

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 097**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/91** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 403/02** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2010 E 10704977 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2382194**

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

30 Prioridad:

**08.01.2009 US 143276 P**

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

**27.05.2014**

73 Titular/es:

**RESVERLOGIX CORP. (100.0%)  
202, 279 Midpark Way S.E.  
Calgary, Alberta T2X 1M2, CA**

72 Inventor/es:

**HANSEN, C., HENRIK**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 463 097 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

5 La invención proporciona compuestos novedosos que son útiles para regular la expresión de apolipoproteína A-I (ApoA-I) y tales compuestos para su uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares y estados de enfermedad relacionados, incluyendo trastornos relacionados con colesterol o lípidos, tal como, por ejemplo, aterosclerosis. La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos novedosos, así como métodos para su preparación.

10 Los datos epidemiológicos demuestran una relación inversa entre niveles circulantes de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C, por sus siglas en inglés) y la incidencia de aterosclerosis clínicamente significativa. Cada aumento de 1 mg/dl en el nivel en suero de HDL-C se asocia con una disminución del 2-3% en el riesgo cardiovascular; una reducción del 1% en LDL-C reduce el riesgo de cardiopatía coronaria (CC) en el 2% (Gordon *et al.* (1997) *Am. J. Med.* 62, 707-714).

15 La evidencia experimental apoya además el efecto protector de HDL-C contra las enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en sujetos con HDL-C bajo, la administración de gemfibrozilo produce un aumento del 6% en el nivel de HDL-C y una reducción correspondiente del 22% en el riesgo de CC (Rubins *et al.* (1999) *N. Engl. J. Med.* 341, 410-418). Observaciones en trastornos genéticos asociados con HDL-C bajo (debido a expresión reducida de ApoA-I) también indican la relación entre riesgo elevado de CC y HDL-C bajo.

20 HDL-C parece ejercer su efecto antiaterogénico mediando el transporte inverso de colesterol (TIC), en el que el colesterol se incorpora de tejidos periféricos y se transporta al hígado. Además, el HDL-C también ejerce efectos antiinflamatorio y antioxidante y fomenta la fibrinólisis. Las partículas de HDL-C protegen contra la oxidación de LDL, un paso inicial importante en fomentar la captación de colesterol por los macrófagos arteriales. HDL-C existe en dos formas principales, una que contiene tanto apolipoproteína A-I (ApoA-I) como apolipoproteína A-II (ApoA-II), y la otra que contiene ApoA-I sola (Schultz *et al.* (1993) *Nature* 365, 762-764). El efecto cardioprotector de HDL-C es atribuible en gran parte, pero no exclusivamente, a ApoA-I.

25 Los datos clínicos y experimentales sugieren que la producción de ApoA-I es un determinante importante de HDL-C circulante. Por ejemplo, las personas con hiperalfalipoproteinemia familiar (ApoA-I elevada) parecen estar protegidas de aterosclerosis, mientras que las deficientes en ApoA-I (hipoalfalipoproteinemia) muestran enfermedades cardiovasculares aceleradas. Además, varias manipulaciones experimentales para aumentar la producción de ApoA-I se asocian con aterogenicidad reducida. Por ejemplo, la ApoA-I humana es protectora en modelos de animales transgénicos (Shah *et al.* (1998) *Circulation* 97, 780-785 y Rubin *et al.* (1991) *Nature* 353, 265-267), y el tratamiento con ApoA-I<sub>Milano</sub> previene las lesiones ateroscleróticas y produce 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 aumentar el transporte inverso de colesterol, lo que atenúa la agresión oxidativa, aumenta la actividad paraoxonasa, aumenta la actividad anticoagulante y aumenta la actividad antiinflamatoria (Andersson (1997) *Curr. Opin. Lipidol.* 8, 225-228). Según esto, ApoA-I es una diana atractiva para la intervención terapéutica.

30 Los agentes terapéuticos actualmente disponibles que aumentan la concentración en plasma de ApoA-I, por ejemplo, ApoA-I recombinante o péptidos que mimetizan ApoA-I, tienen potenciales desventajas con respecto a, por ejemplo, estabilidad durante el almacenamiento, administración del producto activo, y semivida *in vivo*. Por tanto, los compuestos de molécula pequeña de aumentan la producción de ApoA-I endógena, tales como, por ejemplo, reguladores por aumento de la expresión de ApoA-I, serían atractivos como agentes terapéuticos nuevos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares. Tales compuestos de molécula pequeña se han descrito en detalle en, por ejemplo, el documento WO 2006/045096. Sin embargo, todavía hay una necesidad para agentes terapéuticos que puedan aumentar la concentración en plasma de ApoA1 y/o aumentar los niveles de HDL-C circulante.

35 El documento WO 2004/037176 A2 divulga quinazolinonas y derivados de las mismas como inhibidores del factor XA.

40 El documento WO 2004/058717 A1 se refiere a derivados de isoquinolinona y su uso en la modulación de la actividad de receptores nucleares huérfanos.

45 El documento WO 2008/092231 A1 divulga compuestos no naturales para su uso en aumentar la expresión de ApoA-I en un mamífero y su uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares y trastornos relacionados.

50 El documento EP 0 210 342 A2 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden piridinonas que tienen una actividad antitrombótica.

55

Nigam R. et al., Indian Drugs, Indian Drug Manufacturers' Association, IN, vol. 27, No. 4, 1 de enero 1990, p. 238-243 se refiere a la síntesis y cribado farmacológico de 4(3H)-quinazolonas sustituidas.

5 El documento WO 03/106435 A1 se dirige a derivados de pirimidin-4(3H)-ona de anillo fusionado, procesos para su preparación y usos de los mismos.

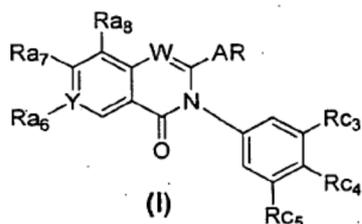
El documento US 5.798.344 A divulga derivados éster fosfónicos de quinazolonas y su uso en terapia y prevención de hiperlipidemia, hipertensión y diabetes.

10 Kalusa A. et al., Tetrahedron Letters, vol. 49, No. 41, 2008, p. 5840-5842 divulga una síntesis eficaz de 2,3-diaril-(3H)-quinazolinonas a través de cloruros de imidoilo.

15 Takuzo H. et al., Chemical and Pharmaceutical Bulletin, Pharmaceutical Society of Japan, vol. 23, No. 9, 1975, p. 1910-1916 se refiere al estudio de compuestos de organoazufre, en particular a la síntesis y actividad farmacológica de 4(3H)-quinazolonas sustituidas con 2-heterocídico.

20 Por tanto, la presente invención proporciona compuestos no naturales que son útiles para regular la expresión de apolipoproteína A-I (ApoA-I) y/o regular la expresión de HDL-C, así como tales compuestos para su uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares y estados de enfermedad relacionados, incluyendo trastornos relacionados con colesterol y lípidos, tal como, por ejemplo, aterosclerosis.

25 En una forma de realización de la invención, los compuestos que se pueden usar en el tratamiento y/o la prevención de trastornos cardiovasculares, relacionados con colesterol y/o lípidos en un sujeto se seleccionan de compuestos de fórmula I:



y estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, e hidratos de los mismos,

en donde:

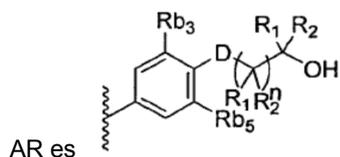
30 Y se selecciona de carbono y nitrógeno;

W es nitrógeno;

35  $R_{a6}$  se selecciona de fluoruro, hidrógeno, alcoxi de  $C_1-C_3$ , ciclopropiloxi,  $SO_2R_3$ ,  $SOR_3$  y  $SR_3$ , en donde si Y es nitrógeno entonces  $R_{a6}$  está ausente;

$R_{a7}$  se selecciona de hidrógeno, fluoruro,  $SO_2R_3$ ,  $SOR_3$  y  $SR_3$ ;

40  $R_{a8}$  se selecciona de alcoxi de  $C_1-C_3$ , ciclopropiloxi, cloruro y bromuro;



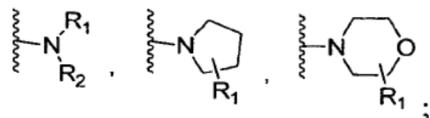
n se selecciona de 1, 2, o 3;

45 D se selecciona de O, NH,  $NR_1$ , S;

$R_{b3}$  y  $R_{b5}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de  $C_1-C_3$ ;

50  $R_{c3}$  y  $R_{c5}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_3$  y ciclopropilo;

R<sub>c4</sub> se selecciona de F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, NHC(O)R<sub>4</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, C(O)OR<sub>4</sub>, y



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, fluoruro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y ciclopropilo, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden estar unidos para formar un anillo de 3-6 miembros;

R<sub>3</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y ciclopropilo; y

R<sub>4</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, y arilo, siempre que si R<sub>a7</sub> o R<sub>a6</sub> es fluoruro, entonces R<sub>c4</sub> no es bromuro.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención (es decir, compuestos de fórmula I, y estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, e hidratos de compuestos de fórmula I) junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable elegido de soportes, adyuvantes y excipientes. Además, la invención también abarca métodos de preparar compuestos de fórmula I, y estereoisómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables, e hidratos de los mismos.

La invención proporciona además los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares, trastornos relacionados con colesterol y/o trastornos relacionados con lípidos administrando a un sujeto en necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula I o tautómeros, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o hidratos de los compuestos de fórmula I. La invención también incluye los compuestos de la invención descritos en el presente documento o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más compuestos de la invención para su uso en aumentar la expresión de ApoA-I y/o HDL-C en un sujeto, tal como un ser humano.

## Definiciones

Como se usan en la presente especificación, las siguientes palabras, frases y símbolos generalmente se pretende que tengan los significados que se muestran a continuación, excepto al nivel que el contexto en que se usan indique otra cosa. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los siguientes significados a todo lo largo:

“Sujeto” se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles tanto para terapia humana como aplicaciones veterinarias. En una forma de realización, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, “enfermedad cardiovascular” se refiere a enfermedades y trastornos del corazón y el sistema circulatorio. Las enfermedades cardiovasculares de ejemplo, incluyendo trastornos relacionados con colesterol o lípidos, incluyen, pero no están limitadas a, síndrome coronario agudo, angina, arterioesclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis carótida, enfermedades cerebrovasculares, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía congénita, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, estabilización de placa coronaria, dislipidemias, dislipoproteinemias, disfunciones del endotelio, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia combinada familiar, hipoalfalipoproteinemia, hipertigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipidemia, claudicación intermitente, isquemia, lesión por isquemia reperusión, cardiopatías isquémicas, isquemia cardíaca, síndrome metabólico, demencia multinfarto, infarto de miocardio, obesidad, enfermedad vascular periférica, lesión de reperusión, restenosis, aterosclerosis de arteria renal, cardiopatía reumática, ictus, trastorno trombotico, ataques isquémicos transitorios, y anomalías de lipoproteínas asociadas con la enfermedad de Alzheimer, obesidad, diabetes mellitus, síndrome X, impotencia, esclerosis múltiple, enfermedades de Parkinson y enfermedades inflamatorias.

Como se usa en el presente documento, “tratamiento” o “tratar” se refiere a una mejora de una enfermedad o trastorno, o al menos un síntoma perceptible del mismo. En una forma de realización, “tratamiento” o “tratar” se refiere a una mejora de al menos un parámetro físico medible, no necesariamente perceptible por el sujeto. En otra forma de realización, “tratamiento” o “tratar” se refiere a inhibir la evolución de una enfermedad o trastornos, bien físicamente, por ejemplo, estabilización de un síntoma perceptible, fisiológicamente, por ejemplo, estabilización de un parámetro físico, o ambos. En otra forma de realización, “tratamiento” o “tratar” se refiere a retrasar el inicio de una enfermedad o trastorno. Por ejemplo, tratar un trastorno de colesterol puede comprender disminuir los niveles de colesterol en sangre.

Como se usa en el presente documento, “prevención” o “prevenir” se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno determinados.

Un guión (“-”) que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH<sub>2</sub> está unido a través del átomo de carbono.

Mediante “opcional” u “opcionalmente” se quiere decir que el hecho o circunstancia posteriormente descrito se puede o no producir, y que la descripción incluye casos donde el hecho o la circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, “arilo opcionalmente sustituido” abarca tanto “arilo” como “arilo sustituido” como se define posteriormente. Los expertos en la materia entenderán, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que no se pretende que tales grupos introduzcan ninguna sustitución o patrón de sustitución que sean estéricamente poco prácticos, sintéticamente no factibles y/o inherentemente inestables.

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

El término “alqueno” 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 de 2-22, 2-8 o 2-6 átomos de carbono, denominado en el presente documento alqueno de ( $C_2-C_{22}$ ), alqueno de ( $C_2-C_8$ ) y alqueno de ( $C_2-C_6$ ), respectivamente. Los grupos alqueno ejemplares incluyen, pero no están limitados a, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo y 4-(2-metil-3-buten)-pentenilo.

El término “alcoxi” como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo unido a un oxígeno (-O-alquil-). Los grupos “alcoxi” también incluyen un grupo alqueno unido a un oxígeno (“alquenoiloxi”) o un grupo alquino unido a un oxígeno grupos (“alquinoiloxi”). Los grupos alcoxi ejemplares incluyen, pero no están limitados a, grupos con un grupo alquilo, alqueno o alquino de 1-22, 1-8 o 1-6 átomos de carbono denominados en el presente documento como alcoxi de ( $C_1-C_{22}$ ), alcoxi de ( $C_1-C_8$ ) y alcoxi de ( $C_1-C_6$ ), respectivamente. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen, pero no están limitados a, metoxi y etoxi.

El término “alquilo” 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 o 1-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alquilo de ( $C_1-C_{22}$ ), alquilo de ( $C_1-C_8$ ) y alquilo de ( $C_1-C_6$ ), respectivamente. Los grupos alquilo ejemplares incluyen, pero no están limitados 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, y octilo.

El término “alquino” 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 o 2-6 átomos de carbono, denominado en el presente documento alquino de ( $C_2-C_{22}$ ), alquino de ( $C_2-C_8$ ) y alquino de ( $C_2-C_6$ ), respectivamente. Los grupos alquino ejemplares incluyen, pero no están limitados a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo, y 4-butil-2-hexenilo.

El término “amida” como se usa en el presente documento se refiere a un grupo que tiene la fórmula  $-NR_aC(O)(R_b)-$  o  $-C(O)NR_bR_c$ , en donde  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo e hidrógeno. La amida puede estar unida a otro grupo a través de carbono, el nitrógeno,  $R_b$  o  $R_c$ . La amida también puede ser cíclica, por ejemplo  $R_b$  y  $R_c$  pueden estar unidos 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 carboxi, por ejemplo, -amida-COOH o sales del mismo, tal como -amida-COONa, etc., un grupo amino unido a un grupo carboxi, por ejemplo, -amino-COOH o sales del mismo, tal como -amino-COONa.

El término “amina” o “amino” como se usa en el presente documento se refiere a un grupo que tiene la fórmula  $-NR_dR_e$  o  $-N(R_d)R_e-$ , donde  $R_d$  y  $R_e$  se seleccionan independientemente de alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo e hidrógeno. El amino puede estar unido al grupo molecular parental a través del nitrógeno. El amino también puede ser cíclico, por ejemplo dos cualquiera de  $R_d$  y  $R_e$  se pueden unir juntos o con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3 a 12 miembros, por ejemplo, morfolino o piperidinilo. El término amino también incluye la correspondiente sal de amonio cuaternario de cualquier grupo amino. Los grupos amino ejemplares incluyen grupo alquilamino, en donde al menos uno de  $R_d$  o  $R_e$  es un grupo alquilo.

El término “arilo” o “grupo arilo” como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillos mono- bi- u otro multcarbocíclico, aromático. El grupo arilo puede estar opcionalmente fusionado a uno o más anillos seleccionados de arilo, cicloalquilo y heterociclilo. Los grupos arilo como se divulga en el presente documento pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alcoxi, ariloxi, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida, y tiocetona. Los grupos arilo ejemplares incluyen, pero no están limitados a, fenilo, toliilo, antraceno, fluorenilo, indenilo, azuleno, y naftilo, así como fracciones carbocíclicas fusionadas a benzo tal como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Los grupos arilo ejemplares también incluyen, pero no están limitados a un sistema de anillo

aromático monocíclico, en donde el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado en el presente documento "arilo (C<sub>6</sub>)".

5 El término "arilalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo que tiene al menos un sustituyente arilo, por ejemplo, -aril-alquil-. Los grupos arilalquilo ejemplares incluyen, pero no están limitados a, arilalquilos que tienen un sistema de anillo aromático monocíclico, en donde el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado en el presente documento "arilalquilo (C<sub>6</sub>)".

10 El término "ariloxi" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno. Los grupos ariloxi ejemplares incluyen, pero no están limitados a, ariloxis que tienen un sistema de anillo aromático monocíclico, en donde el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado en el presente documento "ariloxi (C<sub>6</sub>)".

15 El término "arilitio" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo arilo unido a un átomo de azufre. Los grupos arilitio ejemplares incluyen, pero no están limitados a, arilitios que tienen un sistema de anillo aromático monocíclico, en donde el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado en el presente documento "arilitio (C<sub>6</sub>)".

20 El término "arilsulfonilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo arilo unido a un grupo sulfonilo, por ejemplo, -S(O)<sub>2</sub>-aril-. Los grupos arilsulfonilo ejemplares incluyen, pero no están limitados a, arilsulfonilos que tienen un sistema de anillo aromático monocíclico, en donde el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado en el presente documento "arilsulfonilo (C<sub>6</sub>)".

25 El término "bencilo" como se usa en el presente documento se refiere al grupo -CH<sub>2</sub>-fenilo.

El término "arilo bicíclico" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo arilo fusionado a otro anillo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático. Los grupos arilo bicíclicos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, naftilo o formas parcialmente reducidas del mismo, tal como di-, tetra- o hexahidronaftilo.

30 El término "heteroarilo bicíclico" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo heteroarilo fusionado a otro anillo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático. Los heteroarilos bicíclicos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, sistemas fusionados 5,6 o 6,6 en donde uno o ambos anillos contienen heteroátomos. El término "heteroarilo bicíclico" también abarca formas reducidas o parcialmente reducidas de un sistema aromático fusionado en donde uno o ambos anillos contienen heteroátomos de anillo. El sistema de anillos puede contener hasta tres heteroátomos, independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno, o azufre. El sistema bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los heteroarilos bicíclicos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, quinazolinilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalacinilo, benzotriazolilo, benzopiridinilo y benzofuranilo.

45 El término "carbamato" como se usa en el presente documento se refiere a la forma -R<sub>g</sub>OC(O)N(R<sub>h</sub>)-, -R<sub>g</sub>OC(O)N(R<sub>h</sub>)R<sub>i</sub>-, o -OC(O)NR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>, en donde R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub> y R<sub>i</sub> se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo e hidrógeno. Los carbamatos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, arilcarbamatos o heteroarilcarbamatos, por ejemplo, en donde al menos uno de R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub> y R<sub>i</sub> se seleccionan independientemente de arilo o heteroarilo, tal como piridina, piridazina, pirimidina y pirazina.

