41%) como un sólido de color blanquecino: Datos seleccionados: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,23 (t, J = 5,27 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,31 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 4,29 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 4,29 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,02-2,86 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,50-1,30 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,33 Hz, 3H); EM (APCI) m/z 456 [M+H]⁺.

Ejemplo 26metilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etilo

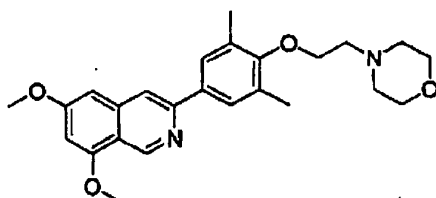
15 Siguiendo el método descrito para el propilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo, se preparó el compuesto metilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo a partir de 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona con un rendimiento del 11% y se aisló como un sólido de color blanquecino: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,74 (d, J = 2,29 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 4,55 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 4,55 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,60 (d, J = 4,57 Hz, 3H), 2,29 (s, 6H); EM (APCI) m/z 428 [M+H]⁺.

Ejemplo 27N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbenzamida

25 Se agitó una mezcla del compuesto 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,060 g, 0,16 mmol), cloruro de p-toluoilo (0,028 ml, 0,21 mmol) y PS-DIEA (0,057 g, 0,21 mmol) en CH₂Cl₂ (4,0 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Se filtró la mezcla, se lavó con CH₂Cl₂ y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbenzamida (0,037 g, 51%) como un sólido de color blanquecino: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,80-11,00 (s, 1H), 8,69 (t, J = 5,43 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,79 (d, J = 8,19 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 2,31 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,31 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 5,59 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,72-3,60 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 6H); EM (APCI) m/z 488 [M+H]⁺.

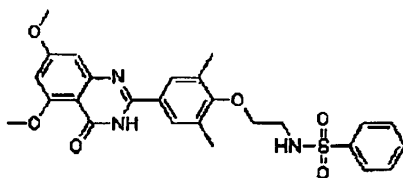
Ejemplo 28ciclohexilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo

Se agitó a reflujo una mezcla de 4-(6,8-dimetoxiisocuinolin-3-il)-2,6-dimetilfenol (0,100 g, 0,270 mmol), isocianato de ciclohexilo (172 μ l, 1,35 mmol) y Et₃N (263 μ l, 1,89 mmol) en THF (1,00 ml) durante 4 h, entonces se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (3 x 75 ml) y salmuera (75 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se sometió el residuo a cromatografía sobre gel de sílice (12 g, CH₂Cl₂/CH₃OH) y se secó por congelación el producto en MeCN/H₂O para proporcionar ciclohexilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo (0,0981 g, 73%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,24-7,05 (m, 1H), 6,73 (d, J = 2,30 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,31 Hz, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 1,82-1,46 (m, 5H), 1,18 (m, 5H); EM (APCI) m/z 496 [M+H]⁺.

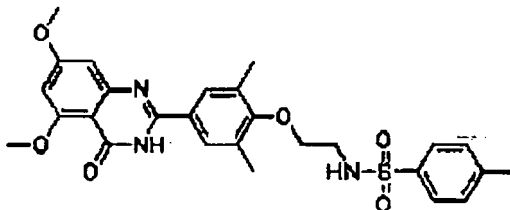
Ejemplo de referencia A4-(2-(4-(6,8-dimetoxiisocuinolin-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)morfolina

A una disolución de 4-(6,8-dimetoxiisocuinolin-3-il)-2,6-dimetilfenol (0,309 g, 1,0 mol) en THF anhidro (20 ml), se le añadieron trifenilfosfeno (0,52 g, 2,0 mmol), 4-(2-hidroxietil)morfolina (0,262 g, 2,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,387 g, 3,0 mmol). A esta disolución con agitación se le añadió azodicarboxilato de dietilo (0,348 g, 2,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno, entonces se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna para dar 3-[3,5-dimetil-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-6,8-dimetoxiisocuinolina (0,54 g) como un sólido de color blanco.

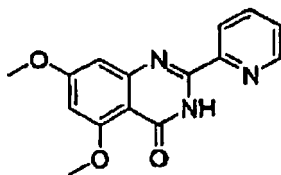
A una disolución del compuesto anterior (0,54 g, impuro) en éter-CH₂Cl₂ 1:1 (10 ml), se le añadió disolución 1,0 M de cloruro de hidrógeno en éter (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo con metanol al 10% en éter para dar 4-(2-(4-(6,8-dimetoxiisocuinolin-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)morfolina (0,323 g, 70% a lo largo de dos etapas) como un sólido de color amarillo. Datos seleccionados: EM (ES) m/z: 423,1; p.f. 239-240°C (sal de HCl).

Ejemplo 29N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida

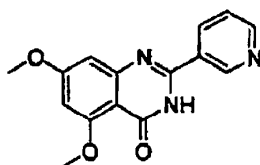
30 Siguiendo la metodología descrita para el ejemplo de referencia A, se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona con un rendimiento del 41% y se aisló como un sólido de color blanquecino: EM (APCI) m/z 510 [M+H]⁺.

Ejemplo 30N-(2-(4-(5,7-dimethoxy-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbencenosulfonamida

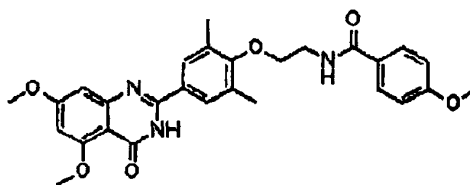
5 Siguiendo la metodología descrita para el ejemplo de referencia A, se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona con un rendimiento del 50% y se aisló como un sólido de color blanquecino: EM (APCI) m/z 524 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia B5,7-dimetoxi-2-(piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona

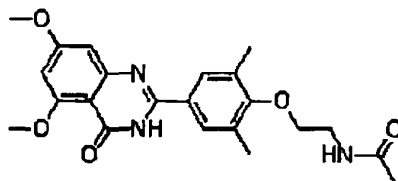
10 A una disolución de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (0,15 g, 0,764 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 ml) se le añadieron 2-piridincarboxaldehído (0,082 g, 0,764 mmol), hidrogenosulfito de sodio (al 58,5%, 0,15 g, 0,84 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (15 mg, 0,0764 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 150°C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (40 ml) y se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano (2x50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente y se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 230-400 de malla; metanol al 1% en CH₂Cl₂ como eluyente) para dar 5,7-dimetoxi-2-(piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,077 g, 36%) como un sólido de color blanco. Se convirtió la 5,7-dimetoxi-2-(piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona en el clorhidrato correspondiente. Datos seleccionados: EM (m/z): 284,0; p.f. 215-217°C (clorhidrato).