50 El término "carbonilo" como se usa en el presente documento se refiere a -C(O)-.

El término "carboxi" como se usa en el presente documento se refiere a -COOH o sales carboxilato correspondientes, por ejemplo, -COONa, etc. El término carboxi también incluye "carboxicarbonilo", por ejemplo, un grupo carboxi unido a un grupo carbonilo, por ejemplo, -C(O)-COOH o sales del mismo, tal como -C(O)-COONa.

55 El término "ciano" como se usa en el presente documento se refiere a -CN.

El término "cicloalcoxi" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un oxígeno.

60 El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarburo saturado o insaturado cíclico, bicíclico o bicíclico con puente de 3-12 carbonos o 3-8 carbonos, denominado en el presente documento "cicloalquilo de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)", derivado de un cicloalcano. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen, pero no están limitados a, ciclohexanos, ciclohexenos, ciclopentanos y ciclopentenos. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo,

65

heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfínico, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los grupos cicloalquilo pueden estar fusionados a otros grupos cicloalquilo saturados o insaturados, arilo o heterociclilo.

El término “ácido dicarboxílico” como se usa en el presente documento se refiere a un grupo que contiene al menos dos grupos ácido carboxílico tal como ácidos dicarboxílicos de hidrocarburos saturados o insaturados o sales de los mismos. Los ácidos dicarboxílicos ejemplares incluyen, pero no están limitados a ácidos alquildicarboxílicos. Los ácidos dicarboxílicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alcoxi, ariloxi, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfínico, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los ácidos dicarboxílicos incluyen, pero no están limitados a, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido subérico, ácido sebácico, 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 además incluyen derivados ácidos carboxílicos de los mismos, tales como anhídridos, imidas e hidracidas, por ejemplo, anhídrido succínico y succinimida.

El término “éster” se refiere a la estructura  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)O-R_j-$ ,  $-R_kC(O)O-R_j-$  o  $-R_kC(O)O-$ , donde el átomo de oxígeno no está unido a hidrógeno, y  $R_j$  y  $R_k$  se pueden seleccionar independientemente de alcoxi, ariloxi, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, éter, haloalquilo, heteroarilo, y 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 estar unido para formar un anillo de 3-12 miembros. Los ésteres ejemplares incluyen, pero no están limitados a, ésteres de alquilo en donde al menos uno de  $R_j$  o  $R_k$  es un alquilo, tal como  $-O-C(O)-alquil$ ,  $-C(O)-O-alquil$ ,  $-alquil-C(O)-O-alquil-$ , etc. Los ésteres ejemplares también incluyen ésteres de arilo o heteroarilo, por ejemplo, en donde al menos uno de  $R_j$  o  $R_k$  es un grupo heteroarilo tal como piridina, piridacina, pirimidina y piracina, tal como un éster nicotinato. Los ésteres ejemplares también incluyen ésteres inversos que tienen la estructura  $-R_kC(O)O-$ , donde el oxígeno está unido a la molécula parental. Los ésteres inversos ejemplares incluyen succinato, D-argininato, L-argininato, L-lisinato, y D-lisinato. Los ésteres también incluyen anhídridos de ácidos carboxílicos y haluros ácidos.

El término “éter” se refiere a la estructura  $-R_iO-R_m-$ , donde  $R_i$  y  $R_m$  se pueden seleccionar independientemente de alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterociclilo o éter. El éter puede estar unido al grupo molecular parental a través de  $R_i$  o  $R_m$ . Los éteres ejemplares incluyen, pero no están limitados a, grupos alcoxilalquilo y alcoxiarilos. Los éteres también incluyen poliéteres, por ejemplo, donde uno o ambos de  $R_i$  y  $R_m$  son éteres.

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

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

El término “heteroarilo” como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillos mono-, bi- o multicíclico, aromático que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo de 1 a 3 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heteroarilos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, ariloxi, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfínico, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los heteroarilos también se pueden fusionar a anillos no aromáticos. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados 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 ejemplares incluyen, pero no están limitados a, un anillo aromático monocíclico, en donde el anillo comprende de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, denominado en el presente documento como “heteroarilo de ( $C_2-C_5$ )”.

Los términos “heterociclo”, “heterociclilo” o “heterocíclico” como se usan en el presente documento se refieren a un anillo saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6, 7, u 8 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heterociclos pueden ser aromáticos (heteroarilos) o no aromáticos. Los heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, ariloxi, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfínico, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los heterociclos también incluyen grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos donde cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores se fusiona a uno o dos anillos independientemente seleccionados de arilo, cicloalquilo, y heterociclo. Los heterociclos ejemplares 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, piperacínilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinoxalilo,

tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidropirano, tetrahidroquinolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, tiopirano, y triazolilo.

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

5 El término “hidroxialquilo” como se usa en el presente documento se refiere a un hidroxi unido a un grupo alquilo.

El término “hidroxiarilo” como se usa en el presente documento se refiere a un hidroxi unido a un grupo arilo.

10 El término “cetona” como se usa en el presente documento se refiere a la estructura -C(O)-R<sub>n</sub> (tal como acetilo, por ejemplo, -C(O)CH<sub>3</sub>) o -R<sub>n</sub>-C(O)-R<sub>o</sub>. La cetona puede estar unida a otro grupo a través de R<sub>n</sub> o R<sub>o</sub>. R<sub>n</sub> o R<sub>o</sub> se pueden seleccionar independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo y arilo, o R<sub>n</sub> o R<sub>o</sub> pueden estar unidos para formar un anillo de 3 a 12 miembros.

15 El término “monoéster” como se usa en el presente documento se refiere a un análogo de un ácido dicarboxílico en donde uno de los ácidos carboxílicos se funcionaliza como un éster y el otro ácido carboxílico es un ácido carboxílico libre o sal de un ácido carboxílico. Los ejemplos de monoésteres incluyen, pero no están limitados a, monoésteres de ácido succínico, ácido de glutárico, ácido adípico, ácido subérico, ácido sebáico, ácido azelaico, oxálico y ácido maleico.

20 El término “nitro” como se usa en el presente documento se refiere al -NO<sub>2</sub>.

El término “perfluoroalcoxi” como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógenos se han sustituido por átomos de flúor.

25 El término “perfluoroalquilo” 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 ejemplares incluyen, pero no están limitados a, perfluoroalquilo de C<sub>1-5</sub>, tal como trifluorometilo.

30 El término “perfluorocicloalquilo” 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.

35 El término “fenilo” como se usa en el presente documento se refiere a un anillo aromático carbocíclico de 6 miembros. El grupo fenilo también se puede fusionar a un anillo de ciclohexano o ciclopentano. El fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, arilo, alquilo, alqueno, alquino, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona.

40 El término “fosfato” como se usa en el presente documento se refiere a la estructura -OP(O)O<sub>2</sub>-, R<sub>x</sub>OP(O)O<sub>2</sub>-, -OP(O)O<sub>2</sub>R<sub>y</sub>-, o -R<sub>x</sub>OP(O)O<sub>2</sub>R<sub>y</sub>-, en donde R<sub>x</sub> y R<sub>y</sub> se pueden seleccionar independientemente de alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heterociclilo e hidrógeno.

45 El término “sulfuro” como se usa en el presente documento se refiere a la estructura -R<sub>z</sub>S-, donde R<sub>z</sub> se selecciona de alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo y heterociclilo. El sulfuro puede ser cíclico, formando un anillo de 3 a 12 miembros. El término “alquilsulfuro” como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo unido a un átomo de azufre.

50 El término “sulfinilo” como se usa en el presente documento se refiere a la estructura -S(O)O-, -R<sub>p</sub>S(O)O-, -R<sub>p</sub>S(O)OR<sub>q</sub>-, o -S(O)OR<sub>q</sub>-, en donde R<sub>p</sub> y R<sub>q</sub> se pueden seleccionar independientemente de alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo e hidroxilo. Los grupos sulfinilo ejemplares incluyen, pero no están limitados a, alquilsulfinilos en donde al menos uno de R<sub>p</sub> o R<sub>q</sub> se selecciona de alquilo, alqueno y alquino.

55 El término “sulfonamida” como se usa en el presente documento se refiere a la estructura -(R<sub>t</sub>)-N-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>s</sub>- o -R<sub>t</sub>(R<sub>r</sub>)-N-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>s</sub>-, donde R<sub>t</sub>, R<sub>r</sub> y R<sub>s</sub> se seleccionan independientemente de, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo y heterociclilo. Las sulfonamidas ejemplares incluyen alquilsulfonamidas (por ejemplo, donde R<sub>s</sub> es alquilo), arilsulfonamidas (por ejemplo, donde R<sub>s</sub> es arilo), cicloalquilsulfonamidas (por ejemplo donde R<sub>s</sub> es cicloalquilo) y heterociclilsulfonamidas (por ejemplo, donde R<sub>s</sub> es heterociclilo).

60 El término “sulfonato” como se usa en el presente documento se refiere a -OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>. El sulfonato también abarca sales tales como -OSO<sub>3</sub>Na, -OSO<sub>3</sub>K y similares, además del ácido -OSO<sub>3</sub>H.

El término “ácido sulfónico” se refiere a -SO<sub>3</sub>H- y sales correspondientes del mismo, por ejemplo, -SO<sub>3</sub>K y -SO<sub>3</sub>Na.

65 El término “sulfonilo” como se usa en el presente documento se refiere a la estructura R<sub>u</sub>SO<sub>2</sub>-, donde R<sub>u</sub> se selecciona de alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo y heterociclilo, por ejemplo, alquilsulfonilo. El término

“alquilsulfonilo” 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.

5 El término “tiocetona” se refiere a la estructura  $-R_v-C(S)-R_w-$ . La cetona puede estar unida a otro grupo a través de  $R_v$  o  $R_w$ .  $R_v$  o  $R_w$  se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo y arilo, o  $R_v$  o  $R_w$  pueden estar unidos para formar un anillo de 3 a 12 miembros.

10 Los grupos “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo”, “alcoxi”, “amino” y “amida” pueden estar sustituidos con o interrumpidos por o ramificados con al menos un grupo seleccionado de alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfino, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida, tiocetona, ureido y N. Los sustituyentes pueden estar ramificados para formar un heterociclo o cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

15 Como se usa en el presente documento, un “sustituyente adecuado” se refiere a un grupo que no nulifica la utilidad farmacéutica o sintética de los compuestos de la invención o los intermedios útiles para prepararlos. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no están limitados a: alquilo, alquenilo o alquinilo de  $C_{1-22}$ ,  $C_{1-8}$  y  $C_{1-6}$ ; arilo de  $C_{1-6}$ ; heteroarilo de  $C_{2-5}$ ; cicloalquilo de  $C_{3-7}$ ; alcoxi de  $C_{1-22}$ ,  $C_{1-8}$  y  $C_{1-6}$ ; ariloxi de  $C_6$ ; -CN; -OH; oxo; halo; carboxi; amino, tal como -NH(alquilo de  $C_{1-22}$ ,  $C_{1-8}$  y  $C_{1-6}$ ), -N(alquilo de  $C_{1-22}$ ,  $C_{1-8}$  y  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>, -NH(arilo ( $C_6$ )), -N(arilo ( $C_6$ ))<sub>2</sub>; formilo; cetonas, tal como -CO(alquilo de  $C_{1-22}$ ,  $C_{1-8}$  y  $C_{1-6}$ ), -CO(arilo ( $C_6$ )), ésteres, tal como -CO<sub>2</sub>(alquilo de  $C_{1-22}$ ,  $C_{1-8}$  y  $C_{1-6}$ ), -CO<sub>2</sub>(arilo de  $C_6$ ). Un experto en la materia puede elegir fácilmente un sustituyente adecuado basándose en la estabilidad y actividad farmacológica y sintética del compuesto de la invención.

25 El término “portador farmacéuticamente aceptable” como se usa en el presente documento se refiere a cualquier solvente, medio de dispersión, recubrimiento, agente isotónico y de retraso de la absorción, y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacológicamente activas se conoce bien en la técnica. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas suplementarias, adicionales o aumentadas.

30 El término “composición farmacéuticamente aceptable” como se usa en el presente documento se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto como se divulga en el presente documento formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

35 El término “profármacos farmacéuticamente aceptables” como se usa en el presente documento representa esos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, en el ámbito del juicio médico razonable, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas correspondiente a una proporción beneficio/riesgo razonable, y eficaz para su uso pretendido, así como las formas dipolares, donde sea posible, de los compuestos de la invención. Se proporciona una discusión 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 y Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan en el presente documento mediante referencia.

45 El término “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)” se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en compuestos usados en las composiciones presentes. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con varios ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son los que forman sales de adición ácida no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo pero no limitados a, sales de sulfato, citrato, matato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las composiciones presentes que incluyen una fracción amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos incluidos en las composiciones presentes, que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con varios cationes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio y hierro.

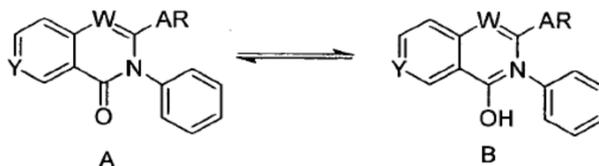
60 Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por tanto, existir como estereoisómeros, tal como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. El término “estereoisómeros” cuando se usa en el presente documento consiste en todos los isómeros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

Se pueden preparar estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención de forma sintética a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante preparación de mezclas racémicas seguido por métodos de resolución que conoce bien el experto en la materia. Estos métodos de resolución se ejemplifican por (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de sal empleando un agente de resolución ópticamente activo, o (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales. Las mezclas estereoisoméricas también se pueden resolver en sus estereoisómeros componentes por métodos bien conocidos, tal como cromatografía de gas de fase quiral, cromatografía líquida de alta resolución de fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalización del compuesto en un solvente quiral. Los estereoisómeros también se pueden obtener de intermedios, reactivos y catalizadores estereoméricamente puros por métodos de síntesis asimétrica bien conocidos.

Los isómeros geométricos también pueden existir en los compuestos de la presente invención. La presente invención abarca los varios isómeros geométricos y mezclas de los mismos resultantes de la organización de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono u organización 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 los estándares de la IUPAC. A menos que se especifique de otra manera, las estructuras que representan dobles enlaces abarcan tanto los isómeros E como Z.

Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono alternativamente se pueden denominar como "cis" y "trans", donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. Las organizaciones de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico se designan como "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 los compuestos en donde los sustituyentes están dispuestos tanto en el mismo lado como el opuesto del plano del anillo se designan "cis/trans".

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir como tautómeros y se pretende que ambas formas tautoméricas estén abarcadas por el ámbito de la invención, incluso aunque solo se represente una estructura tautomérica. Por ejemplo, cualquier reivindicación hacia un compuesto que tiene la estructura A a continuación se entiende que incluye la estructura tautomérica B y viceversa, así como mezclas de las mismas.



### Formas de realización ejemplares

#### Compuestos de fórmula I

En ciertas formas de realización, Y es carbono y W es nitrógeno en compuestos de fórmula I.

En ciertas formas de realización,  $R_{a6}$  en la fórmula I es fluoruro, hidrógeno, alcoxi de  $C_1-C_3$ , o  $SO_2R_3$ , en donde  $R_3$  se selecciona de alquilo de  $C_1-C_3$  y ciclopropilo.

En otras formas de realización,  $R_{a6}$  en la fórmula I se selecciona de fluoruro, hidrógeno, metoxi y  $SO_2Me$ .

En algunas formas de realización,  $R_{a7}$  en la fórmula I es hidrógeno, fluoruro, o  $SO_2R_3$ , en donde  $R_3$  se selecciona de alquilo de  $C_1-C_3$  y ciclopropilo.

En otras formas de realización,  $R_{a7}$  en la fórmula I es hidrógeno, fluoruro, o  $SO_2Me$ .

En algunas formas de realización,  $R_{a8}$  en la fórmula I es hidrógeno, metoxi o cloruro.

En algunas formas de realización, n es 1 en compuestos de fórmula I.

En algunas formas de realización, D es O en compuestos de fórmula I.

En ciertas formas de realización,  $R_{b3}$  y  $R_{b5}$  en la fórmula I se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

En ciertas formas de realización,  $R_{c3}$  en la fórmula I es hidrógeno.

5 En ciertas formas de realización,  $R_{c5}$  es hidrógeno en compuestos de fórmula I.

En algunas formas de realización,  $R_{c3}$  y  $R_{c5}$  en la fórmula I son ambos hidrógeno.

En algunos compuestos de fórmula I,  $R_{c4}$  se selecciona de F, Cl, Br, I,  $CF_3$ , alquilo de  $C_1$ - $C_6$ , ciclohexilo,  $-NHC(O)R_4$ ,



en donde

15  $R_4$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_1$ - $C_4$  y arilo; y

$R_1$  y  $R_2$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de  $C_1$ - $C_3$ .

En otros compuestos de fórmula I,  $R_{c4}$  se selecciona de F, Cl, Br, I,  $CF_3$ , sec-butilo, isopropilo, tert-butilo, ciclohexilo,



$R_4$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_1$ - $C_4$  y arilo; y

$R_1$  y  $R_2$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de  $C_1$ - $C_3$ .

25 En aún otras formas de realización,  $R_{c4}$  en la fórmula I se selecciona de F, Cl, Br, I,  $CF_3$ , sec-butilo, isopropilo, tert-butilo, ciclohexilo,  $NHC(O)H$ ,  $NHC(O)Me$ ,  $-NHC(O)CH(CH_3)_2$ ,  $NHSO_2Me$ ,  $-NHSO_2$ fenilo,  $-NHSO_2CH(CH_3)_2$ ,  $C(O)OMe$ ,  $NMe_2$ , y morfolinilo.

En otra forma de realización,  $R_{c4}$  en la fórmula I es sec-butilo.

30

En algunas formas de realización,  $R_1$  y  $R_2$  en la fórmula I son cada uno hidrógeno.

En ciertas formas de realización de la invención, el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:

- 35 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-fluorofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-yodofenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-bromofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 40 3-(4-sec-butilfenil)-6-fluoro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-clorofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-sec-butilfenil)-7-fluoro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-7-(metilsulfonil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 45 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;  
 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-(metilsulfonil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-bromofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 50 3-(4-bromofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-isopropilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-bromofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-bromofenil)-8-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-morfolinofenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 55 3-(4-tert-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 N-(4-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)acetamida;  
 N-(4-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)isobutiramida;  
 4-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzoato de metilo;  
 3-(4-ciclohexilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 60 N-(4-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)formamida;

3-(4-aminofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 N-(4-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)metanosulfonamida;  
 N-(4-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)benzenosulfonamida;  
 N-(4-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)propan-2-sulfonamida;

5 3-(4-(dimetilamino)fenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;

3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona; y

3-(4-clorofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona, y tautómeros, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables e hidratos de los mismos.

10 Se puede usar uno cualquiera o más de los compuestos de fórmula I y tautómeros, estereoisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los métodos de la invención, por ejemplo, métodos de aumentar la expresión de ApoA-I y/o HDL-C en un sujeto, métodos de alterar el metabolismo lipídico en un sujeto, y métodos de tratar y/o prevenir trastornos cardiovasculares, relacionados con el colesterol o lípidos. Uno cualquiera o más de los compuestos ejemplificados de fórmula I o sus tautómeros, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables o hidratos se puede emplear en los métodos de la invención.