Ejemplo de referencia C20 5,7-dimetoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona

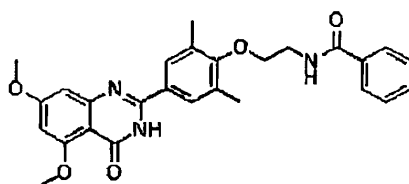
Se sintetizó 5,7-dimetoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida y 3-piridincarboxaldehído, usando el método descrito para el ejemplo de referencia B. Se aisló 5,7-dimetoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (105 mg, 48%) como un sólido de color blanco. Datos seleccionados: EM (m/z): 284,0; p.f. 257-259°C (clorhidrato).

25 Ejemplo 31N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibenzamida

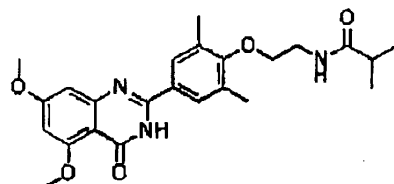
30 Siguiendo la metodología descrita para el ejemplo de referencia C, se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona con un rendimiento del 46% y se aisló como un sólido de color blanco: EM (APCI) m/z 526 [M+Na]⁺.

Ejemplo 32N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)etilacetamida

- 5 Siguiendo la metodología descrita para el ejemplo 27, se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona con un rendimiento del 40% y se aisló como un sólido de color blanco: EM (APCI) m/z 412 [M+H]⁺.

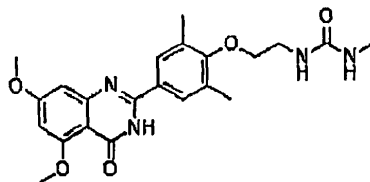
Ejemplo 33N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)benzamida

- 10 Siguiendo la metodología descrita para el ejemplo 27, se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona con un rendimiento del 66% y se aisló como un sólido de color blanco: EM (APCI) m/z 474 [M+H]⁺.

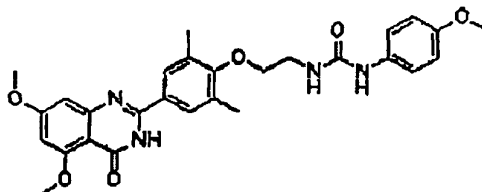
Ejemplo 34

- 15 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)isobutiramida

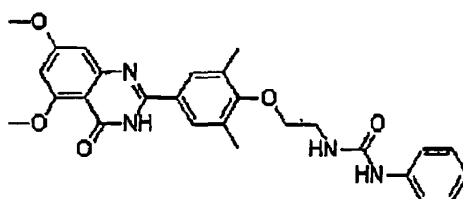
Siguiendo la metodología descrita para el ejemplo 27, se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona con un rendimiento del 59% y se aisló como un sólido de color blanco: EM (APCI) m/z 440 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

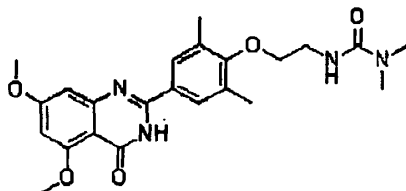
- 20 1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-metilurea
- 25 Se agitó una mezcla del compuesto 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,10 g, 0,27 mmol), isocianato de metilo (0,020 g, 0,35 mmol) y Et₃N (0,034 g, 0,35 mmol) en THF (4,0 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla, se lavó con CH₂Cl₂ y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,082 g, 71%) como un sólido de color blanco: EM (APCI) m/z 449 [M+Na]⁺.

Ejemplo 361-(2-(4-(5,7-dimethoxy-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-(4-metoxifenil)urea

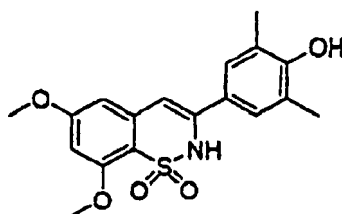
5 Siguiendo la metodología descrita para el ejemplo 35, se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona con un rendimiento del 57% y se aisló como un sólido de color blanco: EM (APCI) m/z 541 [M+Na]⁺.

Ejemplo 371-(2-(4-(5,7-dimethoxy-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-fenilurea

10 Siguiendo la metodología descrita para el ejemplo 35, se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona con un rendimiento del 59% y se aisló como un sólido de color amarillo claro: EM (APCI) m/z 489 [M+H]⁺.

Ejemplo 383-(2-(4-(5,7-dimethoxy-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-1,1-dimetilurea

15 Siguiendo la metodología descrita para el ejemplo 35, se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona con un rendimiento del 59% y se aisló como un sólido de color blanco: EM (APCI) m/z 441 [M+H]⁺.

Ejemplo 39 (ejemplo de referencia)20 1,1-dióxido de 6,8-dimetoxi-3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2H-1,2-benzotiazina

25 A un matraz de fondo redondo, de 3 bocas se le añadió 3,5-dimetoxitolueno (6,088 g, 40 mmol) y ciclohexano (28 ml) bajo nitrógeno. Se añadió carbonato de dimetilo (30,3 g, 336 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60°C. Se añadió ácido clorosulfónico en exceso a lo largo de un periodo de 15 min. Se eliminó el gas HCl liberado insertando un tubo en hidróxido de sodio sólido. Tras completarse la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta 70-72°C durante 1 h y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se separó por filtración el sólido y se lavó con carbonato de dimetilo/ciclohexano (1:1, 20 ml). Se secó el sólido a vacío para obtener material puro (6,13 g, 66%). A una mezcla del ácido sulfónico (producto de lo anterior, 4,65 g, 20 mmol) y trietilamina (2,03 g, 2,79 ml) en acetona (40 ml) se le añadió 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (cloruro cianúrico, 3,69 g, 20 mmol). Se calentó a reflujo la mezcla de

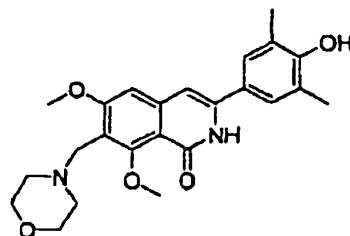
reacción durante 20 h antes de enfriarse hasta temperatura ambiente. Se hizo pasar la disolución a través de un lecho de Celite y se evaporó a vacío para dejar un sólido, que se separó por filtración y se lavó con hexano. Se usó la mezcla de producto y sal de hidróxido cianúrico y trietilamina (7,58 g) para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 A un matraz de fondo redondo de 3 bocas, equipado con un condensador (enfriamiento con acetona-hielo seco), se le añadió la mezcla de la etapa anterior (7,58 g) y acetona (100 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C y se burbujeó gas amoníaco a través de la disolución durante 0,5 h. Se dejó la mezcla de reacción en reposo durante la noche, permitiendo la evaporación lenta de gas amoníaco, seguido por la evaporación de disolvente. Se añadió agua y se extrajo el producto con DCM. Se secó el disolvente y se evaporó para dejar una mezcla de sólido y un líquido
10 denso. Se separó por filtración el sólido y se lavó con hexano para dejar sulfonamida pura (3,23 g, 70%).

A un matraz de fondo redondo se le añadió ácido 3,5-dimetil-4-hidroxibenzoico (2,99 g, 18 mmol). Se añadió DMF anhidra (20 ml), seguido por hidruro de sodio (1,8 g, 45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cloruro de p-metoxibencilo (6,20 g, 39,6 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche (~20 h). Se vertió la mezcla de reacción en agua, se acidificó con HCl 1 N y se agitó
15 durante 1 h. Se separó por filtración el sólido precipitado, se lavó con agua y hexano para obtener el elemento estructural del anillo B puro (6,93 g, 95%).

Se disolvió el elemento estructural del anillo B (6,93 g, 17,1 mmol) en una mezcla de metanol (50 ml) y tetrahidrofurano (50 ml). Se añadió hidróxido de potasio (1,25 g, 22,2 mmol) en agua (20 ml). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción a 70°C durante 24 h. Se evaporó el disolvente a vacío. Se añadió agua y se acidificó la mezcla
20 de reacción con HCl 1 N (pH 4-5). Se separó por filtración el sólido, se lavó con agua y hexano. El rendimiento fue de 4,61 g (94%). Se llevaron el producto (1,932 g, 6,75 mmol) y la sulfonamida de lo anterior (1,04 g, 4,5 mmol) a un matraz de fondo redondo de 3 bocas bajo nitrógeno. Se añadió diclorometano (100 ml) con agitación. A esta mezcla con agitación se le añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI. HCl, 1,36 g, 7,09 mmol), seguido por N,N-dimetilaminopiridina (2,06 g, 16,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente
25 durante 24 h antes de lavarse con HCl 1 N, NaOH al 2,5% y disoluciones saturadas de bicarbonato de sodio. Se secaron las fases orgánicas y se evaporaron a vacío para dejar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 g), empleando acetato de etilo al 20-50% en hexano y metanol al 5% en diclorometano como eluyentes. Se combinaron las fracciones 30-66 para obtener materiales puros (1,35 g, 60%). Se disolvió el compuesto de la etapa anterior (0,105 g, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano bajo nitrógeno y se enfrió hasta
30 -78°C . Se añadió n-butil-litio y se permitió que se calentase la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche (~14 h). La CCF mostró conversión incompleta. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se evaporó el disolvente a vacío para dejar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15 g), empleando acetato de etilo al 20-50% en hexano como eluyentes. El producto no era lo suficientemente puro, de modo que se usó otra columna, empleando metanol al 0,5% en hexano como eluyente, y finalmente se empleó CCF preparativa para purificar el material. Se disolvió el compuesto de la etapa anterior (0,277 g) en ácido trifluoroacético (10 ml) bajo nitrógeno y se sometió a reflujo la mezcla de reacción (temperatura del baño de 80°C) durante 4 d. Se evaporó el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en NaOH 0,25 N (20 ml) y se acidificó con ácido acético. El sólido había precipitado en este punto. Se separó por filtración el sólido y se lavó con agua, hexano y se secó. A partir de un lote,
35 se aislaron 0,005 g de material puro. A partir de otro lote, se aislaron 0,060 g del compuesto, que no era lo suficientemente puro. Se purificó adicionalmente este compuesto mediante HPLC preparativa para dar 1,1-dióxido de 6,8-dimetoxi-3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2H-1,2-benzotiazina puro (0,010 g). Datos seleccionados: p.f. $246,6-247,4^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 40 (ejemplo de referencia)



45

3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxi-7-(morfolinometil)isoquinolin-1(2H)-ona

Se enfrió acetoacetato de metilo (69,67 g, 0,6 mol) en THF seco (350 ml) hasta -5°C y se añadió hidruro de sodio en aceite mineral (24,5 g, al 60%) a de -5 a 0°C a lo largo de 30 min. Se añadió gota a gota dicetena (50,4 g) en THF seco (80 ml) a 5°C a lo largo de 20 min. Se permitió que se agitase la disolución resultante durante 1,0 h a -5°C , tras lo cual se dejó que se calentase hasta temperatura ambiente y se agitase durante la noche. Se añadió ácido acético (35 ml) y se eliminó el disolvente de THF. Se añadieron agua (200 ml) y acetato de etilo (300 ml) al residuo y se ajustó el pH a 5,0 mediante la adición de disolución de HCl. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Tras purificación en columna y recristalización, se obtuvo el compuesto A (26,6 g,
50

24,3%).