### Composiciones farmacéuticas

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden al menos un compuesto de fórmula I o tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen las adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, yugal y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa). La forma más adecuada de administración en cualquier caso determinado dependerá del grado y gravedad de la afección que se trata y de la naturaleza del compuesto particular que se usa.

25 Las formulaciones adecuadas para la administración oral se pueden presentar en unidades separadas, tales como cápsulas, sellos, pastillas o comprimidos, que cada una contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o agua en aceite. Como se ha indicado, tales formulaciones se pueden preparar por cualquier método adecuado de farmacia que incluye el paso de asociar al menos un compuesto de la invención como el principio activo y un portador o excipiente (que puede constituir uno o más ingredientes accesorios). El portador debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no debe ser perjudicial para el receptor. El portador debe ser un sólido o un líquido, o ambos, y se puede formular con al menos un compuesto como se describe en el presente documento como el principio activo en una formulación de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 95% en peso del al menos un compuesto activo. Otras sustancias farmacológicamente activas también pueden estar presentes incluyendo otros compuestos. Las formulaciones de la invención se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas de farmacia bien conocidas que consisten esencialmente en mezclar los componentes.

40 Para composiciones sólidas, los portadores sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares. Las composiciones líquidas farmacológicamente administrables se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo o dispersando al menos un compuesto activo de la invención 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 de esta manera una solución o suspensión. En general, las formulaciones adecuadas se pueden preparar mezclando uniforme y estrechamente el al menos un compuesto activo de la invención con un portador líquido o sólido finamente dividido, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto. Por ejemplo, se puede preparar un comprimido por compresión o moldeo de un polvo o gránulos del compuesto de la invención, que opcionalmente se puede combinar con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos por compresión se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el compuesto de la invención en una forma no aglomerada, tal como un polvo o gránulos, que se puede opcionalmente mezclar con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o tensioactivo(s)/agente(s) de dispersión. Los comprimidos por moldeo se pueden hacer moldeando, en una máquina adecuada, donde la forma en polvo de compuesto de la invención humedecido con un diluyente líquido inerte.

55 Las formulaciones adecuadas para la administración bucal (sublingual) incluyen tabletas que comprenden un compuesto de la invención como se ha descrito en el presente documento con una base con sabor, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

65 Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración parenteral comprenden preparaciones acuosas estériles de al menos un compuesto de fórmula I, tautómeros, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables e hidratos del mismo, que son aproximadamente isotónicos con la sangre del receptor pretendido. Estas preparaciones se administran por vía intravenosa, aunque la administración también se puede realizar por medio de inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Tales preparaciones se pueden preparar convenientemente

mezclando el compuesto con agua y haciendo la solución resultante estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables según la invención pueden contener desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 5% p/p del compuesto activo.

5 Las formulaciones adecuadas para la administración rectal se presentan como supositorios de dosis unitaria. Estos se pueden preparar mezclando el compuesto con uno o más portadores sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y después dando forma a la mezcla resultante.

10 Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica a la piel pueden tomar la forma de una pomada, crema, loción, pasta, gel, rociador, aerosol o aceite. Los portadores y excipientes que se pueden usar incluyen vaselina, tal como Vaseline®, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de los mismos. El compuesto activo (es decir, uno o más compuestos de fórmula I, tautómeros, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables e hidratos del mismo) generalmente está presente a una concentración desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 15% p/p de la composición, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,5% hasta 15 aproximadamente el 2%.

20 La cantidad de compuesto activo administrado puede depender del sujeto que se trata, del peso del sujeto, la forma de administración, y el juicio del médico. Por ejemplo, un plan de dosificación puede implicar la administración diaria o semidiaria del compuesto encapsulado a una dosis percibida de aproximadamente 1 µg hasta aproximadamente 1000 mg. En otra forma de realización, se puede emplear la administración intermitente, tal como mensual o anual, de una dosis del compuesto encapsulado. La encapsulación facilita el acceso al sitio de acción y permite la administración de los ingredientes activos simultáneamente, en teoría produciendo un efecto sinérgico. Según pautas de dosificación estándar, los médicos determinarán fácilmente las dosis óptimas y podrán modificar fácilmente la administración para alcanzar tales dosis.

25 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición divulgados en el presente documento se puede medir por la eficacia terapéutica del compuesto. Sin embargo, las dosis, pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que se trata, y el compuesto que se usa. En una forma de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención es suficiente para establecer una 30 concentración en plasma máxima. Las dosis preliminares, por ejemplo, determinadas según pruebas en animales, y su proporcionalidad a dosis para humanos se realizan según prácticas aceptadas en la técnica.

35 Se pueden determinar la toxicidad y la eficacia terapéutica por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL<sub>50</sub> (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE<sub>50</sub> (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La proporción de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como el cociente LD<sub>50</sub>/DE<sub>50</sub>. Las composiciones que muestran índices terapéuticos grandes son preferibles.

40 Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular o estudios en animales se pueden usar en formular un intervalo de dosis para su uso en seres humanos. Las dosis terapéuticamente eficaces alcanzadas en un modelo animal se pueden convertir 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 Dosis de Área de Superficie Equivalente).

45 Tabla 1. Factores de Dosis de Área de Superficie Equivalente

A: De:	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

50 La dosis de compuestos adecuados para su uso en los métodos de la invención está preferiblemente en un intervalo de concentraciones circulantes que incluye la DE<sub>50</sub> con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar en este intervalo dependiendo de la forma de dosis empleada y la vía de administración utilizada. Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar con la edad del sujeto, estado, y sexo, así como la gravedad de la afección médica en el sujeto. La dosis la puede determinar un médico y ajustarse, según sea necesario, para adaptarse a los efectos observados del tratamiento.

55 En una forma de realización, se administra un compuesto de fórmula I, o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo en combinación con otro agente terapéutico. El otro agente terapéutico puede proporcionar valor aditivo o sinérgico relativo a la administración de un compuesto de la 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 RVX, RXR 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 proteína de transferencia de éster de colesterol (CEPT), 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 alfa-glucosidasa; un regulador de apolipoproteína E; un inhibidor de HMG-CoA reductasa, una proteína de transferencia de triglicéridos microsomal; un fármaco que disminuye LDL; un fármaco que aumenta HDL; un potenciador de HDL; un regulador de la apolipoproteína A-IV y/o genes de apolipoproteína; o cualquier fármaco cardiovascular.

## 10 Métodos terapéuticos

En una forma de realización de la invención, un método de tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular, trastornos relacionados con colesterol o lípidos, comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero, tal como por ejemplo, un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, es decir, un compuesto de fórmula I o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo. En otra forma de realización, se puede administrar al menos un compuesto de la invención como una composición farmacéuticamente aceptable, que comprende uno o más compuestos de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos y composiciones de la invención también se pueden usar en métodos para alterar el metabolismo lipídico en un sujeto; por ejemplo, aumentar la proporción de LDL respecto a HDL o ApoB respecto a ApoA-I en la sangre de un sujeto. Tales métodos comprenden administrar al sujeto una composición de la invención en una cantidad eficaz para alterar el metabolismo lipídico.

Otra forma de realización de la invención es un método para elevar los niveles de moléculas asociadas a ApoA-I, tal como HDL, en la sangre de un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto un compuesto o composición de la invención en una cantidad eficaz para elevar los niveles de proteínas asociadas a ApoA-I y HDL en el sujeto.

En algunas formas de realización, los métodos de la invención comprenden administrar al menos un compuesto de la invención a un sujeto, tal como un ser humano, como una medida preventiva contra enfermedades cardiovasculares, incluyendo trastornos relacionados con colesterol o lípidos. Por ejemplo, se pueden administrar uno o más compuestos de la invención a un sujeto para prevenir el desarrollo de lesiones de arterioesclerosis. En otras formas de realización, un método para la regresión de lesiones de arterioesclerosis comprende administrar un compuesto de la invención a un sujeto en necesidad de ello.

En una forma de realización, se administra al menos un compuesto de la invención como una medida preventiva a un sujeto, tal como un ser humano, que tiene una predisposición genética a una enfermedad cardiovascular, incluyendo trastornos relacionados con colesterol o lípidos, por ejemplo, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia combinada familiar, aterosclerosis, una dislipidemia, una dislipoproteinemia, o enfermedad de Alzheimer.

En otra forma de realización, se administra al menos un compuesto de la invención o una composición que comprende uno o más compuestos de la invención como una medida preventiva a un paciente que tiene una predisposición no genética a una enfermedad cardiovascular, incluyendo trastornos relacionados con colesterol o lípidos. Los ejemplos de tales predisposiciones no genéticas incluyen, pero no están limitadas a, cirugía de revascularización cardíaca y angioplastia coronaria transluminal percutánea, que con frecuencia producen restenosis, una forma acelerada de aterosclerosis; diabetes en mujeres, que con frecuencia produce poliquistosis ovárica; y enfermedades cardiovasculares, que con frecuencia producen impotencia.

Se puede requerir angioplastia y cirugía a corazón abierto, tal como cirugía de revascularización coronaria, para tratar enfermedades cardiovasculares, tal como aterosclerosis. Estos procedimientos quirúrgicos suponen usar dispositivos y/o implantes quirúrgicos invasivos, y se asocian con alto riesgo de restenosis y trombosis. Según esto, los compuestos de la invención se pueden usar como recubrimientos en los dispositivos quirúrgicos (por ejemplo, catéteres) e implantes (por ejemplo, endoprótesis vasculares) para reducir el riesgo de restenosis y trombosis asociado con los procedimientos invasivos usados en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención se pueden usar para la prevención de una enfermedad o trastorno mientras que al mismo tiempo se trata otro (por ejemplo, prevención de poliquistosis ovárica mientras se trata diabetes; prevención de impotencia mientras se trata una enfermedad cardiovascular).

## 60 Ejemplos

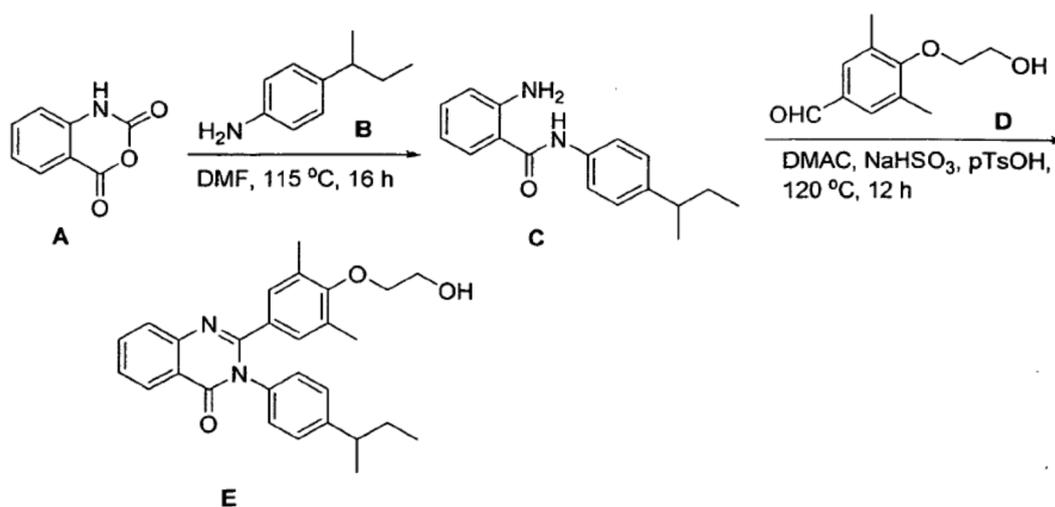
La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en donde las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no se define, tiene si significado generalmente aceptado.

65 AcOH = ácido acético

	Boc	=	N-tert-butilcarbonilo
	TBDMS	=	tert-butildimetilsililo
	DMAP	=	dimetilaminopiridina
	DMF	=	dimetilformamida
5	DMSO	=	dimetilsulfóxido
	EtOH	=	etanol
	EtOAc	=	acetato de etilo
	MeOH	=	metanol
	THF	=	tetrahidrofurano
10	TEA	=	triethylamina
	p-TSA	=	ácido p-toluenosulfónico
	TBAF	=	fluoruro de tetrabutilamonio
	DMA	=	N,N-dimetilacetamida
	DIBAL-H	=	hidruro de diisobutilaluminio
15	TPAP	=	perrutenato de tetrapropilamonio
	NMO	=	N-óxido de N-metilmorfolina
	DDQ	=	2,3-diciano-5,6-dicloro-parabenzoquinona
	DME	=	1,2-dimetoxietano
	TFA	=	ácido trifluoroacético
20	DPPF	=	1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno
	Pd(OAc) <sub>2</sub>	=	acetato de paladio (II)
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	=	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)

Ejemplo 1. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (**E**)

25

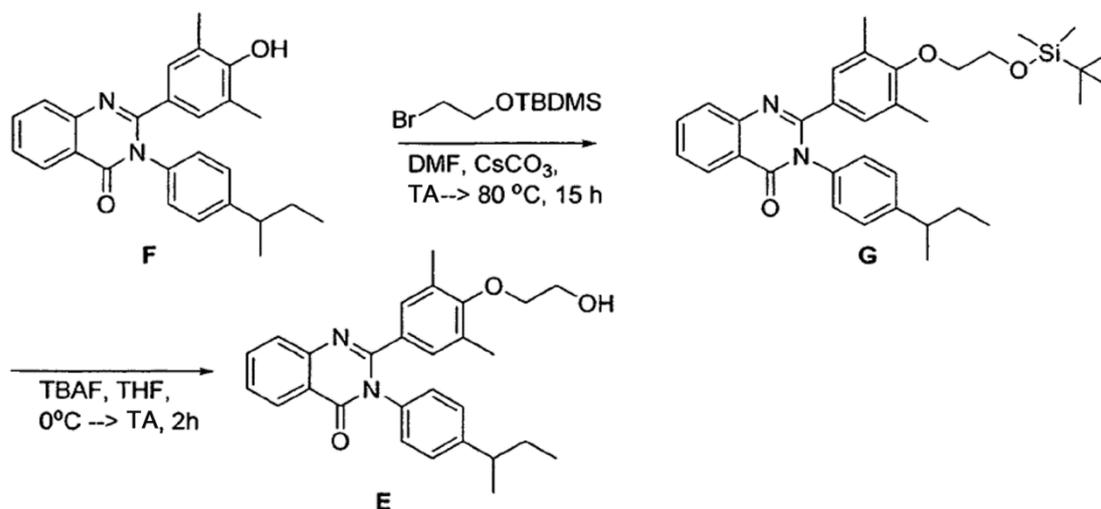


Se añadió 4-sec-butilanilina (**B**) (1,49 g, 10,0 mmoles) a una solución de anhídrido isoico (**A**) (1,63 g, 10,0 mmoles) en DMF anhidra (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 115°C durante 16 horas en nitrógeno. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se echó sobre agua (200 ml), y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), solución de NaOH acuosa al 10% (100 ml), agua (100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La eliminación del solvente dio 2-amino-N-(4-sec-butilfenil)benzamida (**C**) como un sólido marrón. Rendimiento: 1,27 g (47%).

A una solución de 2-amino-N-(4-sec-butilfenil)benzamida (1,27 g, 4,73 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (20 ml) se añadieron 4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-benzaldehído (**D**) (0,92 g, 4,7 mmoles), hidrogenosulfito de sodio (58,5% en peso) (0,95 g, 5,2 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (0,18 g, 0,95 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante la noche, y se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 × 100 ml), después salmuera (100 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La eliminación del solvente dio el compuesto crudo, que se purificó por el sistema Simpliflash (acetato de etilo al 30% en hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título (**E**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0,34 g (16%). PF 152-153°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,36-8,34 (m, 1H), 7,81-7,80 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,13 (d, J = 6,26 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 6,98 (s, 2H), 3,92-3,88 (m, 2H), 3,78-3,76 (m, 2H), 2,56-2,54 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 2,06 (t, J = 6,26 Hz, 1H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,20 (d, J = 7,04 Hz, 3H), 0,727 (t, J = 7,43 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 443,01 (M+1) (100%).

45

Ejemplo 2. Preparación alternativa de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (E)

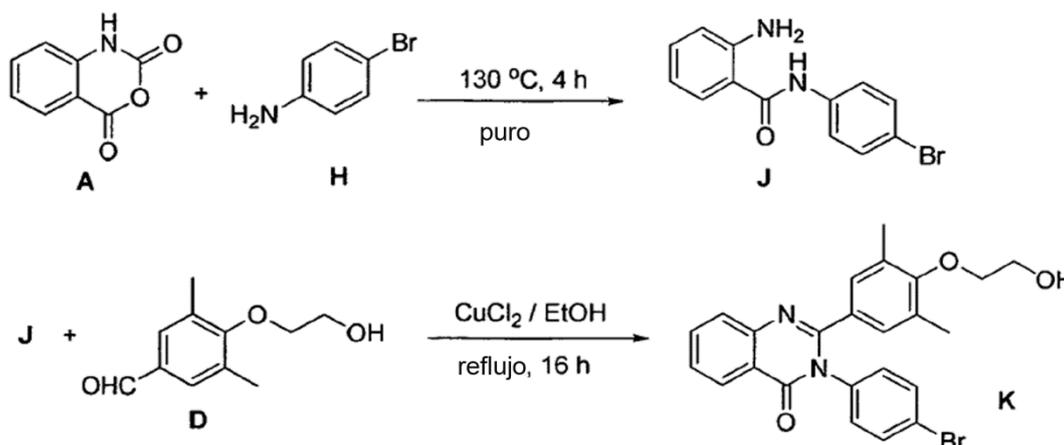


5 Según el método descrito en el ejemplo 1, se preparó 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (F) de una manera similar excepto que se usó 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído.

10 A una solución de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona en DMF anhidra se añadieron carbonato de cesio y (2-bromo-etoxi)-tert-butil-dimetil-silano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C en nitrógeno durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el compuesto 2-(4-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-sec-butilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (G) se aisló y purificó opcionalmente.

15 A una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF se añadió una solución de 2-(4-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-sec-butilfenil)quinazolin-4(3H)-ona en THF a 0°C. El baño de hielo se eliminó, y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó, y el residuo se recogió en diclorometano, se concentró y purificó como se describe en el ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

20 Ejemplo 3. Preparación de 3-(4-bromofenil)-2-(4-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (K)

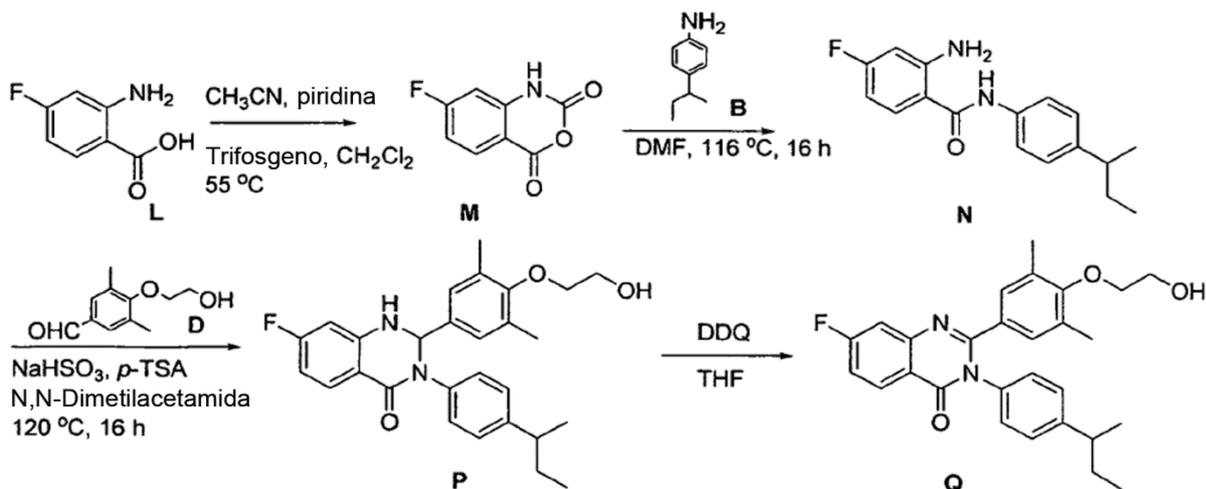


25 Se mezclaron 1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (A) (3,26 g, 20,0 mmoles) y 4-bromo-anilina (H) (3,23 g, 18,8 mmoles) como una mezcla pura (ambos sólidos), y la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 4 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. El compuesto crudo se purificó por el sistema Simpliflash (acetato de etilo al 20% en hexanos como eluyente) para dar 2-amino-N-(4-bromo-fenil)benzamida (J) como un sólido blanco. Rendimiento: 4,35 g (75%).