Se añadió hidruro de sodio en aceite mineral (11,2 g, 0,279 mol, al 60%) al compuesto A (24,8 g, 0,136 mol) en DMF (150 ml). Se enfrió la reacción hasta -30°C y se añadió yoduro de metilo (21,3 ml, 0,341 mol) y se mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se separó por filtración yoduro de sodio y se eliminó DMF. Se mezcló el residuo con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó la mezcla en bruto mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto B (11,40 g, 39,9%). A una disolución del compuesto B (11,4 g, 0,054 moles) en CCl₄ seco (90 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (10,6 g, 0,0596 mol). Se sometió a reflujo la mezcla durante la noche y se eliminó el disolvente de CCl₄. Se añadió agua (100 ml) al residuo. Tras agitar durante un rato se separó por filtración el sólido y se lavó con agua, acetato de etilo (10 ml) y hexano (30 ml) para proporcionar el compuesto (13,1 g, 83,9%). Se mantuvieron el compuesto C (12,5 g, 0,043 mol), clorometil metil éter (81,0 g) y cloruro de zinc anhidro (7,0 g, 0,051 mol) a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el clorometil metil éter y se mezcló el residuo con agua y se ajustó el pH a 7,0 usando bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvo el compuesto D (7,39 g, 50,6%) tras cromatografía en columna. Se mantuvo una disolución del compuesto D (7,39 g, 0,022 mol), morfolina (7,62 g, 0,088 mol) y THF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo y se ajustó el pH a 9,0 con bicarbonato de sodio. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se obtuvo el compuesto E (5,4 g, 63,8%) tras cromatografía en columna. Se llevó a cabo la reacción de hidrogenación a 50 psi con el compuesto E (5,4 g, 0,014 mol) en THF (100 ml) y trietilamina (3,9 ml) con Pd al 10%/C (2,6 g) como catalizador durante 2 d. Tras separarse por filtración el catalizador, se purificó la fase orgánica mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto F (3,20 g, 74,4%). Se disolvió el compuesto F (3,20 g, 0,0103 mol) en etanol (30 ml) y se añadió hidróxido de potasio (2,31 g, 0,041 mol) en agua (20 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C durante la noche. Se eliminó el disolvente, se ajustó el pH a 6,0 y se eliminó el agua. Se secó adicionalmente el residuo a alto vacío y se extrajo el compuesto con etanol para proporcionar el compuesto G (2,95 g, 99%). Se sometió a reflujo el compuesto G (1,80 g, 6,1 mmol) con cloruro de tionilo (3 ml, 0,0411 mol) durante 1 h antes de eliminarse el cloruro de tionilo en exceso y se secó el residuo a alto vacío. Se añadió THF anhidro (20 ml) y se burbujeó gas amoníaco en la mezcla de reacción durante 2 h. Se eliminó el THF y se ajustó el pH a 8,0-9,0. Se extrajo la mezcla con diclorometano y se secó sobre sulfato de sodio para dar el compuesto H (1,30 g, 72,4%).

Se añadió NaH en aceite mineral (1,14 g, 0,0285 mol, al 60%) a 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (4,0 g, 0,027 mol) en DMF anhidra (20 ml) seguido por bromuro de bencilo (3,27 ml, 0,027 mol). Se mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se separó por filtración el sólido y se lavó con hexano para proporcionar el compuesto I (5,7 g, 89%). Se usó el compuesto I para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. Se añadió gota a gota BuLi (1,60 M, 10,2 ml) al compuesto H (0,8 g, 2,72 mmol) en THF anhidro (25 ml) a -10°C. Se mantuvo la mezcla de reacción a 0°C durante una hora antes de retirarse el baño de enfriamiento. Se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos. Se añadió gota a gota el compuesto I (0,65 g, 2,72 mmol) en THF anhidro (5 ml) a -10°C y se continuó con la reacción durante 45 min. adicionales. Se añadió agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto J (0,180 g, 12,8%). Se hidrogenó el compuesto J (180 mg) en metanol (80 ml) a 50 psi durante 3 h, usando Pd al 10%/C como catalizador. Se retiraron el catalizador y el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para proporcionar 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxi-7-(morfolinometil)isoquinolin-1(2H)-ona (28 mg, 18,8%) como un sólido de color blanco. Datos seleccionados: EM (m/z): 424,21; p.f. 158-161°C.

Ejemplo 41: Cuantificación de ARNm de ApoA-I

En este ejemplo, se cuantificó ARNm de ApoA-I en células en cultivo tisular para medir la regulación por incremento transcripcional de ApoA-I cuando se tratan con un compuesto de la invención.

Se pusieron células HepG2 (~2x10⁵ por pocillo) en una placa de 24 pocillos en ~400 µl de MEM, complementado con FBS al 0,5% (v/v), 24 h antes de la adición del compuesto de interés. En el momento de la recogida, se eliminaron los medios gastados de las células HepG2 y se pusieron inmediatamente en hielo (para su uso inmediato) o a -80°C (para su uso en el futuro) en ELISA de ApoA-I y albúmina. Se aclararon las células restantes en los pocillos de la placa con 200 µl de PBS. Se eliminó cuidadosamente el PBS para evitar eliminar cualquier célula no unida muy fuertemente.

Una vez que se eliminó el PBS, se añadieron 85 µl de disolución de lisis celular a las células en cada pocillo y se incubaron durante 5-10 min. a temperatura ambiente, para permitir el desprendimiento y la lisis celular completos. Entonces se preparó ARNm usando la "placa para ARNm Catcher PLUS" de Invitrogen, según el protocolo suministrado. Tras el último lavado, se aspiró tanta cantidad de tampón de lavado como fue posible sin permitir que se secasen los pocillos. Entonces se añadió tampón de elución (E3, 80 µl) a cada pocillo. Entonces se eluyó el ARNm incubando la placa para ARNm Catcher PLUS con tampón de elución durante 5 min. a 68°C y después poniendo inmediatamente la placa sobre hielo.

Entonces se usó el ARNm eluido aislado en una reacción de PCR a temperatura ambiente, en tiempo real en una

sola etapa, usando los componentes del kit Ultra Sense junto con mezclas de cebador-sonda de Applied Biosystems. Se analizaron los datos de PCR en tiempo real, usando los valores de Ct, para determinar las veces de inducción de cada muestra desconocida, con respecto al control (es decir, con respecto al control para cada concentración en DMSO independiente).

- 5 Un compuesto activo es uno que provoca un aumento >15% en el ARNm de ApoA-I a una concentración menor de o igual a 100 µM.