30 A una solución de 2-amino-N-(4-bromo-fenil)benzamida (3,75 g, 12,9 mmoles) y 4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-benzaldehído (D) (2,50 g, 12,9 mmoles) en etanol anhidro (75 ml) se añadió cloruro de cobre (II) anhidro (5,19 g, 38,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas en nitrógeno, después se enfrió a

temperatura ambiente. El etanol se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano (300 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo después con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se evaporó. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 230-400; acetato de etilo al 30-50% en hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título (**K**) como un sólido blanco. Rendimiento: 3,84 g (64%). PF 164-165°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,33 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,58 Hz, 2H), 6,98 (s, 2H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,82 (t, J = 4,68 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,13 (t, J = 3,51 Hz, 1H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 465,42 (97%) (M+1), 467,43 (100%) (M+3).

10 Ejemplo 4. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-7-fluoro-2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (**Q**)



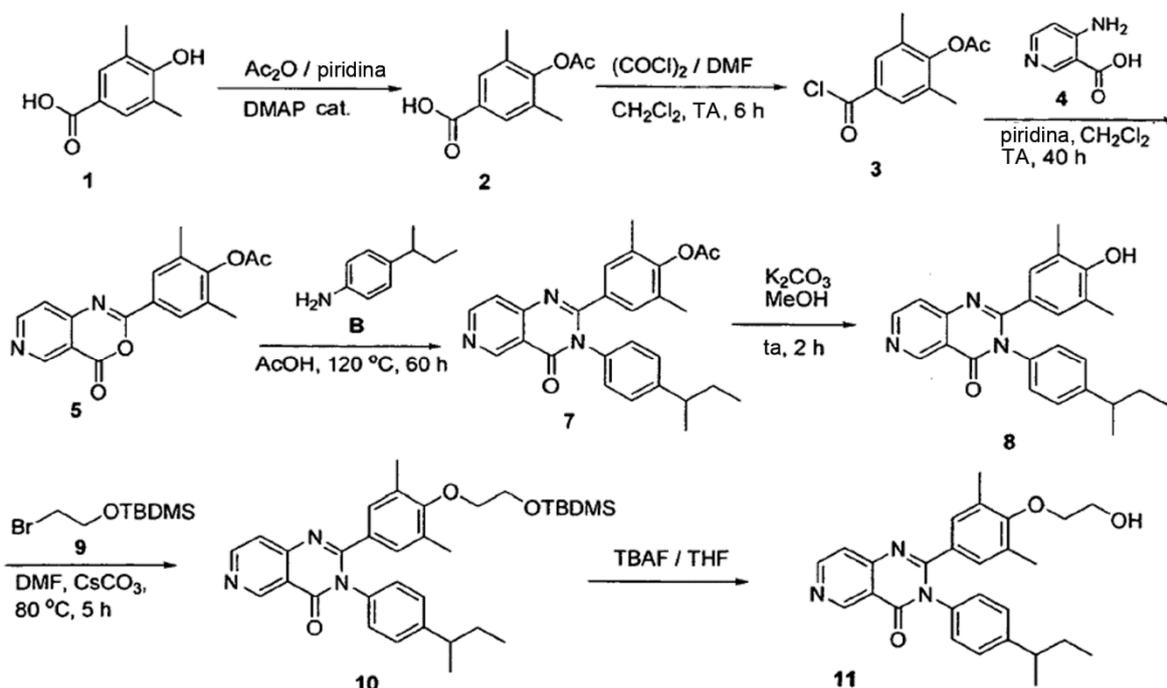
15 A una solución agitada de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (**L**) (1,15 g, 7,40 mmoles) en acetonitrilo anhidro (8 ml) a 55°C se añadieron simultáneamente piridina anhidra (1,2 ml, 15 mmoles) y una solución de trifosgeno (0,73 g, 2,5 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (5 ml) a través de una jeringuilla durante un periodo de 15-20 minutos. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 55°C durante otras 2 horas. Mucho sólido precipitó. El solvente se destiló. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y el sólido se filtró, se lavó con agua, seguido por CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> helado. El sólido se secó al vacío para dar 7-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxacin-2,4-diona (**M**) como un sólido grisáceo. Rendimiento: 1,02 g (76%).

25 A una solución de 7-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxacin-2,4-diona (1,00 g, 5,52 mmoles) en DMF anhidra (15 ml), se añadió 4-sec-butilanilina (**B**) (0,824 g, 5,52 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 116°C durante 16 horas. El producto se extrajo con acetato de etilo y se salvó con salmuera. El solvente se evaporó al vacío para dejar un material crudo que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; malla 230-400; acetato de etilo/hexano = 1:9) para dar 2-amino-N-(4-sec-butil-fenil)-4-fluoro-benzamida (**N**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0,92 g (58%).

30 Una mezcla de 2-amino-N-(4-sec-butil-fenil)-4-fluoro-benzamida (0,920 g, 3,21 mmoles), 3,5-dimetil-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzaldehído (0,627 g, 3,21 mmoles), bisulfito de sodio (0,640 g, 3,53 mmoles), y ácido p-toluenosulfónico (60 mg, 0,32 mmoles) en N',N-dimetilacetamida (20 ml) se calentó a 120°C durante 16 horas. El solvente se evaporó al vacío y se añadió agua al matraz. El precipitado se filtró y se lavó con agua. El sólido se trituró con éter y se filtró para dar 3-(4-sec-butil-fenil)-7-fluoro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona (**P**) (0,11 g). El filtrado se evaporó al vacío para dar una segunda cosecha de (1,02 g). El rendimiento combinado: 1,13 g (cuantitativo).

40 A una solución de 3-(4-sec-butil-fenil)-7-fluoro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona (0,11 g, 0,4 mmoles) en THF anhidro (30 ml) se añadió DDQ (0,09 g, 0,4 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; malla 230-400; metanol al 50%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente) para dar el compuesto del título (**Q**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0,06 g (50%). PF 53,9-54,4°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,38 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,22-7,05 (m, 5H), 6,99 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,16 (s, 6H), 2,05 (t, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,20 (d, 3H), 0,71 (t, 3H).

45 Ejemplo 5. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (**11**)



5 A una solución de ácido 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzoico (**1**) (5,41 g, 32,5 mmoles) en piridina anhidra (50 ml) se añadieron anhídrido acético y 4-dimetilaminopiridina (0,1 g, 0,8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La piridina se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó con HCl ac. 2 N (100 ml), agua (2 × 100 ml), salmuera (100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se evaporó para dar ácido 4-acetoxi-3,5-dimetilbenzoico (**2**) como un sólido blancuzco. Rendimiento: 6,65 g (98%).

10 A una solución de ácido 4-acetoxi-3,5-dimetilbenzoico (2,08 g, 10,0 mmoles) en diclorometano anhidro (40 ml) se añadieron secuencialmente cloruro de oxalilo (3,81 g, 30,0 mmoles) y DMF anhidra (5 gotas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El solvente y el exceso de cloruro de oxalilo se evaporaron a presión reducida y el residuo se secó al vacío para dar el éster 4-clorocarbonil-2,6-dimetilfenílico del ácido acético (**3**) como un sólido naranja. Rendimiento: 2,32 g (100%).

15 A una solución del éster 4-clorocarbonil-2,6-dimetilfenílico del ácido acético (2,32 g, 10,0 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (30 ml) se añadieron ácido 4-amino-nicotínico (**4**) (1,10 g, 8,00 mmoles) y piridina (2,37 g, 30,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 40 horas. El solvente se evaporó. El residuo se diluyó con metanol (2 × 10 ml) y se secó al vacío para dar el éster 2,6-dimetil-4-(4-oxo-4H-pirido[4,3-d][1,3]oxazin-2-il)-fenílico del ácido acético (**6**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 1,99 g (64%).

20 A una solución del éster 2,6-dimetil-4-(4-oxo-4H-pirido[4,3-d][1,3]oxazin-2-il)-fenílico del ácido acético (1,04 g, 3,35 mmoles) en ácido acético glacial (20 ml) se añadió 4-(sec-butil)-anilina (**B**) (0,750 g, 5,02 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 60 horas en nitrógeno y se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminó el ácido acético a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 ml), se neutralizó a pH 7 con solución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), después salmuera (100 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se evaporó y el compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 230-400; acetato de etilo al 20-30% en hexanos como eluyente) para dar el éster 4-[3-(4-sec-butil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenílico del ácido acético (**7**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0,580 g (39%).

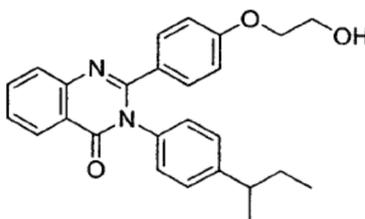
35 A una solución del éster 4-[3-(4-sec-butil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-2,6-dimetilfenílico del ácido acético (0,580 g, 1,31 mmoles) en metanol (20 ml) se añadió carbonato de potasio (0,55 g, 3,94 mmoles). El color cambió a amarillo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El metanol se evaporó. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se neutralizó a pH 5 con ácido acético glacial. El precipitado blanco formado se filtró, se lavó con agua y acetato de etilo (20 ml) y se secó al vacío para dar 3-(4-sec-butil-fenil)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (**8**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0,25 g (48%).

40 A una solución de 3-(4-sec-butil-fenil)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (0,25 g, 0,63 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se añadió carbonato de cesio (0,62 g, 1,9 mmoles). El color cambió a naranja. La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos en nitrógeno. A continuación, se añadió (2-bromo-etoxi)-tert-butil-dimetil-silano (9) (0,300 g, 1,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 horas en nitrógeno, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 × 50 ml), después salmuera (50 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se evaporó. El compuesto crudo se purificó por el sistema Simpliflash (acetato de etilo al 30% en hexanos como eluyente) para dar 2-{4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil}-3-(4-sec-butil-fenil)-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (**10**) como un sólido gomoso. Rendimiento: 0,20 g (58%).

A una solución de 2-{4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil}-3-(4-sec-butil-fenil)-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (0,20 g, 0,36 mmoles) en THF anhidro (3 ml) se añadió solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF anhidro (0,72 ml, 0,72 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en nitrógeno durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, el residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se evaporó y el compuesto crudo se purificó por el sistema Simpliflash (MeOH al 0-3% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente), para dar el compuesto del título (**11**) como un sólido blanco. Rendimiento: 0,09 g (56%). PF 195-196°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,56 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,00 (s, 2H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,80-3,78 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,14 (s, 6H), 2,07 (t, J = 6,40 Hz, 1H), 1,61-1,22 (m, 2H), 1,20 (d, J = 7,20 Hz, 3H), 0,74 (t, J = 7,20 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 444,31 (M+1).

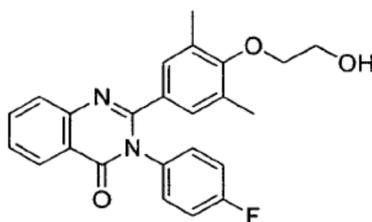
Ejemplo 6. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona



A una solución de anhídrido isoatoico (4,00 g, 24,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió 4-sec-butylanilina (3,66 g, 24,0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 24 horas, después el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El aceite crudo (7 g) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 230-400; hexanos/EtOAc de 10/0 a 4/1 como eluyente) para dar 2-amino-N-(4-sec-butilfenil)-benzamida pura como un sólido marrón. Rendimiento: 1,8 g (27,3%).

A una solución de 2-amino-N-(4-sec-butilfenil)-benzamida (0,500 g, 1,86 mmoles) en N,N-dimetilformamida (9 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió 4-hidroxi-benzaldehído (0,450 g, 3,73 mmoles) seguido por yodo (0,560 g, 2,23 mmoles) e hidróxido de potasio (0,120 g, 2,23 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 110°C durante la noche, después el solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El aceite crudo (0,97 g) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 230-400; hexanos/EtOAc 1/1 como eluyente) para dar 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-hidroxifenil)-3H-quinazolin-4-ona (0,11 g, 0,31 mmoles) y carbonato de potasio (0,13 g, 0,93 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió 2-cloroetanol (0,032 ml, 46 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 horas, después el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa al 5% de hidróxido de sodio, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El sólido crudo (0,13 g) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 230-400; hexanos/EtOAc de 10/0 a 1/1, después cloruro de metileno/MeOH de 10/0 a 9,4/0,6 como eluyente) y se trituró con Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto del título puro como un sólido marrón claro. Rendimiento: 60 mg (46,3%). PF 172,8-174,9°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,35 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 1,95 (s, OH), 1,65-1,48 (m, 2H), 1,20 (d, 3H), 0,75 (t, 3H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 415,09 (M+1).

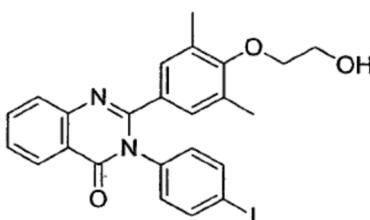
Ejemplo 7. Preparación de 3-(4-fluorofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona



5 A una solución de 4-fluoroanilina (2,40 ml, 24,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió anhídrido isatoico (4,00 g, 24,5 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH 1 N (200 ml), agua (100 ml), después salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 230-400; EtOAc al 10%/hexano como eluyente) para dar 2-amino-N-(4-fluoro-fenil)-benzamida como sólido blanco. Rendimiento: 2,00 g (35%).

10 A una mezcla de 4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-benzaldehído (0,420 g, 2,17 mmoles) y 2-amino-N-(4-fluoro-fenil)-benzamida (0,500 g, 2,17 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hidrogenosulfito de sodio (0,350 g, 3,26 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (0,21 g, 0,11 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 155°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua fría (20 ml) para producir el precipitado. El sólido amarillo se filtró, se lavó con agua fría (2 × 20 ml), metanol y se secó al vacío para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 230-400; EtOAc al 10%/hexano como eluyente) para dar el compuesto del título como sólido blanco. Rendimiento: 0,10 g (11%). PF 95-97°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,35 (d, 1H), 7,81-7,78 (d, 2H), 7,58-7,40 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,15-7,01 (m, 4H), 3,98-3,80 (m, 4H), 2,21 (s, 6H), 2,01 (t, 1H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 405,01 (M+1).

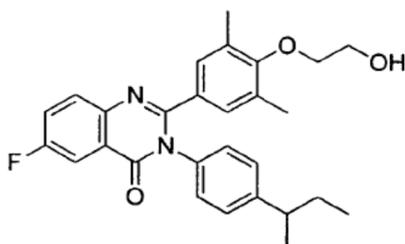
20 Ejemplo 8. Preparación de 2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-yodofenil)quinazolin-4(3H)-ona



25 A una solución de 4-yodoanilina (4,03 g, 18,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió anhídrido isatoico (3,00 g, 18,4 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH 1 N (200 ml), agua (100 ml), después salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 230-400; EtOAc al 10%/hexano como eluyente) para dar 2-amino-N-(4-yodo-fenil)-benzamida como sólido blanco. Rendimiento: 1,50 g (24%).

30 A una mezcla de 4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-benzaldehído (0,570 g, 2,96 mmoles) y 2-amino-N-(4-yodo-fenil)-benzamida (1,00 g, 2,96 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (10 ml) se añadió hidrogenosulfito de sodio (0,470 g, 4,44 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (0,280 g, 1,48 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 155°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua fría (20 ml) para producir el precipitado. El sólido amarillo se filtró, se lavó con agua fría (2 × 20 ml), metanol y se secó al vacío para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 230-400; EtOAc al 10%/hexano como eluyente) para dar el compuesto del título como sólido blanco. Rendimiento: 0,20 g (13%). PF 101-103. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,38 (d, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,59-7,48 (m, 1H), 7,01-6,85 (m, 4H), 3,98-3,81 (m, 4H), 2,40 (s, 6H), 2,01 (t, 1H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 513,09 (M+1).

40 Ejemplo 9. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-6-fluoro-2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona

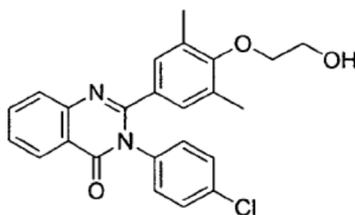


5 A una solución de ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (1,00 g, 6,40 mmoles) en acetonitrilo (8 ml) se añadió una solución de trifosgeno (0,64 g, 2,1 mmoles) en diclorometano (5 ml) y piridina (1,1 ml, 13,0 mmoles) simultáneamente en 5 minutos. La suspensión resultante amarilla pálida se calentó a 55°C durante 2 horas. Los solventes se evaporaron al vacío, y el residuo se agitó con agua (5 ml). El precipitado obtenido se filtró y secó para dar 6-fluoro-1H-benzo[d][1,3]-oxacin-2,4-diona. Rendimiento: 1,06 g (91%).

10 A una suspensión de 6-fluoro-1H-benzo[d][1,3]-oxacin-2,4-diona (1,06 g, 5,90 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió 4-sec-butilfenilamina (1,95 ml, 11,8 mmoles) a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 70°C durante 2 días, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se echó en hielo picado (150 ml) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida sobre una Biotage (columna de sílice 40 M), usando un gradiente de mezcla de hexano:acetato de etilo (de 9:1 a 8:2) como eluyente para dar 2-amino-N-(4-sec-butilfenil)-5-fluorobenzamida. Rendimiento: 1,16 g (69%).

20 Se añadió CuCl<sub>2</sub> anhidro (0,21 g, 1,6 mmoles) a una solución de 2-amino-N-(4-sec-butilfenil)-5-fluorobenzamida (0,15 g, 0,52 mmoles), y 4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-benzaldehído (0,12 g, 0,63 mmoles) en etanol (30 ml). La solución verde resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se agitó con agua (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se evaporó al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna rápida sobre una Biotage (columna de sílice 25 M), usando un gradiente de mezcla de hexano:acetato de etilo (de 8:2 a 5:5) como eluyente para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,19 g (77%). PF 70-72°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,97 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,15 (s, 6H), 2,02 (t, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,21 (d, 2H), 0,73 (t, 3H).

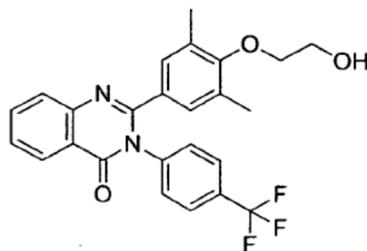
Ejemplo 10. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona



30 A una solución de 4-cloroanilina (3,13 g, 24,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió anhídrido isoatoico (4,00 g, 24,5 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 14 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH 1 N (200 ml), agua (100 ml), después salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 230-400; EtOAc/hexano = 1:9) para dar 2-amino-N-(4-cloro-fenil)-benzamida como sólido blanco. Rendimiento: 1,67 g (28%).

40 A una mezcla de 4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-benzaldehído (0,420 g, 2,17 mmoles) y 2-amino-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (0,500 g, 2,17 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (5 ml) se añadió hidrogenosulfito de sodio (0,350 g, 3,26 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (0,21 g, 0,11 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 155°C durante 14 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua fría (20 ml) para producir el precipitado. El sólido amarillo se filtró, se lavó con agua fría, después metanol y se secó al vacío para proporcionar el producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (TFA al 0,1% en CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,23 g (14%). PF 101-103°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,38 (d, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,31-7,20 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 2H), 7,01-6,98 (d, 2H), 3,98-3,80 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,01 (t, 1H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 421,05 (M+1).

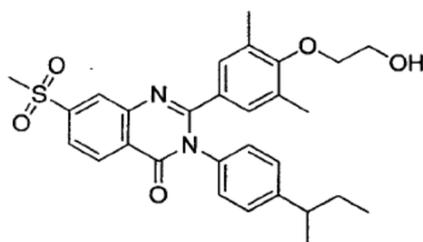
Ejemplo 11. Preparación de 2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4(3H)-ona



5 A una solución de 1H-benzo[d][1,3]-oxazin-2,4-diona (1,63 g, 10,0 mmoles) en DMF anhidra (20 ml) se añadió 4-trifluorometil-anilina (1,61 g, 10,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 115°C durante 16 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml) solución acuosa al 10% de NaOH (100 ml), agua (150 ml), salmuera (150 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se evaporó y el compuesto crudo se purificó por el sistema Simpliflash (acetato de etilo al 20% en hexanos como eluyente) para dar 2-amino-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida como un sólido blancuzco. Rendimiento: 0,2 g (7%).

15 A una solución de 2-amino-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida (0,19 g, 0,68 mmoles) y 4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-benzaldehído (0,16 g, 0,81 mmoles) en etanol anhidro (15 ml) se añadió cloruro de cobre (II) anhidro (0,273 g, 2,03 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas en nitrógeno y después se enfrió a temperatura ambiente. El etanol se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 × 75 ml), después salmuera (75 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se evaporó; el compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 230-400; acetato de etilo, hexanos y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:3:5 como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,17 g (55%). PF 160-161°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,34 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 6,97 (s, 2H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,80 (t, J = 5,20 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,07 (t, J = 6,40 Hz, 1H).

25 Ejemplo 12. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-7-(metilsulfonyl)quinazolin-4(3H)-ona

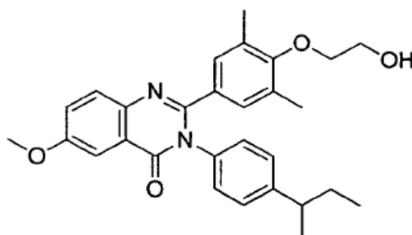


30 A una suspensión de ácido 2-amino-4-metanosulfonyl-benzoico (1,00 g, 4,64 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) a 55°C se añadieron simultáneamente piridina (0,75 ml, 9,3 mmoles) y una solución de trifosgeno (0,455 g, 1,53 mmoles) en diclorometano (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 2 horas y el solvente se eliminó usando un evaporador rotatorio. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y el precipitado se filtró, y se secó al aire para proporcionar 7-metanosulfonyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona. Rendimiento: 0,98 g (82%).

35 Una solución de 7-metanosulfonyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (0,98 g, 3,8 mmoles) y 4-sec-butilanilina (0,57 g, 3,8 mmoles) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se agitó a 115°C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml), y se concentró usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo = 2:1) para proporcionar 2-amino-N-(4-sec-butil-fenil)-4-metanosulfonyl-benzamida. Rendimiento: 0,466 g (33%).

40 A una solución de 2-amino-N-(4-sec-butil-fenil)-4-metanosulfonyl-benzamida (0,20 g, 0,55 mmoles) y 4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-benzaldehído (0,13 g, 0,66 mmoles) en etanol (15 ml) se añadió cloruro de cobre (II) anhidro (0,222 g, 1,65 mmoles). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 24 horas y el solvente se eliminó usando un evaporador rotatorio. El residuo se diluyó después con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml), y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto crudo se hizo en una papilla en éter dietílico (20 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,20 g (70%). PF 235-237°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,53 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,00 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 2,04 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,22 (d, 3H), 0,73 (t, 3H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 521,22 (M+1).

Ejemplo 13. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-2-toliloxy)-3,5-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona



5

A una solución de ácido 2-amino-5-metoxi-benzoico (1,50 g, 8,97 mmoles) en acetonitrilo anhidro (15 ml) a 50-55°C se añadieron simultáneamente piridina (1,42 g, 17,9 mmoles) y una solución de trifosgeno (0,870 g, 2,96 mmoles) en diclorometano anhidro (20 ml) a la largo de un periodo de 20 minutos, y la reacción se agitó a 50-55°C durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se mezcló con agua (100 ml), y el sólido se filtró y enjuagó con agua fría (30 ml) y se secó. El crudo se lavó además con éter (20 ml) para dar 6-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona. Rendimiento: 1,55 g (89%).

10

15

A un matraz (100 ml) con agitador magnético se añadió 6-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (1,55 g, 8,00 mmoles), 4-sec-butilanilina (1,19 ml, 8,0 mmoles) y DMF anhidra (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 115°C durante 16 horas en nitrógeno. La DMF se eliminó y el residuo se mezcló con agua (100 ml) y acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml). El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (malla 230-400) usando hexano/acetato de etilo = 1:1 para dar 2-amino-N-(4-sec-butil-fenil)-5-metoxi-benzamida. Rendimiento: 0,90 g (37%).

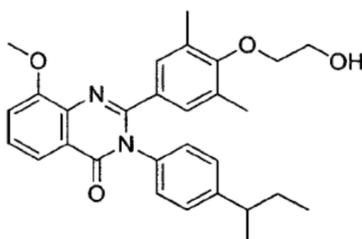
20

25

A una solución de 2-amino-N-(4-sec-butil-fenil)-5-metoxi-benzamida (0,450 g, 1,51 mmoles) y 4-(2-hidroxi-2-toliloxy)-3,5-dimetil-benzaldehído (0,290 g, 1,51 mmoles) en etanol anhidro (20 ml) se añadió cloruro de cobre (II) anhidro (0,610 g, 4,53 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas en nitrógeno. El solvente se eliminó y el residuo se diluyó con diclorometano (100 ml) y agua (100 ml). Después de la separación, la fase orgánica se lavó adicionalmente con agua (100 ml), después salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (malla 230-400) usando hexano/acetato de etilo = 1:1 para dar el compuesto del título como sólido blanco. Rendimiento: 260 mg (36%). PF 152-154°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,94 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 3,78 (t, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 2,08 (t, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,20 (d, 3H), 0,72 (t, 3H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 473,29 (M+1).

30

Ejemplo 14. Preparación 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-2-toliloxy)-3,5-dimetilfenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona



35

Una solución de 8-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (0,50 g, 2,6 mmoles) y 4-sec-butilanilina (0,42 g, 2,8 mmoles) en DMF (4,0 ml) se agitó a 110°C en N<sub>2</sub> durante 24 horas. La mezcla se concentró a sequedad después se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando EtOAc/hexano 1/2 como eluyente para dar 2-amino-N-(4-sec-butil-fenil)-3-metoxi-benzamida como sólido blanco. Rendimiento: 0,533 g (69%).

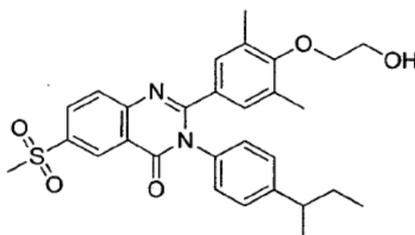
40

45

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 2-amino-N-(4-sec-butil-fenil)-3-metoxi-benzamida (0,533 g, 1,79 mmoles), 4-(2-hidroxi-2-toliloxy)-3,5-dimetil-benzaldehído (0,382 g, 1,96 mmoles), cloruro de cobre (II) anhidro (0,722 g, 5,37 mmoles) y etanol anhidro (40 ml). La mezcla se sometió a reflujo a 100°C en N<sub>2</sub> durante 5 horas. La mezcla se concentró a sequedad. Se añadió agua (aproximadamente 20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las soluciones de EtOAc se combinaron y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando EtOAc/hexano (de 1:1 a 1:2) como eluyente. Las fracciones del producto se concentraron a sequedad después se recrystalizaron en éter para dar el compuesto del título como sólido blanco. Rendimiento: 0,460 g (54%). PF 158-159°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,24 (d, 1H),

7,12 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,00 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 1,52 (m, 2H), 1,19 (d, 3H), 0,72 (t, 3H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 473,27 (M+1).

5 Ejemplo 15. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-(metilsulfonil)quinazolin-4(3H)-ona

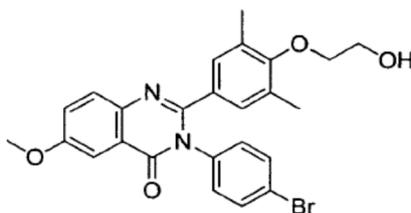


10 A una solución de 2-cloro-4-metilsulfonilanilina (1,0 g, 4,9 mmoles) en N-metilpirrolidina (10 ml) se añadió cianuro de cobre (II) (4,35 g, 48,6 mmoles) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 180°C durante 72 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se echó en una mezcla 1:1 de amoníaco y agua (200 ml), se agitó durante 1 hora, y después se filtró. El residuo se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y el filtrado se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se retrolavaron con agua (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para proporcionar material crudo, que se purificó por cromatografía en columna rápida (gel de sílice; malla 230-400; acetato de etilo/hexanos = 1:5) para obtener 2-amino-5-metanosulfonil-benzonitrilo como un sólido blanco. Rendimiento: 0,1 g (13%). Una suspensión de hidróxido de potasio (2,05 g, 36,7 mmoles) en etilenglicol (9 ml) se calentó a 80°C. El KOH se disolvió completamente en esta fase. Se añadió 2-amino-5-metanosulfonil-benzonitrilo a la mezcla de reacción y la temperatura del baño se aumentó a 185°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml), y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 2 N a pH 4-5, se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml), y las fases orgánicas combinadas se retrolavaron con agua (30 ml), después salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para obtener ácido 2-amino-5-metanosulfonil-benzoico. Rendimiento: 0,750 g (75%).

25 A una suspensión de ácido 2-amino-5-metanosulfonil-benzoico (0,750 g, 3,48 mmoles) en THF (50 ml) se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,730 g, 3,83 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (0,510 g, 3,83 mmoles), y 4-metilmorfolina (0,380 g, 3,83 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió 4-sec-butil-anilina (0,780 g, 5,22 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó al vacío, se añadió agua, y el producto se extrajo con acetato de etilo. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se lavó con éter para obtener 2-amino-N-(4-sec-butil-fenil)-5-metanosulfonil-benzamida como sólido blanco. Rendimiento: 0,75 g (62%).

35 A una solución de 2-amino-N-(4-sec-butil-fenil)-5-metanosulfonil-benzamida (0,21 g, 0,58 mmoles) y 4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-benzaldehído (0,13 g, 0,64 mmoles) en etanol anhidro (20 ml) se añadió cloruro de cobre (II) anhidro (0,440 g, 3,27 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 48 horas. El solvente se evaporó al vacío y el producto se extrajo con diclorometano. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se trituró con éter y metanol/acetato de etilo y se filtró, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,13 g (43%). PF 258,8-260,2°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,94 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,79 (d, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,21 (d, 3H), 0,78 (t, 3H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 521,66 (M+1).

40 Ejemplo 16. Preparación de 3-(4-bromofenil)-2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona



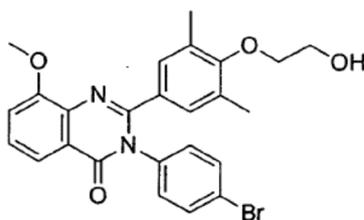
45 A una solución de ácido 2-amino-5-metoxi-benzoico (1,50 g, 8,97 mmoles) en acetonitrilo anhidro (15 ml) a 50-55°C se añadieron simultáneamente piridina (1,42 g, 17,9 mmoles) y una solución de trifosgeno (0,870 g, 2,96 mmoles) en diclorometano anhidro (20 ml) a largo de un periodo de 20 minutos, y la reacción se agitó a 50-55°C durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se mezcló con agua (100 ml), el sólido se filtró y se enjuagó con agua fría (30 ml)

y se secó. El producto crudo se lavó además con éter (20 ml) para dar 6-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona. Rendimiento: 1,40 g (81%).

5 Una solución de 6-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (0,800 g, 4,10 mmoles) y 4-bromoanilina (0,750 g, 4,30 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se agitó a 115°C durante 16 horas en nitrógeno. Se eliminó la DMF y el residuo se mezcló con agua (100 ml) y acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se separó, se retrolavó con salmuera (50 ml), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo = 1:1) para dar 2-amino-N-(4-bromo-fenil)-5-metoxi-benzamida. Rendimiento: 0,240 g (18%).

10 A una solución de 2-amino-N-(4-bromo-fenil)-5-metoxi-benzamida (0,240 g, 0,740 mmoles) y 4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-benzaldehído (0,145 g, 0,740 mmoles) en etanol anhidro (20 ml) se añadió cloruro de cobre (II) anhidro (0,298 g, 2,22 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas en nitrógeno. El solvente se eliminó y el residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Después de la separación la fase orgánica además se retrolavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título como sólido blanco. Rendimiento: 120 mg (33%). PF 160-162°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,96 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (m, 2H), 3,82 (t, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,05 (t, 1H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 497,41 (M+1).

20 Ejemplo 17. Preparación de 3-(4-bromofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona

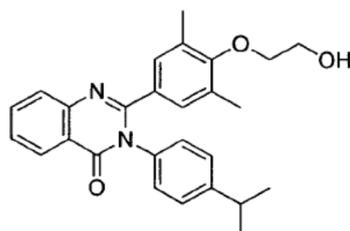


25 A una solución de ácido 2-amino-3-metoxi-benzoico (2,50 g, 14,9 mmoles) en acetonitrilo anhidro (25 ml) a 50-55°C se añadieron simultáneamente piridina (2,36 g, 29,8 mmoles) y una solución de trifosgeno (1,46 g, 4,90 mmoles) en diclorometano anhidro (10 ml) a largo de 20 minutos, la reacción se agitó a 50-55°C durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se mezcló con agua (100 ml), el sólido se filtró y se enjuagó con agua fría (30 ml) y se secó. El producto crudo se lavó además con éter (20 ml) para dar 6-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona. Rendimiento: 2,56 g (89%).

30 Una solución de 8-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (1,50 g, 7,70 mmoles) y 4-bromoanilina (1,40 g, 8,10 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se agitó a 115°C durante 16 horas en nitrógeno. Se eliminó la DMF y el residuo se mezcló con agua (100 ml) y acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml). El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo = 1:1) para dar 2-amino-N-(4-bromo-fenil)-3-metoxi-benzamida. Rendimiento: 1,49 g (60%).

40 A una solución de 2-amino-N-(4-bromo-fenil)-3-metoxi-benzamida (0,600 g, 1,86 mmoles) y 4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-benzaldehído (0,360 g, 1,86 mmoles) en etanol anhidro (20 ml) se añadió cloruro de cobre (II) anhidro (0,750 g, 5,58 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas en nitrógeno. El solvente se eliminó y el residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Después de la separación, la fase orgánica además se retrolavó con agua (100 ml), después salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 250 mg (27%). PF 100-102°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,90 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,00 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,91 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,06 (t, 1H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 497,41 (M+1).

Ejemplo 18. Preparación de 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-isopropilfenil)quinazolin-4(3H)-ona

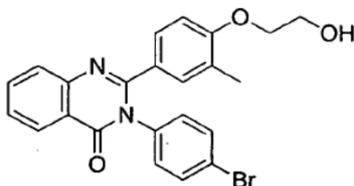


50

Una solución de 1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (2,0 g, 12,2 mmoles) y 4-isopropilanilina (1,92 ml, 13,5 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se agitó a 115°C durante 6 horas en nitrógeno. Se eliminó la DMF y el residuo se mezcló con agua (100 ml) y diclorometano (150 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml). El solvente se eliminó y el residuo se lavó con éter (50 ml) para dar 2-amino-N-(4-isopropil-fenil)-benzamida. Rendimiento: 0,80 g (25,8%).

A una solución de 2-amino-N-(4-isopropilfenil)-benzamida (0,400 g, 1,57 mmoles) y 4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-benzaldehído (0,30 g, 1,57 mmoles) en etanol anhidro (20 ml) se añadió cloruro de cobre (II) anhidro (0,63 g, 4,71 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas en nitrógeno. El solvente se eliminó y el residuo se diluyó con diclorometano (150 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó y además se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) usando hexano/acetato de etilo (1:1) como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 100 mg (15,6%). PF 160-162°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,34 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,17 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,05 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,97 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,78 (t, J= 4,8 Hz, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 2,06 (t, J=6,4 Hz, 1H), 1,20 (d, J=7,2 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 429,52 (M+1).

Ejemplo 19. Preparación de 3-(4-bromofenil)-2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona

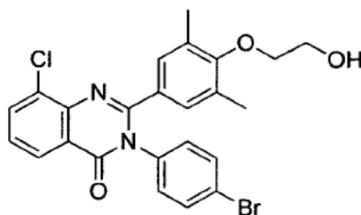


A una solución de 4-hidroxi-3-metilbenzaldehído (0,50 g, 3,67 mmoles) en DMF anhidra (8 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,01 g, 7,34 mmoles) y 1,3-dioxolan-2-ona (0,65 g, 7,34 mmoles), y la mezcla se agitó a 110°C durante 60 horas en nitrógeno. La DMF se eliminó al vacío, el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío para dar 3-metil-4-hidroxi-etoxibenzaldehído como un aceite amarillo. Rendimiento: 0,60 g (91%).

Una mezcla de anhídrido isatoico (4,00 g, 24,5 mmoles) y 4-bromoanilina (4,20 g, 24,5 mmoles) en DMF anhidra (30 ml) se agitó a 115°C durante 60 horas en nitrógeno. La DMF se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó al vacío para dar 2-amino-N-(4-bromofenil)benzamida cruda. Rendimiento: 1,00 g (14%).

A una solución de 3-metil-4-hidroxi-etoxi-benzaldehído (0,38 g, 2,10 mmoles) y 2-amino-N-(4-bromofenil)benzamida (0,60 g, 2,10 mmoles) en etanol anhidro (15 ml) se añadió CuCl<sub>2</sub> anhidro (0,85 g, 6,30 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Los solventes orgánicos se eliminaron a presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, después salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó al vacío y el sólido residual se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 230-400; acetato de etilo 25-50% en hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,21 g (22%). PF 92,0-93,0°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 4,8 y 1,2 Hz, 2H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,00 (m, 3H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz y 1H), 4,05 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 453,39, 451,37.