Ejemplo n.º	Nombre del compuesto	Efecto sobre los niveles de ARNm de ApoA-I
38	3-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-1,1-dimetilurea	Activo
37	1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-fenilurea	Activo
36	1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-(4-metoxifenil)urea	Activo
35	1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-metilurea	Activo
34	N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)isobutiramida	Activo
33	N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)benzamida	Activo
32	N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)acetamida	Activo
31	N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibenzamida	Activo
30	N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbencenosulfonamida	Activo
29	N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida	Activo
28	ciclohexilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo	Activo
27	N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbenzamida	Activo
26	metilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo	Activo
25	propilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo	Activo
24	N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)metanosulfonamida	Activo
23	4-cloro-N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida	Activo
22	N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibencenosulfonamida	Activo
21	N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida	Activo
20	4-cloro-N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida	Activo
18	2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
18	N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida	Activo
17	2-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
16	5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
15	2-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
14	2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	Activo
13	2-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
12	2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
11	2-(4-(bis(2-hidroxi)etil)amino)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
10	2-(4-(bis(2-hidroxi)etil)amino)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo

9	2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
8*	3-(3,5-dimetil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona	Activo
7	2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
6*	7-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2,4-dimetoxi-1,6-naftiridin-5(6H)-ona	Activo
5*	3-(4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona	Activo
4	2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
3*	3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-7-(morfolinometil)isoquinolin-1(2H)-ona	Activo
2*	3-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona	Activo
1*	3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona	Activo

* Ejemplo de referencia

Ejemplo 42: Inducción de ARNm de ApoA-I y proteína

En este ejemplo, se cuantificaron el ARNm de ApoA-I y la proteína secretada de células en cultivo tisular. Puede usarse el ensayo para determinar la potencia para los compuestos de interés, incluyendo los de la presente invención.

- 5 Se pusieron células HepG2 y hepatocitos humanos primarios (BD Gentest, lote 107) ($\sim 2 \times 10^5$ por pocillo) en una placa de 24 pocillos en $\sim 400 \mu\text{l}$ de MEM, complementados con FBS al 0,5% (v/v), 24 h antes de la adición del compuesto de interés. Se disolvieron los compuestos de interés en DMSO al 0,05% (v/v). Entonces se añadieron volúmenes apropiados de las disoluciones madre de los compuestos en DMSO a volúmenes apropiados de MEM, complementado con FBS al 0,5% (v/v), para lograr la concentración deseada (por ejemplo, $1 \mu\text{l}$ de una disolución madre de compuesto en 1 ml de MEM, complementado con FBS al 0,5% (v/v)).

Justo antes de la adición de compuesto a las células, se aspiraron los medios de crecimiento y se sustituyeron por $300 \mu\text{l}$ de MEM recién preparado, complementado con FBS al 0,5% (v/v), seguido por la adición de $300 \mu\text{l}$ del compuesto de interés en MEM, complementado con FBS al 0,5% (v/v), para lograr la concentración de compuesto final deseada en un volumen total de $600 \mu\text{l}$. La concentración final de diluyente (DMSO) era del 0,05% (v/v).

- 15 Se incubaron células durante el tiempo deseado. Entonces se recogieron los medios celulares, al igual que las células. Se midió ARNm de ApoA-I tal como se describió en el ejemplo 39. Se midió la ApoA-I secretada usando un ELISA de ApoA-I, tal como se describe a continuación:

ELISA de ApoA-I

- 20 En este ejemplo, se cuantificó la ApoA-I secretada en los medios de células en cultivo tisular para evaluar la inducción de secreción de proteína ApoA-I endógena de células tratadas con diversos compuestos de molécula pequeña, tales como los de la presente invención.

En el momento de la recogida, se retiraron los medios gastados de los cultivos de células HepG2 o cultivo de células primarias y se almacenó a -80°C en tubos para microcentrifuga de 1,5 ml.

- 25 Para el ELISA de ApoA-I humana, se recubrió una placa de ELISA con $\sim 100 \mu\text{l}$ /pocillo de anticuerpo de captura contra ApoA-I humana diluido hasta $\sim 2 \mu\text{g/ml}$ en tampón de recubrimiento durante ~ 1 h a temperatura ambiente. Entonces se lavó la placa tres veces con tampón de lavado. Entonces se bloqueó la placa con $\sim 200 \mu\text{l}$ /pocillo de tampón de bloqueo de ApoA-I humana durante al menos ~ 30 min. a temperatura ambiente.

- 30 Se prepararon muestras para su uso en la generación de una curva patrón a partir de los medios gastados (MEM, complementado con FBS al 0,5% (v/v)) a partir de células HepG2 o primarias tratadas con DMSO durante 48 h. Se prepararon diluciones de 2 veces en serie de los medios en MEM, complementado con FBS al 0,5% (v/v). También se trataron las muestras desconocidas, de los cultivos tratados con los compuestos de interés, en MEM, complementado con FBS al 0,5% (v/v). Se lavó la placa tres veces con tampón de lavado. Se añadieron las muestras de la curva patrón y las desconocidas ($100 \mu\text{l}$ /pocillo), por triplicado, a la placa y se incubó durante 1,5 h a temperatura ambiente.

- 35 Se lavó la placa tres veces con tampón de lavado. Se añadió anticuerpo de detección contra ApoA-I humana, diluido 1:1000 en PBS, ($100 \mu\text{l}$ /pocillo) y se incubó la placa durante 1 h a temperatura ambiente. Se lavó la placa tres veces con tampón de lavado.

- 40 Se añadió conjugado de anticuerpo de cabra anti-cadena H y L de IgG de conejo-peroxidasa específica, diluido 1:2000 con PBS, ($100 \mu\text{l}$ /pocillo) y se incubó la placa durante 40 min. a temperatura ambiente en la oscuridad. Se lavó la placa seis veces con tampón de lavado.

Se añadió sustrato líquido TMB (100 µl/pocillo) y se incubó la placa en un agitador bajo lámina de estaño durante el revelado. Una vez que se logró un color "azul" suficiente, se añadió disolución de detención (50 µl/pocillo, H₂SO₄ 1 M) y se mezcló meticulosamente en el agitador de placas. Se eliminaron las burbujas de aire y se determinó la absorbancia a 450 nm, usando un lector de placas SpectraMax 190 de Molecular Devices y el software Softmax para ELISA de ApoA-I humana.

5

Ejemplo n.º	Nombre del compuesto	CE50 Proteína (µM)
20	4-cloro-N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida	0,32
18	2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	7,22
18	N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida	7,29
17	2-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	7,63
16	5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	16,46
15	2-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	3,96
14	2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4-(3H)-ona	9,20
13	2-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	13,72
12	2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	9,07
11	2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	13,30
10	2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	12,11
9	2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	12,08
8*	3-(3,5-dimetil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona	2,82
7	2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	12,16
6*	7-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2,4-dimetoxi-1,6-naftiridin-5(6H)-ona	6,52
5*	3-(4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona	6,27
4	2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona	7,93
3*	3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-7-(morfolinometil)isoquinolin-1(2H)-ona	11,09
2*	3-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona	11,35
1*	3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona	5,42
	2-(4-Hidroxi-fenil)-pirano[2,3-b]piridin-4-ona	179,47

*Ejemplo de referencia

EJEMPLO 43: Eficacia *in vivo*

Para someter a prueba si la eficacia de los compuestos de la invención observada *in vitro* se extiende a un modelo *in vivo*, se expusieron ratones transgénicos que portaban múltiples copias del gen de la ApoA-I humana (Bisaha *et al.* (1995) J. Biol. Chem. 34, 19979-88) o ratones silvestres (C57BL/6 (número de inventario 000664) Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME)) a compuestos de la invención. En los ratones transgénicos, el gen de la ApoA-I humana exógeno en estos ratones les permite expresar la proteína de ApoA-I humana bajo el control de su propio promotor.

10

Se alojaron ratones macho de siete a ocho semanas de edad, cinco por jaula (10"x20"x8" con lecho de astillas de álamo) con alimento para roedores en gránulos [Purina 5001] y agua disponible todo el tiempo. Tras un periodo de aclimatación de 1 semana, se identificaron los animales individualmente numerándolos en la cola y se pesaron. Se extrajo sangre previamente a los ratones a través del plexo retroorbitario, y se recogieron 100 µl de sangre en un tubo Eppendorf de 1,5 ml que contenía 5 µl de EDTA 0,5 mM y se enfrió bruscamente en hielo. Se recogió plasma tras centrifugar la sangre completa a 14000 rpm [microcentrífuga refrigerada de alta velocidad NTX-150 de TOMY] durante 10 min. a 4°C y se congeló a -80°C. Se agruparon los ratones basándose en si tenían un peso promedio de 25 g.

15

20

Un día tras la extracción de sangre previa, se dosificó a los ratones mediante sonda oral o mediante administración por vía i.p. diariamente usando una aguja de alimentación desechable curvada de 11/2", de calibre 20, (Popper & Sons): cuando era b.i.d. se administró por sonda oral a los ratones por la mañana y por la tarde (8 am y 5 pm); cuando era q.d. se administró por sonda a los ratones por la mañana (8 am). Se prepararon los compuestos cada día en vehículo. Un día antes de la necropsia se pesaron los ratones y se mantuvieron en ayunas durante la noche. El día final de dosificación, se sacrificaron los ratones tras 2 h desde la dosificación por inhalación de CO₂ y se obtuvo sangre mediante punción cardiaca (0,7-1,0 ml). Se recogió el plasma y se congeló a -80°C. Se sometieron a ensayo muestras para determinar ApoA-I mediante ELISA, y C-HDL mediante HPLC (instrumento Polaris 200 con un autoinyector Prostar 410 de Varian en una columna Superose 6 10/30 de Amersham). Durante la necropsia, se recogieron el hígado y enterocitos del duodeno y yeyuno del intestino delgado, se limpiaron con PBS frío y se

25

30

congelaron a -80°C para el análisis adicional de los niveles de ARNm y compuesto mediante Q-PCR.

5 Experimento A. Se administró 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (10, 30 y 60 mg/kg de peso corporal, mpk) b.i.d. a ratones transgénicos hApoA-I diariamente durante siete días mediante sonda oral en DMSO al 1%, Tween-80 al 2,5%, PEG-300 al 10%, c.s. en agua. Se sometió a ensayo el plasma para determinar ApoA-I (figura 1) y colesterol HDL (figura 2).

Experimento B. Se añadió 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (10, 30 y 60 mg/kg de peso corporal) b.i.d. a ratones C57BL/6 silvestres diariamente durante tres días mediante administración por vía i.p. en DMSO al 1%, Tween-80 al 2,5%, PEG-300 al 10%, c.s. en agua. Se sometió a ensayo el plasma para determinar ApoA-I (figura 3) y colesterol HDL (figura 4).

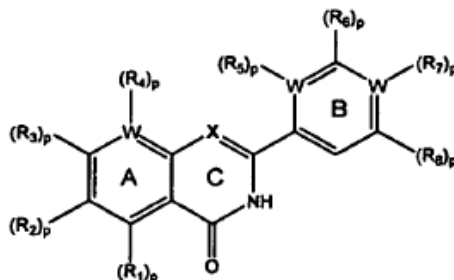
10 Experimento C. Se administró 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (30 mg/kg de peso corporal) b.i.d. a ratones transgénicos hApoA-I diariamente durante siete días mediante sonda oral en DMSO al 1%, Tween-80 al 2,5%, PEG-300 al 10%, c.s. en agua. Se sometió a ensayo el plasma para determinar ApoA-I y se sometieron a ensayo los tejidos para determinar ARNm (figura 5).

15 Estos resultados indican que los compuestos de la invención son útiles para aumentar la transcripción de ApoAI *in vivo*, y elevar los niveles plasmáticos de ApoA-I y los niveles circulantes de C-HDL en ratones silvestres y transgénicos hApoA-I. Estos resultados demuestran que los compuestos de la invención activan el transgén de ApoA-I humana en ratones, conduciendo a un aumento en la ApoA-I circulante.

20 Toda la bibliografía a la que se hace referencia en el presente documento se incorpora como referencia en su totalidad. Otras realizaciones de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica teniendo en cuenta la memoria descriptiva y la práctica de la invención dadas a conocer en el presente documento. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren sólo a modo de ejemplo, estando indicados el verdadero alcance y espíritu de la invención por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula II para su uso para aumentar la expresión de ApoA-I en un mamífero:



Fórmula II

5 en la que:

X es N;

R₁ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente de alcoxilo e hidrógeno;

R₂ se selecciona de alcoxilo, alquilo e hidrógeno;

R₆ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, alcoxilo, cloruro e hidrógeno;

10 R₄ y R₅ son hidrógeno;

R₇ se selecciona de amino, hidroxilo, alcoxilo y alquilo sustituido con un heterociclilo,

o

dos sustituyentes adyacentes seleccionados de R₆, R₇ y R₈ se conectan para formar un heterociclilo;

cada W se selecciona independientemente de C y N;

15 p es 1, con la excepción de que cuando W es N, entonces p es 0;

en la que los grupos "alquilo", "alquenoilo", "alquinilo", "alcoxilo", "amino" y "amida" pueden estar sustituidos con o interrumpidos por o ramificados con al menos un grupo seleccionado de alcoxilo, ariloxilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxilo, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida, tiocetona, ureido y N;

20 con la condición de que si R₂ se selecciona de alcoxilo o hidrógeno, entonces al menos uno de R₁ y R₃ es alcoxilo;

con la condición de que si R₇ se selecciona de hidroxilo o alcoxilo, entonces al menos uno de R₆ y R₈ se selecciona independientemente de alquilo, alcoxilo y cloruro;

25 con la condición de que si para W-(R₇)_p, W es N y p es 0, entonces al menos uno de R₆ y R₈ es cloruro; y sales farmacéuticamente aceptables e hidratos del mismo.