Ejemplo 20. Preparación de 3-(4-bromofenil)-8-cloro-2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona



A una solución agitada de ácido 3-cloro-2-nitrobenzoico (2,01 g, 10,0 mmoles) en metanol anhidro (100 ml) se añadió cloruro de níquel (II) hexahidrato (4,75 g, 20,0 mmoles), y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A esta solución verde se añadió NaBH<sub>4</sub> (2,27 g, 60,0 mmoles) en pequeñas porciones a lo largo de un periodo de 20 minutos. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los solventes se eliminaron al vacío y se añadió agua (100 ml), artes de neutralizar a pH

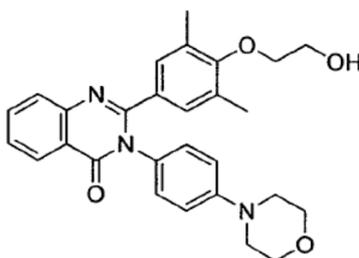
aproximadamente igual a 4 con HCl 2 N acuoso. Después de la extracción con cloruro de metileno (2 × 100 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml), después salmuera (100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se eliminó al vacío para dar ácido 2-amino-3-clorobenzoico como un sólido blancuzco. Rendimiento: 0,90 g (52%).

5 A una solución agitada de ácido 2-amino-3-clorobenzoico (0,86 g, 5,00 mmoles) en acetonitrilo anhidro (10 ml), se añadieron una solución de trifosgeno (0,49 g, 1,65 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (5 ml) y piridina anhidra (0,79 g, 10,0 mmoles), gota a gota a 55°C, simultáneamente a lo largo de un periodo de 10 minutos. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 55°C durante otras 2 horas. Los solventes se eliminaron al vacío y se añadió agua (50 ml). El sólido separado se filtró, se lavó con agua, seguido por CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> helado (10 ml) y se secó al vacío para dar 8-cloro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona como un sólido blancuzco. Rendimiento: 0,82 g (83%).

15 Una mezcla de 8-cloro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (0,80 g, 4,05 mmoles) y 4-bromoanilina (0,70 g, 4,05 mmoles) con DMF anhidra (1 ml) se calentó a 130°C durante 2 horas. Se añadió agua (50 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se evaporó al vacío, y el material crudo se lavó con éter, para dar 2-amino-N-(4-bromofenil)-3-clorobenzamida como un sólido blancuzco. Rendimiento: 1,17 g (89%).

20 A una solución de 2-amino-N-(4-bromofenil)-3-clorobenzamida (0,52 g, 1,60 mmoles) y 4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído (0,31 g, 1,60 mmoles) en etanol anhidro (20 ml), se añadió cloruro de cobre (II) anhidro (0,86 g, 6,40 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas. El solvente se evaporó al vacío, a continuación se añadió agua (100 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 × 100 ml), después salmuera (100 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se evaporó, y el compuesto crudo se purificó por el sistema Simpliflash (acetato de etilo al 20-40% en hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,37 g (46%). PF 185-186°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,25 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,42 Hz, 1H), 7,56-7,34 (m, 3H), 7,03 (t, J = 4,29 Hz, 4H), 4,06-3,87 (m, 2H), 3,87-3,74 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,11-1,95 (m, 1H). MS (ES+) m/z: 499,36, 501,38 (100%), 503,33.

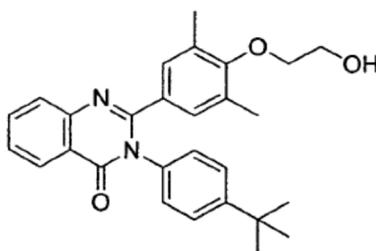
30 Ejemplo 21. Preparación de 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-morfolinofenil)quinazolin-4(3H)-ona



35 Se disolvió anhídrido isatoico (1,63 g, 10 mmoles) en DMF (40 ml) y se añadió a 4-morfolinoanilina (1,78 g, 10 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 2,5 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con solución de cloruro de litio al 5% (120 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), hidróxido de sodio acuoso al 10% (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró para dar 2-amino-N-(4-morfolinofenil)benzamida como un sólido gris. Rendimiento 1,71 g (57%).

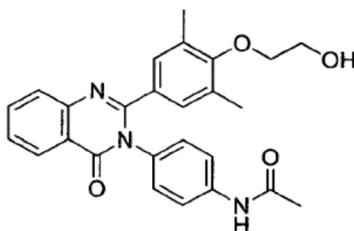
40 A una solución agitada de 2-amino-N-(4-morfolinofenil)benzamida (1,71 g, 5,75 mmoles) en DMA (20 ml) se añadió 4-(2-tert-butildimetilsililoxi)etoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído (1,77 g, 5,75 mmoles), NaHSO<sub>3</sub> (0,66 g, 6,33 mmoles) y p-TsOH (0,22 g, 1,15 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante la noche, después se calentó a 140°C, y se añadió bisulfito de sodio adicional (2,60 g, 25 mmoles). Después de 17 horas adicionales, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con solución de cloruro de litio al 5% (120 ml), se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y después se lavó con agua (2 × 100 ml) y después salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con hexanos/cloruro de metileno 1:1. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30%/hexanos a acetato de etilo al 70%/hexanos, produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0,223 g, 8%). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,16 (dd, J = 7,98, 1,3 Hz, 1H), 7,87 (td, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (td, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,82 (br s, 1H), 3,68-3,72 (m, 6H), 3,63-3,67 (m, 2H), 3,08-3,09 (m, 4H), 2,10 (s, 6H).

Ejemplo 22. Preparación de 3-(4-tert-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona



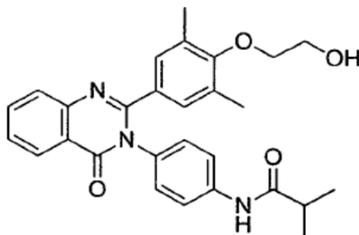
Según el método descrito en el ejemplo 21, se hizo el compuesto 2-amino-N-(4-tert-butilfenil)benzamida a partir de 4-tert-butilanilina, en un rendimiento del 99% y se aisló como un sólido marrón. Se combinaron 2-amino-N-(4-tert-butilfenil)benzamida (1,14 g, 4,25 mmoles) y 4-(2-tert-butildimetilsililo)etoxi-3,5-dimetilbenzaldehído (1,31 g, 4,25 mmoles) en DMA (20 ml) y se añadió p-TsOH (0,164 g, 0,86 mmoles), seguido por NaHSO<sub>3</sub> (0,488 g, 4,69 mmoles). La mezcla se calentó a 140°C durante 24 horas, antes de concentrar, diluir con acetato de etilo (250 ml), lavar con agua (200 ml) y después salmuera (200 ml), antes de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar y concentrar. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:1 a acetato de etilo al 100% a metanol al 10%/acetato de etilo, dio el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,87-7,92 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,96 (s, 2H), 4,83 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,62-3,67 (m, 4H), 2,06 (s, 6H), 1,25 (s, 9H). MS (APCI) m/z: 443 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 23. Preparación de N-(4-(2-(4-(2-hidroxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)acetamida



Según el método de preparación descrito para el ejemplo 21, se hizo el compuesto N-(4-acetamidofenil)-2-aminobenzamida a partir de 4-(piperidin-1-il)anilina en un rendimiento del 32%. Según el método descrito para el ejemplo 21, el compuesto del título se hizo a partir de N-(4-acetamidofenil)-2-aminobenzamida en un rendimiento del 13%, y se aisló como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,0 (br s, 1H), 8,19 (ddd, J = 15,4, 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,89 (td, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (td, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,04 (s, 2H), 4,81 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,65 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 24. Preparación de N-(4-(2-(4-(2-hidroxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)isobutiramida

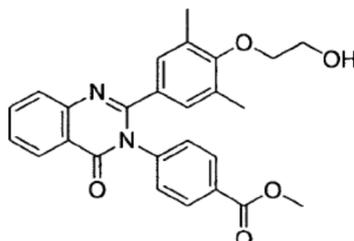


Una solución de N-(4-(2-(4-(2-hidroxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)acetamida (2,0 g, 4,50 mmoles) en HCl 2 N (50 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 30 minutos. Los sólidos se filtraron y el filtrado acuoso se basificó con NaOH, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con MeOH del 2% al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dio 3-(4-aminofenil)-2-(4-(2-hidroxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona como un sólido blancuzco (1,35 g, 75%).

Se añadieron TEA (0,07 ml, 0,50 mmoles) y cloruro de isobutirilo (0,25 mmoles) a una solución de 3-(4-aminofenil)-2-(4-(2-hidroxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,100 g, 0,25 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), se agitó a

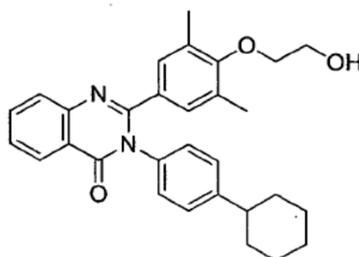
temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con MeOH del 2% al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dio el compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento del 78%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,90 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53-7,65 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,04 (s, 2H), 4,83 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,61-3,72 (m, 4H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,08 (d, J = 6,9 Hz, 6H). MS (APCI) m/z: 472 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 25. Preparación de 4-(2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzoato de metilo



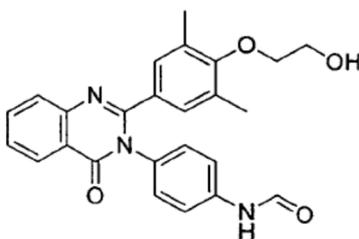
Se combinaron anhídrido isoatoico (4,0 g, 24,5 mmoles) y 4-aminobenzoato de metilo y se calentaron a 140°C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> del 90-100% en heptano para dar 4-(2-aminobenzamido)benzoato de metilo (5,2 g, 78%). Se añadieron 4-(2-(tert-butildimetilsililo)etoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído (1,0 g, 3,30 mmoles) y CuCl<sub>2</sub> anhidro (1,3 g, 9,90 mmoles) a una solución de 4-(2-aminobenzamido)benzoato de metilo (0,900 g, 3,30 mmoles) en EtOH anhidro (70 ml) y se calentó a reflujo durante 6 horas, antes de ser enfriado a temperatura ambiente y concentrado al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido por purificación adicional en gel de sílice eluyendo con EtOAc del 30-100% en heptano, dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,500 g, 34%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,18 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,88-7,93 (m, 3H), 7,75 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,03 (s, 2H), 4,82 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,60-3,72 (m, 4H), 2,07 (s, 6H). MS (APCI) m/z: 445 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 26. Preparación de 3-(4-ciclohexilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona



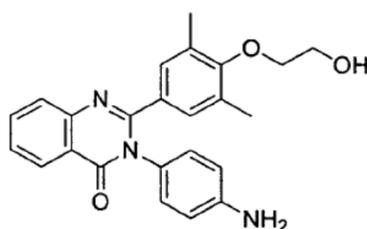
Según el método descrito para el ejemplo 21, se hizo 2-amino-N-(4-ciclohexilfenil)benzamida a partir de 4-ciclohexilfenilamina en un rendimiento del 70% y se aisló como un sólido blanco. Se combinaron 2-amino-N-(4-ciclohexilfenil)benzamida (4,58 mmoles), 4-(2-(tert-butildimetilsililo)etoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído (1,41 g, 4,58 mmoles) y CuCl<sub>2</sub> anhidro (1,84 g, 13,74 mmoles) en etanol anhidro (100 ml) y se calentaron a reflujo durante 7 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (100 ml) y después salmuera (150 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50%/hexanos a acetato de etilo al 100%, dio el compuesto del título en un rendimiento del 55%, como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,15-7,17 (m, 4H), 6,96 (s, 2H), 4,84 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,62-3,36 (m, 4H), 2,48-2,50 (m, 1H), 2,06 (s, 6H), 1,67-1,78 (m, 5H), 1,32-1,39 (m, 5H). MS (ESI) m/z: 469 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 27. Preparación de N-(4-(2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)formamida



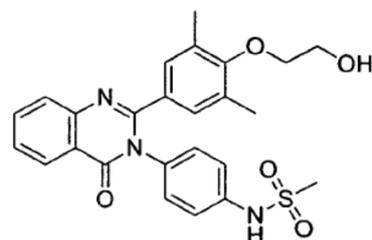
Se añadió formiato de metilo (10 ml, 162 mmoles) a una solución de 3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,200 g, 0,50 mmoles) en EtOH (10 ml) y se calentó a reflujo. Se añadió más formiato de metilo (5 ml, 81 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 días más, antes de concentrarla al vacío y purificación por cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con MeOH del 2% al 8% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se realizó purificación adicional mediante cromatografía de fase reversa eluyendo con CH<sub>3</sub>CN del 10% al 90% en H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1%. Las fracciones deseadas se recogieron, basificaron, extrajeron y concentraron, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,072 g, 33%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, mezcla de rotámeros): δ 10,24 (s, 0,8H), 10,18 (m, 0,2H), 8,72-8,87 (m, 0,2H), 8,25 (d, J = 1,7 Hz, 0,8H), 8,18 (dd, J = 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,83-7,96 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,59 (m, 2,5H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,11-7,19 (m, 0,5H), 7,03 (s, 2H), 4,81 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,63-3,71 (m, 4H), 2,09 (s, 6H). MS (APCI) m/z: 430 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 28. Preparación de 3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona



Una solución de N-(4-(2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)acetamida (2,0 g, 4,50 mmoles) en HCl 2 N (50 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 30 minutos. Los sólidos se filtraron y el filtrado acuoso se basificó con NaOH. El filtrado se extrajo después con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró al vacío. La purificación cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con MeOH del 2% al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el compuesto del título como un sólido blancuzco (1,35 g, 75%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,14 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,76-7,93 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45-7,64 (m, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,84 (t, J = 5,5 Hz; 1H), 3,49-3,72 (m, 4H), 2,11 (s, 6H). MS (APCI) m/z: 402 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 29. Preparación de N-(4-(2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)metanosulfonamida

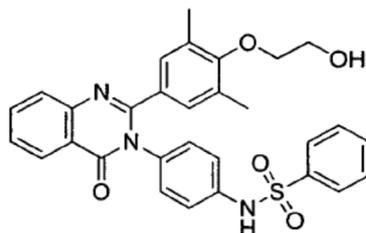


Se añadieron TEA (0,24 ml, 1,70 mmoles) seguido por cloruro de metanosulfonilo (0,13 ml, 1,70 mmoles) a una solución de 3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,230 g, 0,57 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Después de agitar durante 6 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con MeOH del 2% al 8% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio metanosulfonato de 2-(2,6-dimetil-4-(3-(4-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenoxi)etilo (0,280 g, 77%).

Se añadió LiOH (0,100 g, 4,10 mmoles) a una solución de metanosulfonato de 2-(2,6-dimetil-4-(3-(4-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)fenoxi)etilo (0,280 g, 0,44 mmoles) en dioxano (20 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml), antes de calentar a temperatura de reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se concentró al vacío. La purificación se realizó por cromatografía en

fase inversa eluyendo con CH<sub>3</sub>CN del 10% al 90% en H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1%. Las fracciones deseadas se recogieron, basificaron, extrajeron y concentraron, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,110 g, 52%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,83 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 6,7, 1,1 Hz, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52-7,65 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (s, 2H), 4,83 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,56-3,69 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,09 (s, 6H). MS (APCI) m/z: 480 (M+H)<sup>+</sup>.

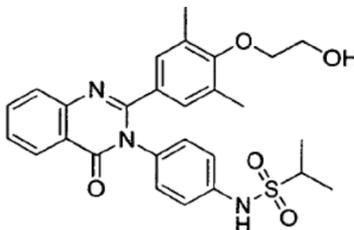
5 Ejemplo 30. Preparación de N-(4-(2-(4-(2-hidroxiethoxy)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)benzenosulfonamida



10 Según el método descrito para el ejemplo 21, se hizo 2-amino-N-(4-(fenilsulfonamido)fenil)benzamida a partir de N-(4-aminofenil)benzenosulfonamida en un rendimiento del 61%.

15 Según el método descrito para el ejemplo 26, el compuesto del título se hizo a partir de 2-amino-N-(4-(fenilsulfonamido)fenil)benzamida en un rendimiento del 10%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,43 (s, 1H), 8,13 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,51-7,72 (m, 7H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,94 (s, 2H), 4,81-4,93 (m, 1H), 3,56-3,78 (m, 4H), 2,02 (s, 6H). MS (ESI) m/z: 542 (M+H)<sup>+</sup>.

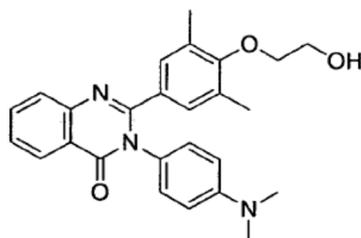
20 Ejemplo 31. Preparación de N-(4-(2-(4-(2-hidroxiethoxy)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)propan-2-sulfonamida



25 Se añadió anhídrido isoatoico (0,690 g, 4,20 mmoles) a una solución de N-(4-aminofenil)propan-2-sulfonamida (0,910, 4,20 mmoles) en DMF (15 ml) y se calentó a 115°C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con MeOH al 6% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se realizó purificación adicional por cromatografía de fase inversa, eluyendo con CH<sub>3</sub>CN del 10% al 90% en H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1%. Las fracciones deseadas se recogieron, basificaron, y extrajeron con EtOAc, para dar 2-amino-N-(4-(1-metiletilsulfonamido)fenil)benzamida (0,325 g, 23%).

35 Según el método descrito para el ejemplo 26, el compuesto del título se hizo a partir de 2-amino-N-(4-(1-metiletilsulfonamido)fenil)benzamida en un rendimiento del 60%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,87 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,86-7,91 (m, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52-7,61 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 4H), 7,00 (s, 2H), 4,85 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,61-3,70 (m, 4H), 3,01-3,19 (m, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H). MS (APCI) m/z: 508 (M+H)<sup>+</sup>.

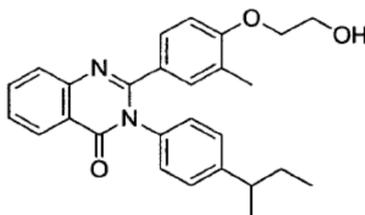
Ejemplo 32. Preparación de 3-(4-(dimetilamino)fenil)-2-(4-(2-hidroxiethoxy)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona



Se añadieron, TEA (2,1 ml, 15,0 mmoles) y DMAP (0,020 g, 0,00016 mmoles), seguido por TBDMSCl (1,5 g, 10,0 mmoles) a una solución de 3-(4-aminofenil)-2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (2,0 g, 5,0 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Después de calentar a temperatura de reflujo y agitar durante 30 minutos, la mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con MeOH del 1% al 8% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se llevó a cabo la purificación adicional por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con MeOH al 3% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para dar 3-(4-aminofenil)-2-(4-(2-(tertbutildimetilsililo)etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (1,6 g, 62%).