2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que al menos uno de R₆ y R₈ se selecciona de alquilo, alcoxilo y cloruro.

30 3. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que R₆ y R₈ son cada uno hidrógeno y W-(R₇)_p es C-(R₇)₁.

4. Compuesto para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que ni R₆ ni R₈ son hidrógeno.

5. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en el que

R₁ y R₃ son alcoxilo;

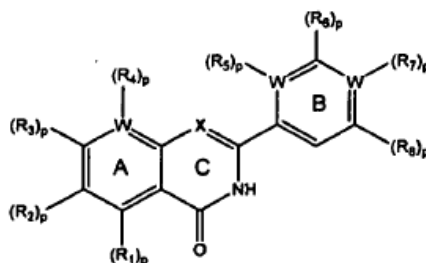
R₆ y R₈ son alquilo; y

35 R₇ es alcoxilo sustituido con un hidroxilo.

6. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que R₇ se selecciona de hidroxilo, amino y alcoxilo.
7. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 y 6, en el que el compuesto de fórmula II es 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma.
- 5 8. Compuesto para su uso para aumentar ApoA-1 en un mamífero, en el que el compuesto se selecciona de:
- 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 10 2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;
- 2-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 15 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 2-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida;
- 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibencenosulfonamida;
- 20 4-cloro-N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)metanosulfonamida;
- propilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etilo;
- metilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etilo;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbenzamida;
- 25 ciclohexilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibenzamida;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)acetamida;
- 30 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)benzamida;
- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)isobutiramida;
- 1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-metilurea;
- 1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-(4-metoxifenil)urea;
- 1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-fenilurea; y
- 35 3-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-1,1-dimetilurea,
- o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de los mismos.
9. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula II con un portador farmacéuticamente aceptable

en una composición farmacéuticamente aceptable.

10. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende además tratar o prevenir un trastorno cardiovascular, relacionado con colesterol o con lípidos.
11. Compuesto de fórmula II:



5

Fórmula II

en la que:

X es N;

R₁ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente de alcoxilo e hidrógeno;

10 R₂ se selecciona de alcoxilo, alquilo e hidrógeno;

R₆ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, alcoxilo, cloruro e hidrógeno;

R₄ y R₅ son hidrógeno;

R₇ se selecciona de amino, hidroxilo, alcoxilo y alquilo sustituido con un heterociclilo;

o

15 dos sustituyentes adyacentes seleccionados de R₆, R₇ y R₈ se conectan para formar un heterociclilo;

cada W se selecciona independientemente de C y N;

p es 1, con la excepción de que cuando W es N, entonces p es 0;

con la condición de que si R₂ se selecciona de alcoxilo o hidrógeno, entonces al menos uno de R₁ y R₃ es alcoxilo;

20 con la condición de que si R₇ se selecciona de hidroxilo o alcoxilo, entonces al menos uno de R₆ y R₈ se selecciona independientemente de alquilo, alcoxilo y cloruro;

con la condición de que si para W-(R₇)_p, W es N y p es 0, entonces al menos uno de R₆ y R₈ es cloruro;

y sales farmacéuticamente aceptables e hidratos del mismo.

12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que el compuesto es 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de la misma.

13. Compuesto seleccionado de:

2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

30 2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(bis(2-hidroxietil)amino)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

- 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;
 2-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 5 N1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N2-metilftalamida;
 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibencenosulfonamida;
 4-cloro-N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)metanosulfonamida;
- 10 propilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etilo;
 metilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)etilo;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbenzamida;
 ciclohexilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)bencenosulfonamida;
- 15 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibenzamida;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)acetamida;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)benzamida;
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)isobutiramida;
- 20 1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-metilurea;
 1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-(4-metoxifenil)urea;
 1-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-3-fenilurea; y
 3-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-1,1-dimetilurea;
- y sales farmacéuticamente aceptables e hidratos de los mismos.
- 25 14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 y un portador farmacéuticamente aceptable.
15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 11, 12 ó 13 para su uso para tratar trastornos cardiovasculares, relacionados con colesterol o con lípidos.
- 30 16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 11, 12 ó 13 para su uso para aumentar la expresión de ApoA-I en un mamífero.