Se añadieron base de Hünig (0,27 ml, 1,50 mmoles) seguido por yodometano (0,04 ml, 0,77 mmoles) a una solución de 3-(4-aminofenil)-2-(4-(2-(tertbutildimetilsililo)etoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,200 g, 0,38 mmoles) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se calentó a reflujo durante la noche, antes de concentrar al vacío y purificar por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con el 60% de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH concentrado 92:7:1 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fracciones deseadas se purificaron adicionalmente por cromatografía de fase inversa, eluyendo con CH<sub>3</sub>CN del 10% al 90% en H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1%. Las fracciones deseadas se recogieron, basificaron, extrajeron y concentraron, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,050 g, 31%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,15 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 4H), 6,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,83 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,62-3,72 (m, 4H), 2,87 (s, 6H), 2,10 (s, 6H). MS (APCI) m/z: 430 (M+H)<sup>+</sup>

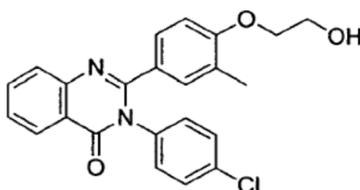
Ejemplo 33. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona



Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,135 g, 0,97 mmoles) a una solución de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,250 g, 0,65 mmoles) en DMF (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió (2-bromoetoxi)(tert-butil)dimetilsilano (0,16 ml, 0,78 mmoles) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas, antes de concentrarla al vacío y disolver el residuo en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado, y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 2% al 40% en heptano dio 2-(4-(2-(tertbutildimetilsililo)etoxi)-3-metilfenil)-3-(4-sec-butilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,320 g, 90%).

Se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (1,7 ml, 1,70 mmoles) a una solución de 2-(4-(2-(tertbutildimetilsililo)etoxi)-3-metilfenil)-3-(4-sec-butilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,320 g, 0,59 mmoles) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 10% al 90% en heptano, dio el compuesto del título, como un sólido blanco (0,175 g, 69%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,15-8,18 (m, 1H), 7,80-7,95 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49-7,64 (m, 1H), 7,01-7,25 (m, 6H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,81 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,80-3,97 (m, 2H), 3,56-3,73 (m, 2H), 2,54-2,67 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,32-1,66 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,67 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 429 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 34. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona



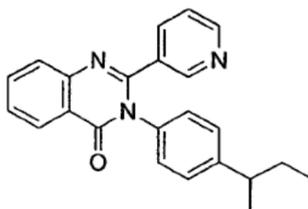
5 Se añadieron  $\text{CuCl}_2$  anhidro (0,306 g, 2,20 mmoles) y 4-hidroxi-3-metilbenzaldehído (0,155 g, 1,10 mmoles) a una solución de 2-amino-N-(4-clorofenil)benzamida (0,280 g, 1,10 mmoles) en EtOH anhidro (10 ml). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 5% al 50%, dio 3-(4-clorofenil)-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,230 g, 57%).

10 Se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,131 g, 0,95 mmoles) a una solución de 3-(4-clorofenil)-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,230 g, 0,63 mmoles) en DMF (15 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió (2-bromoetoxi)(tert-butil)dimetilsilano (0,16 ml, 0,76 mmoles) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, y después salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró al vacío para dar 2-(4-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etoxi)-3-metilfenil)-3-(4-clorofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,340 g, cuantitativo).

20 Se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (1,90 ml, 1,90 mmoles) a una solución de 2-(4-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etoxi)-3-metilfenil)-3-(4-clorofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,340 g, 0,65 mmoles) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 10% al 100% en heptano, dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,190, 72%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,17 (dd,  $J = 6,8, 1,0$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,28-7,48 (m, 4H), 7,21 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,04-7,16 (m, 1H), 6,77 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 4,81 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 3,86-4,01 (m, 2H), 3,60-3,77 (m, 2H), 2,06 (s, 3H). MS (APCI)  $m/z$ : 407 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

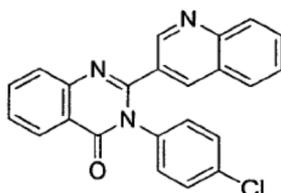
25 Los ejemplos 35-90 son ejemplos de referencia.

Ejemplo 35. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



30 Según el método descrito para el ejemplo 45, el compuesto del título se hizo a partir de 3-piridilcarboxaldehído en un rendimiento del 57% y se aisló como un sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,57 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,42 (dd,  $J = 4,9$  Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,22 (dd,  $J = 8,0$  Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,90-7,96 (m, 1H), 7,80 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 3H), 7,13-7,17 (m, 2H), 2,54-2,57 (m, 1H), 1,43-1,53 (m, 2H), 1,14 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,63 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). MS (APCI)  $m/z$ : 356 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Ejemplo 36. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(quinolin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona

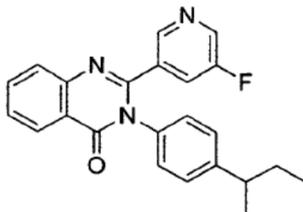


40 Se añadieron 3-quinolincarboxaldehído (0,41 mmoles) y  $\text{CuCl}_2$  anhidro (0,110 g, 0,82 mmoles) a una solución de 2-amino-N-(4-clorofenil)benzamida (0,100g, 0,41 mmoles) en EtOH anhidro (10 ml). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 5% al 50% en heptano, dio el compuesto del título como un sólido blanco (14%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88-8,03 (m, 3H), 7,74-7,88 (m, 2H), 7,56-7,73 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 2H). MS (APCI) m/z: 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 37. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona

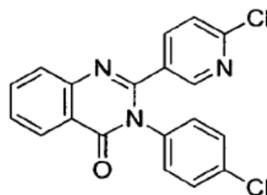
5



Según el método descrito para el ejemplo 45, el compuesto del título se hizo a partir de 5-fluoronicotinaldehído en un rendimiento del 53% y se aisló como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,48-8,49 (m, 2H), 8,22-8,25 (m, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 2H), 2,55-2,60 (m, 1H), 1,39-1,58 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 374 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Ejemplo 38. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



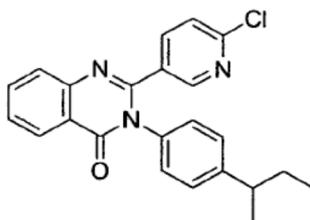
15

Se disolvieron 2-amino-N-(4-clorofenil)benzamida (0,500 g, 2,03 mmoles) y 6-cloronicotinaldehído (2,23 mmoles), NaHSO<sub>3</sub> (0,253 g, 2,44 mmoles) y p-TsOH (0,039 g, 0,20 mmoles) en DMA (20 ml) y se calentó a 150°C durante 21 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 × 200 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30%/heptano a acetato de etilo al 70%/heptano, dio el compuesto del título como un sólido blanco (4%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H), 7,80-7,86 (m, 2H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 5H). MS (APCI) m/z: 368 (M+H)<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 39. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona

25

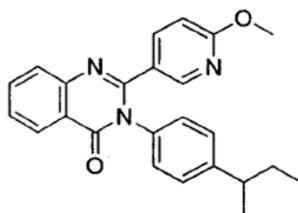


Según el método descrito para el ejemplo 45, el compuesto del título se hizo a partir de 6-cloronicotinaldehído en un rendimiento del 16% y se aisló como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,22-8,23 (m, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,15-7,20 (m, 2H), 2,57-2,58 (m, 1H), 1,46-1,54 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 390 (M+H)<sup>+</sup>.

30

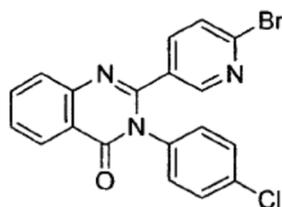
Ejemplo 40. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona

35



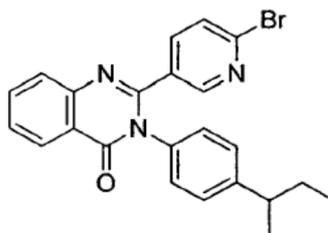
5 Se añadieron 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído (1,20 mmoles), NaHSO<sub>3</sub> (0,200 g, 1,90 mmoles) y p-TsOH (0,024 g, 0,12 mmoles) a una solución de 2-amino-N-(4-sec-butilfenil)benzamida (0,340 g, 1,20 mmoles) en DMA (10 ml). La mezcla se calentó y agitó a 150°C durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, y se lavó con H<sub>2</sub>O, después salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 15% al 100% en heptano, dio el compuesto del título como un sólido blanco (26%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,11-8,27 (m, 2H), 7,89-7,91 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51-7,67 (m, 2H), 7,11-7,33 (m, 4H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,54-2,68 (m, 1H), 1,30-1,71 (m, 2H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,64 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 386 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 41. Preparación de 2-(6-bromopiridin-3-il)-3-(4-clorofenil)quinazolin-4(3H)-ona



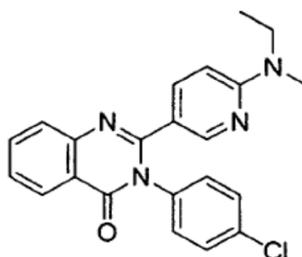
15 Según el método descrito para el ejemplo 38, el compuesto del título se hizo a partir de 6-bromo-nicotinaldehído en un rendimiento del 12% y se aisló como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,42-8,43 (m, 1H), 8,21-8,24 (m, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69-7,75 (m, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,35-7,55 (m, 4H). MS (APCI) m/z: 412 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 42. Preparación de 2-(6-bromopiridin-3-il)-3-(4-sec-butilfenil)quinazolin-4(3H)-ona



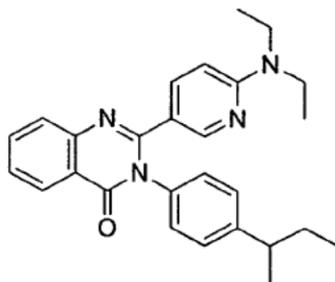
25 Según el método descrito para el ejemplo 45, el compuesto del título se hizo a partir de 6-bromonicotinaldehído en un rendimiento del 20% y se aisló como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,21-8,24 (m, 1H), 7,91-7,96 (m, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59-7,69 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26-7,41 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 2H), 2,54-2,63 (m, 1H), 1,37-1,62 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 434 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 43. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(6-(dietilamino)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



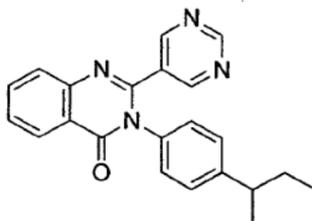
Se combinaron 2-(6-bromopiridin-3-il)-3-(4-clorofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,035 g, 0,085 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,002 g, 0,0009 mmoles), DPPF (0,004 g, 0,007 mmoles), NaOt-Bu (0,011 g, 0,110 mmoles) y dietilamina (0,020 ml, 0,19 mmoles) en tolueno (2 ml) en tubo de microondas en nitrógeno. La mezcla se sometió a microondas a 80°C, 300 W, durante 30 minutos. Se añadió dietilamina adicional (0,040 ml, 0,38 mmoles) y se siguió con el tratamiento de microondas a 90°C durante 2,5 horas. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30%/heptano a acetato de etilo al 100%, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,017 g, 49%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,14-8,17 (m, 1H), 8,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35-7,58 (m, 6H), 6,43 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,44 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 1,05 (t, 6,9 Hz, 6H). MS (APCI) m/z: 405 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 44. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-(dietilamino)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



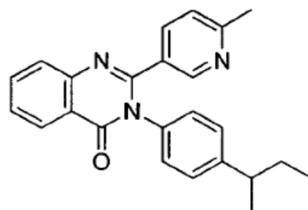
Se combinaron 2-(6-bromopiridin-3-il)-3-(4-sec-butilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,110 g, 0,253 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,017 g, 0,076 mmoles), DPPF (0,035 g, 0,063 mmoles), NaOt-Bu (0,032 g, 0,330 mmoles) y dietilamina (0,040 ml, 0,385 mmoles) en tolueno (2 ml) en tubo de microondas en nitrógeno. La mezcla se sometió a microondas a 90°C, 300 W, durante 3 horas. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30%/heptano a acetato de etilo al 100%, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,040 g, 37%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,14-8,17 (m, 1H), 8,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,84-7,90 (m, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,18-7,28 (m, 4H), 6,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,41 (q, J = 6,9 Hz, 4H), 2,57-2,64 (m, 1H), 1,41-1,62 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,01 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 0,67 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 427 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 45. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4(3H)-ona



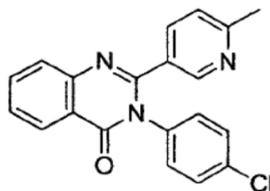
Se disolvieron 2-amino-N-(4-sec-butilfenil)benzamida (0,544 g, 2,03 mmoles) y pirimidin-5-carbaldehído (0,241 g, 2,23 mmoles), NaHSO<sub>3</sub> (0,253 g, 2,44 mmoles) y p-TsOH (0,039 g, 0,20 mmoles) en DMA (20 ml) y se calentó a 150°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 × 200 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20%/heptano a acetato de etilo al 70%/heptano, dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,280 g, 39%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,05 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,22-8,25 (m, 1H), 7,92-7,98 (m, 1H), 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 2H), 2,54-2,61 (m, 1H), 1,37-1,58 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,64 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 357 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 46. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



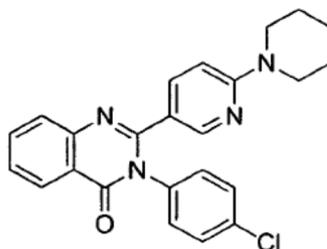
5 Se combinaron 3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,345 g, 0,89 mmoles), trimetiboroxina (0,124 ml, 0,89 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,102 g, 0,09 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,368 g, 2,67 mmoles) en dioxano (10 ml) y se calentó a reflujo en nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite®, con lavados en THF, se concentró, y purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50%/heptano a acetato de etilo al 100%, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,195 g, 59%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,89-7,94 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55-7,65 (m, 2H), 7,13-7,27 (m, 4H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,37-1,58 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 370 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 47. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



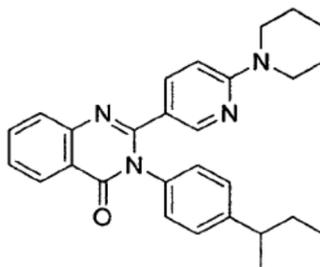
15 Se combinaron 3-(4-clorofenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,200 g, 0,54 mmoles), trimetiboroxina (0,076 ml, 0,54 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,063 g, 0,05 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,224 g, 1,62 mmoles) en dioxano (10 ml) y se calentó a reflujo en nitrógeno durante 5 horas. Se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (50 mg) y trimetilboroxina (0,200 ml) adicionales y se siguió a reflujo durante 28 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite®, con lavados en THF, se concentró, y purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 40%/heptano a acetato de etilo al 100%. La purificación adicional por HPLC de fase inversa, eluyendo con CH<sub>3</sub>CN del 10% al 90% en H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1%, dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,025 g, 13%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H). MS (APCI) m/z: 348 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 48. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



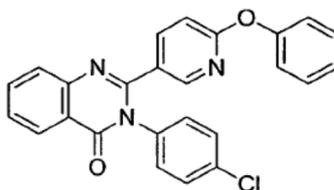
30 Se mezclaron 2-amino-N-(4-clorofenil)benzamida (0,318 g, 1,3 mmoles) y 6-(piperidin-1-il)nicotinaldehído (1,3 mmoles) en EtOH anhidro (40 ml) y se añadió CuCl<sub>2</sub> anhidro (0,524 g, 3,9 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (2 × 100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y concentró. La cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30%/heptano a acetato de etilo al 75%/heptano, dio el compuesto del título como un sólido blanco (35%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86-7,91 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,36-7,50 (m, 5H), 6,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,49-3,53 (m, 4H), 1,48-1,58 (m, 6H). MS (APCI) m/z: 417 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 49. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



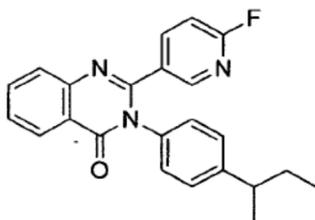
5 Se mezclaron 2-amino-N-(4-sec-butilfenil)benzamida (0,350 g, 1,3 mmoles) y 6-(piperidin-1-il)nicotinaldehído (1,3 mmoles) en EtOH anhidro (40 ml) y se añadió CuCl<sub>2</sub> anhidro (0,524 g, 3,9 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (2 × 100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y concentró. La cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30%/heptano a acetato de etilo al 80%/heptano, dio el compuesto del título como un sólido blanco (35%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,14-8,17 (m, 1H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,35 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 4H), 6,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,40-3,49 (m, 4H), 2,57-2,66 (m, 1H), 1,44-1,64 (m, 8H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,68 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 439 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 50. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(6-fenoxipiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



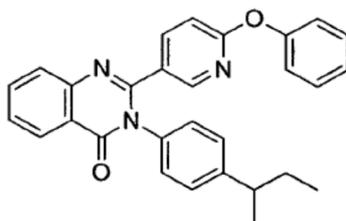
15 Según el método descrito para el ejemplo 36, el compuesto del título se hizo a partir de 6-fenoxinicotinaldehído en un rendimiento del 31%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,14-8,24 (m, 2H), 7,87-7,97 (m, 1H), 7,73-7,84 (m, 2H), 7,57-7,67 (m, 1H), 7,35-7,53 (m, 6H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H). MS (APCI) m/z: 426 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 51. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-fluoropiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



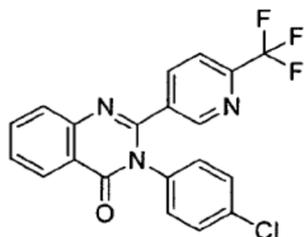
25 Se añadieron 2-fluoro-5-formilpiridina (0,55 mmoles) y CuCl<sub>2</sub> anhidro (0,150 g, 1,10 mmoles) a una solución de 2-amino-N-(4-sec-butilfenil)benzamida (0,205 g, 0,55 mmoles) en EtOH anhidro (10 ml). Después de calentar a temperatura de reflujo durante 2,5 horas, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O, después salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 2% al 50% en heptano, dio el compuesto del título como un sólido blanco (15%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,17-8,33 (m, 2H), 7,87-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 2H), 7,12-7,22 (m, 2H), 6,98-7,11 (m, 1H), 2,54-2,65 (m, 1H), 1,32-1,66 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,60 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 374 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 52. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-fenoxipiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



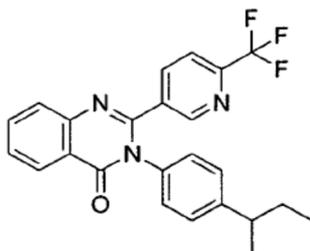
5 Según el método descrito para el ejemplo 51, el compuesto del título se obtuvo a partir de 6-fenoxinicotinaldehído en un rendimiento del 56%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,20 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,87-7,99 (m, 1H), 7,78 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,57-7,68 (m, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,15-7,31 (m, 5H), 6,95-7,02 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,54-2,65 (m, 1H), 1,38-1,61 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 448 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 53. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



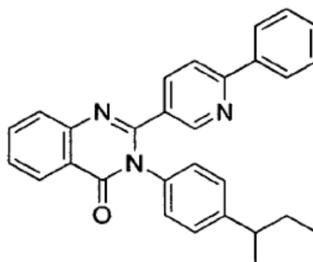
15 Según el método descrito para el ejemplo 36, el compuesto de título se hizo a partir de 6-(trifluorometil)nicotinaldehído en un rendimiento del 27%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,82 (s, 1H), 8,24 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,80-7,97 (m, 3H), 7,63-7,72 (m, 1H), 7,44-7,51 (m, 4H). MS (APCI) m/z: 401 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 54. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



20 Según el método descrito para el ejemplo 51, el compuesto del título se hizo a partir de 6-(trifluorometil)nicotinaldehído en un rendimiento del 9%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,75 (s, 1H), 8,24 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,90-7,98 (m, 1H), 7,76-7,88 (m, 2H), 7,62-7,71 (m, 1H), 7,25-7,36 (m, 2H), 7,09-7,21 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 1H), 1,32-1,59 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,53 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 424 (M+H)<sup>+</sup>.