FIGURA 1

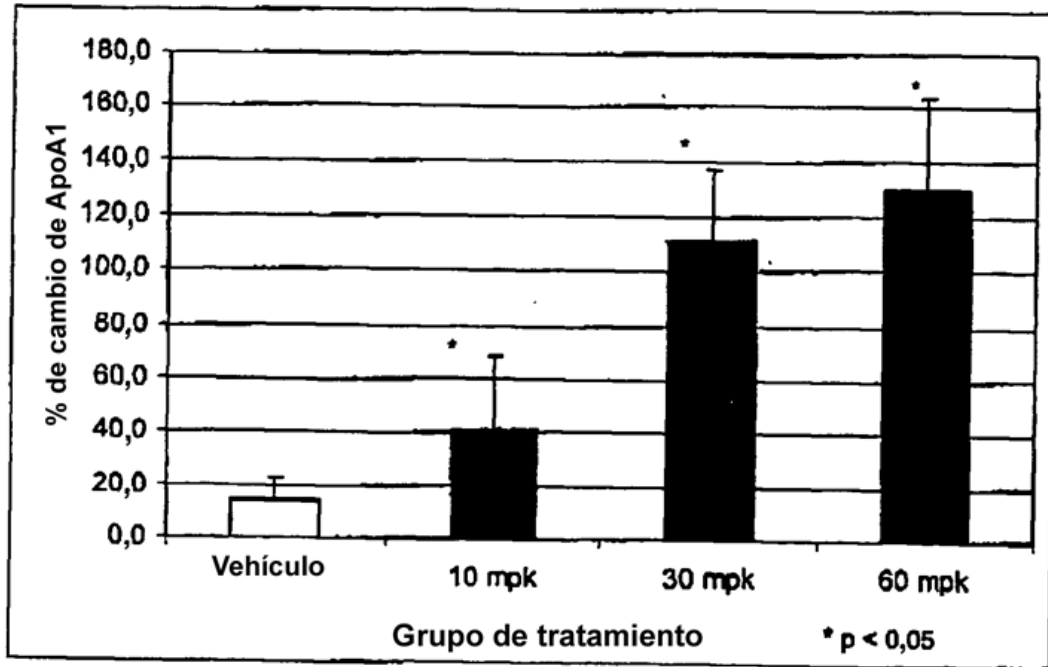


FIGURA 2

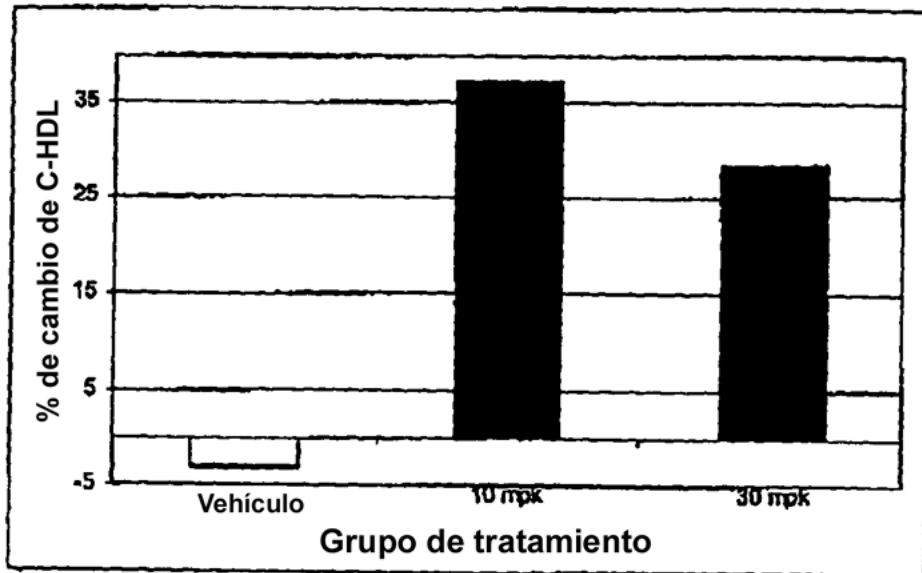


FIGURA 3

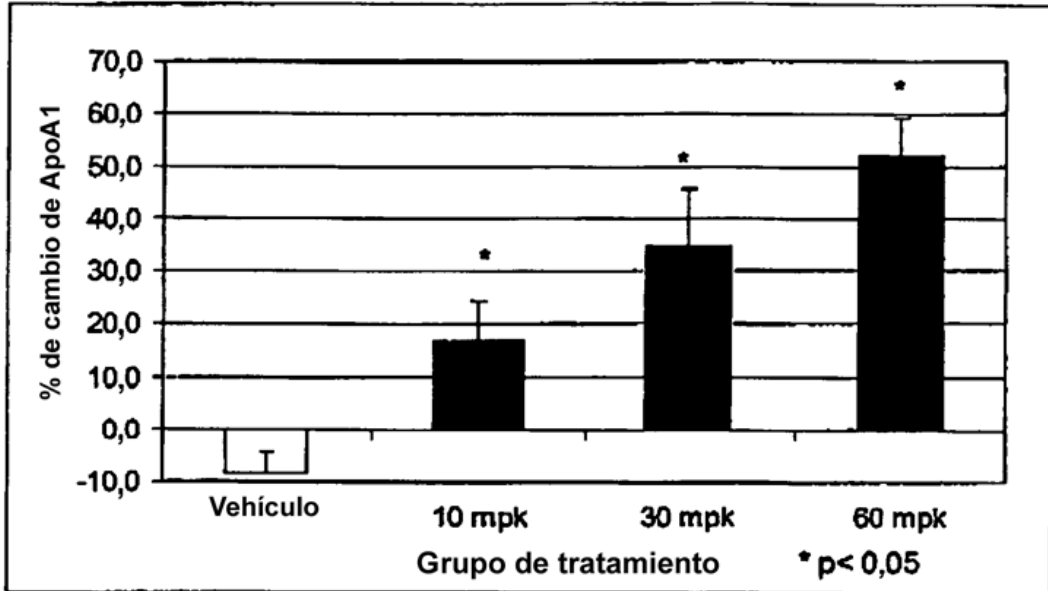


FIGURA 4

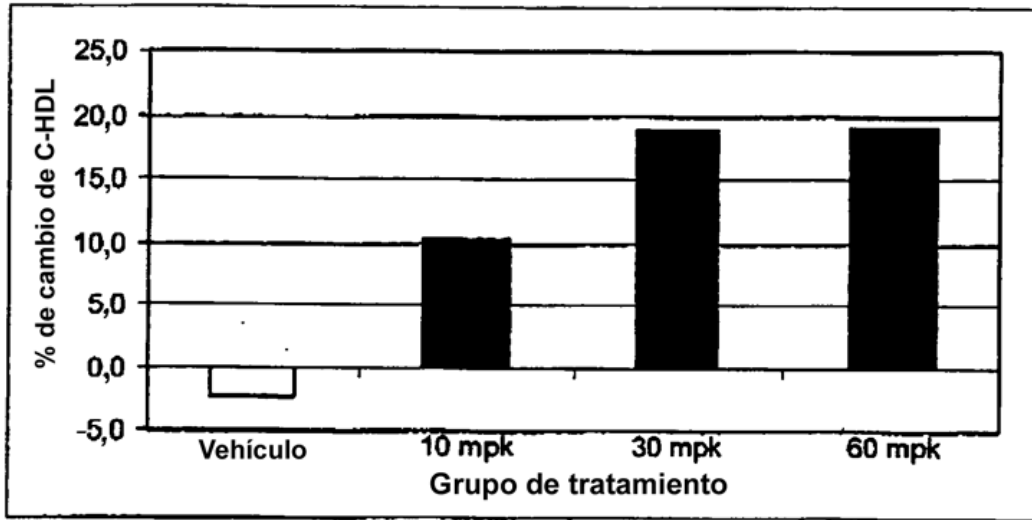


FIGURA 5