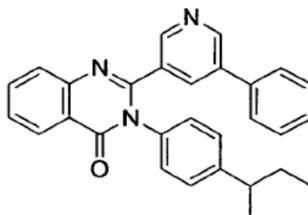
Ejemplo 55. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-fenilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



30

Se añadieron ácido fenilborónico (0,041 g, 0,34 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,003 g) a una mezcla de 2-(6-bromopiridin-3-il)-3-(4-sec-butilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,150 g, 0,34 mmoles) en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0,3 ml) y DME (5 ml) Después de someter a reflujo durante la noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CHCl<sub>3</sub> y se lavó con H<sub>2</sub>O, después salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 0% al 20% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,050 g, 34%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,63 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,90-8,06 (m, 3H), 7,76-7,88 (m, 3H), 7,60-7,73 (m, 1H), 7,40-7,54 (m, 3H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,13-7,22 (m, 2H), 2,52-2,65 (m, 1H), 1,34-1,59 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,56 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 432 (M+H)<sup>+</sup>.

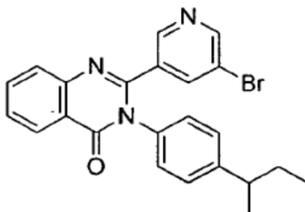
10 Ejemplo 56. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(5-fenilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



15 Se añadieron ácido fenilborónico (0,058 g, 0,48 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,004 g) a una mezcla de 2-(6-bromopiridin-3-il)-3-(4-sec-butilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,175 g, 0,40 mmoles) en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0,4 ml) y DME (15 ml) Después de someter a reflujo durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CHCl<sub>3</sub> y se lavó con H<sub>2</sub>O, después salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 0% al 60% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,080 g, 46%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91-7,99 (m, 1H), 7,79-7,90 (m, 2H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,32-7,50 (m, 7H), 7,17-7,25 (m, 2H), 2,52-2,63 (m, 1H), 1,33-1,54 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,53 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 432 (M+H)<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 57. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-il)-3-(4-sec-butilfenil)quinazolin-4(3H)-ona

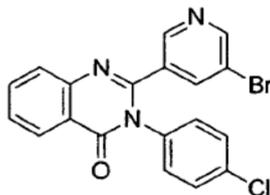


25

Según el método descrito para el ejemplo 51, el compuesto del título se hizo a partir de 5-bromo-3-formilpiridina en un rendimiento del 57%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,59 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,88-8,03 (m, 2H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 7,13-7,25 (m, 2H), 2,54-2,65 (m, 1H), 1,35-1,66 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 434 (M+H)<sup>+</sup>.

30

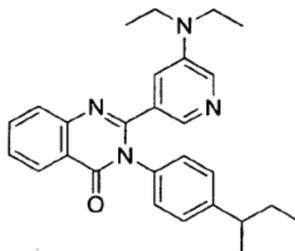
Ejemplo 58. Preparación de 2-(5-bromopiridin-3-il)-3-(4-clorofenil)quinazolin-4(3H)-ona



35

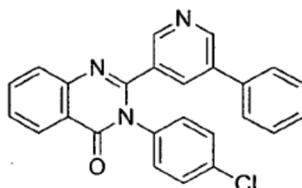
Según el método descrito para el ejemplo 36, el compuesto del título se hizo a partir de 6-bromonicotinaldehído en un rendimiento del 26%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90-8,01 (m, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63-7,73 (m, 1H), 7,43-7,52 (m, 4H). MS (APCI) m/z: 413 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 59. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(5-(dietilamino)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



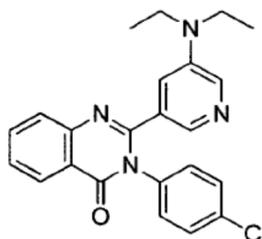
5 Se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,026 g, 0,12 mmoles), DPPF (0,055 g, 0,10 mmoles) y NaOtBu (0,049 g, 0,52 mmoles) a una mezcla de 2-(5-bromopiridin-3-il)-3-(4-secbutilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,175 g, 0,40 mmoles) y Et<sub>2</sub>NH (0,06 ml, 0,60 mmoles) en tolueno (2 ml). La mezcla se sometió a microondas a 90°C y 300W (máxima potencia) con enfriamiento durante 3 horas, antes de ser concentrada al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 50% al 60% en heptano, más purificación adicional por cromatografía rápida, eluyendo con EtOAc del 30% al 90% en heptano, dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,010 g, 5%).  
 10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,20 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,84-7,98 (m, 3H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55-7,68 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,08-7,20 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,06-3,23 (m, 4H), 2,51-2,65 (m, 1H), 1,35-1,60 (m, 2H), 1,08-1,20 (m, 3H), 0,81-1,00 (m, 6H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 427 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 60. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(5-fenilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



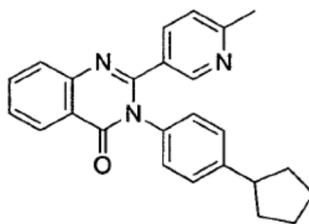
15 Se añadieron ácido fenilborónico (0,067 g, 0,55 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,005 g) a una mezcla de 2-(5-bromopiridin-3-il)-3-(4-clorofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,190 g, 0,46 mmoles) en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0,5 ml) y DME (15 ml). Después de someter a reflujo durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CHCl<sub>3</sub> y se lavó con H<sub>2</sub>O, después salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 10% al 70% en heptano, dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,070 g, 30%).  
 20 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,81 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90-7,98 (m, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61-7,70 (m, 1H), 7,43-7,58 (m, 9H). MS (APCI) m/z: 410 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 61. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(5-(dietilamino)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



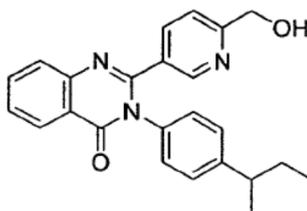
30 Se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,031 g, 0,14 mmoles), DPPF (0,066 g, 0,12 mmoles) y NaOtBu (0,059 g, 0,62 mmoles) a una mezcla de 2-(5-bromopiridin-3-il)-3-(4-clorofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,200 g, 0,48 mmoles) y Et<sub>2</sub>NH (0,07 ml) en tolueno (2 ml). La mezcla se sometió a microondas a 90°C y 300W (máxima potencia) con enfriamiento durante 3 horas, antes de su concentración al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 35% al 90% en heptano, más purificación adicional por cromatografía en fase inversa, eluyendo con CH<sub>3</sub>CN del 10% al 50% en H<sub>2</sub>O, dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,02 g, 10%).  
 35 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,21 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,88-8,02 (m, 2H), 7,73-7,87 (m, 2H), 7,57-7,70 (m, 1H), 7,36-7,50 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 3,16-3,29 (m, 4H), 0,72-1,11 (m, 6H). MS (APCI) m/z: 405 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 62. Preparación de 3-(4-ciclopentilfenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



5 Se añadieron 6-cloro-3-piridincarboxaldehído (0,177 g, 1,20 mmoles) y  $\text{CuCl}_2$  anhidro (0,335 g, 2,40 mmoles) a una solución de 2-amino-N-(4-ciclopentilfenil)benzamida (0,350 g, 1,20 mmoles) en EtOH (30 ml), y se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , después salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 15% al 60% en heptano, dio 2-(6-cloropiridin-3-il)-3-(4-ciclopentilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,260 g, 54%). Se añadieron  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,150 g, 0,12 mmoles),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,270 g, 1,90 mmoles) y trimetilboroxina (0,18 ml, 1,20 mmoles) a una solución de 2-(6-cloropiridin-3-il)-3-(4-ciclopentilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,260 g, 0,65 mmoles) en dioxano (15 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 30% al 100% en heptano, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,068 g, 27%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,45 (s, 1H), 8,19 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,84-8,00 (m, 1H), 7,78 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,50-7,70 (m, 2H), 7,17-7,31 (m, 4H), 7,11 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 2,85-3,06 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,85-2,09 (m, 2H), 1,34-1,84 (m, 6H). MS (APCI)  $m/z$ : 382 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 63. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



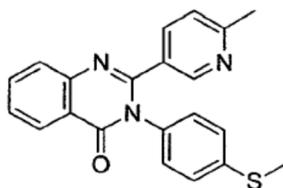
20 Se combinaron 6-(hidroximetil)nicotinato de metilo (1,0 g, 6,0 mmoles), 2,3-dihidropirano (1,5 ml, 16,5 mmoles) y p-TsOH (1,14 g, 6,0 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió 1 ml adicional de 2,3-dihidropirano y la reacción se siguió a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (200 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para dar 6-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)nicotinato de metilo (1,5 g, cuantitativo).

30 Se disolvió 6-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)nicotinato de metilo (1,5 g, 6,0 mmoles) en THF (30 ml) y se enfrió a 0°C en nitrógeno. Se añadió gota a gota DIBAL-H (1,0 M en THF, 21 ml, 21 mmoles), a través de una jeringa a lo largo de 5 minutos, y se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extinguió con agua (25 ml), seguido por  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (10 ml). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se basificó con KOH sólido, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 100 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar 6-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)piridin-3-il)metanol como un aceite amarillo (1,3 g, 97%).

35 Se disolvió 6-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)piridin-3-il)metanol (1,3 g, 6,0 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml) y se añadieron NMO (0,846 g, 7,2 mmoles) y TPAP (0,210 g, 0,6 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró. La purificación del residuo por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30%/heptano a acetato de etilo al 75%/heptano, dio 6-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)nicotinaldehído (0,560 g, 42%).

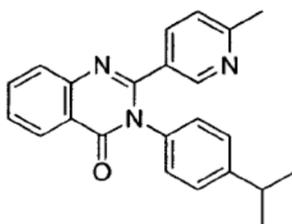
40 Se mezclaron 2-amino-N-(4-sec-butilfenil)benzamida (0,250 g, 0,92 mmoles) y 6-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)nicotinaldehído (0,77 mmoles) en EtOH anhidro (40 ml) y se añadió  $\text{CuCl}_2$  anhidro (0,310 g, 2,3 mmoles). Después de calentar a reflujo durante 1,5 horas, y concentrar, se añadió acetato de etilo (150 ml), la mezcla se lavó con agua (2 x 125 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. La cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50%/heptano a acetato de etilo al 100%, más recomatografía con acetato de etilo al 30%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a acetato de etilo al 100%, dio el compuesto del título como un sólido blanco (40%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,47 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,21 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,89-7,94 (m, 1H), 7,79 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,60-7,72 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 3H), 7,14-7,18 (m, 2H), 5,42 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 4,45 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 2,55-2,64 (m, 1H), 1,37-1,58 (m, 2H), 1,15 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,64 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). MS (APCI)  $m/z$ : 386 (M+H) $^+$ .

50 Ejemplo 64. Preparación de 2-(6-metilpiridin-3-il)-3-(4-(metiltio)fenil)quinazolin-4(3H)-ona



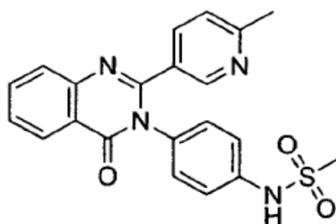
5 Una mezcla de 6-metilnicotinaldehído (0,36 g, 3,0 mmoles), 2-amino-N-(4-(metiltio)fenil)benzamida (3,0 mmoles) y CuCl<sub>2</sub> anhidro (0,80 g, 6,0 mmoles) en EtOH anhidro se sometió a reflujo durante 6 horas. Después de concentración al vacío, el residuo se redisolvió en EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O, después salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con MeOH del 0% al 20% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH concentrado 92:7:1 del 40% al 100% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dio el compuesto del título (19%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,42 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87-7,97 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56-7,73 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,10-7,26 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). MS (APCI) m/z: 360 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 65. Preparación de 3-(4-isopropilfenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



15 Según el método descrito para el ejemplo 64, el compuesto del título se hizo a partir de 2-amino-N-(4-isopropilfenil)benzamida en un rendimiento del 38%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,45 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82-7,99 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50-7,67 (m, 2H), 7,15-7,34 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,74-2,94 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 6H). MS (APCI) m/z: 356 (M+H)<sup>+</sup>.

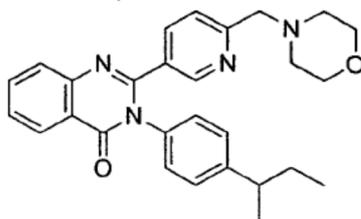
Ejemplo 66. Preparación de N-(4-(2-(6-metilpiridin-3-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)metanosulfonamida



25 N-(4-(2-(6-metilpiridin-3-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)acetamida (0,130 g, 0,33 mmoles) se sometió a reflujo en HCl 2 N durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se basificó con NaOH 1 N, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron al vacío para dar 3-(4-aminofenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,110 g, cuantitativo).

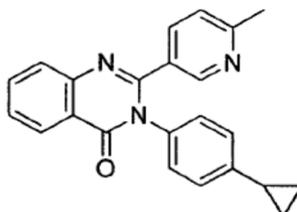
30 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,026 ml, 0,33 mmoles) a una mezcla de 3-(4-aminofenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,11 g, 0,33 mmoles) y TEA (0,093 ml, 0,67 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en dioxano y H<sub>2</sub>O 1:1 (5 ml) y se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (0,050 g, 1,2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH concentrado 92:7:1 del 10% al 80% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido por purificación adicional por cromatografía en fase inversa, eluyendo con CH<sub>3</sub>CN del 10% al 50% en H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1%. Las fracciones deseadas se basificaron y extrajeron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,075 g, 56%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,91 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85-7,98 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54-7,69 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,05-7,22 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). MS (APCI) m/z: 407 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 67. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



5 Se disolvió 3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,176 g, 0,46 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) en nitrógeno y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió base de Hünig (0,160 ml, 0,92 mmoles), seguido por MsCl (0,042 ml, 0,55 mmoles), y la mezcla se agitó durante 15 minutos a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió morfolina (0,400 ml), la reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas, antes de su concentración y purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 100% a metanol al 10%/acetato de etilo, dio el compuesto del título (0,175 g, 984%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,48 (s, 1H), 8,22 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,10-7,16 (m, 2H), 3,49-3,54 (m, 6H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,19-2,29 (m, 4H), 1,33-1,56 (m, 2H), 1,13 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,62 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). MS (APCI)  $m/z$ : 455 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

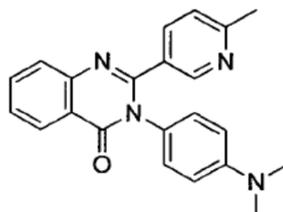
Ejemplo 68. Preparación de 3-(4-ciclopropilfenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



15 Se disolvieron anhídrido isatoico (0,393 g, 2,41 mmoles) y 4-ciclopropilanilina (0,320 g, 2,41 mmoles) en DMF (5 ml) y se calentó a  $135^\circ\text{C}$  durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30%/heptano a acetato de etilo al 100%, para dar 2-amino-N-(4-ciclopropilfenil)benzamida (0,342 g, 56%).

20 Se combinaron 2-amino-N-(4-ciclopropilfenil)benzamida (0,342 g, 1,36 mmoles), 6-metilnicotinaldehído (0,197 g, 1,63 mmoles) y  $\text{CuCl}_2$  anhidro (0,547 g, 4,08 mmoles) en EtOH anhidro (30 ml) y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de la concentración, se añadió acetato de etilo (200 ml), y la mezcla se lavó con agua ( $2 \times 100$  ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y concentró. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexanos a acetato de etilo al 30%/hexanos a acetato de etilo al 100%, más purificación adicional por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1 dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,070 g, 15%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,44 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,18-8,20 (m, 1H), 7,88-7,94 (m, 1H), 7,77 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,22 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,13 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,84-1,91 (m, 1H), 0,91-0,99 (m, 2H), 0,63-0,68 (m, 2H). MS (APCI)  $m/z$ : 354 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

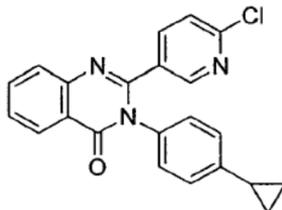
Ejemplo 69. Preparación de 3-(4-(dimetilamino)fenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



35 Se añadió base de Hünig (0,24 ml, 1,3 mmoles), seguido por yodometano (0,057 ml, 0,91 mmoles) a una solución de 3-(4-aminofenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,15 g, 0,46 mmoles) en DMF (10 ml). Después de agitar a temperatura de reflujo y añadir otro equivalente de yodometano (0,026 ml, 0,45 mmoles), después de 2 horas, la mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con MeOH del 1% al 8% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se llevó a cabo purificación adicional por cromatografía en fase inversa, eluyendo con  $\text{CH}_3\text{CN}$  del 10% al 50% en  $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1%. Las fracciones deseadas se basificaron y extrajeron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0,040 g, 24%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,46 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 7,8$  Hz,

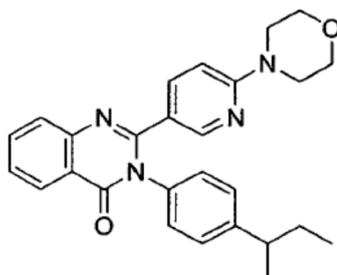
1H), 7,85-7,94 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54-7,70 (m, 2H), 7,06-7,18 (m, 3H), 6,60 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,40 (s, 3H). MS (APCI) m/z: 357 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 70. Preparación de 2-(6-cloropiridin-3-il)-3-(4-ciclopropilfenil)quinazolin-4(3H)-ona



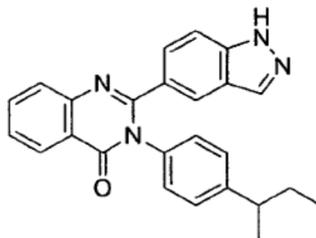
Según el método descrito para el compuesto del ejemplo 68, el compuesto del título se hizo a partir de 6-cloronicotinaldehído en un rendimiento del 62% y se aisló como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90-7,96 (m, 1H), 7,78-7,85 (m, 2H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 1,87-1,92 (m, 1 H), 0,93-0,99 (m, 2H), 0,64-0,69 (m, 2H). MS (APCI) m/z: 374 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 71. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



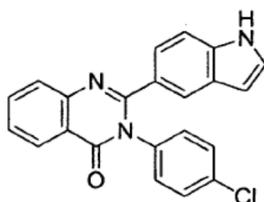
Según el método descrito para el ejemplo 51, el compuesto se hizo a partir de 6-morfolinonicotinaldehído en un rendimiento del 47%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,17 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86-7,90 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,42 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,14-7,32 (m, 4H), 6,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,55-3,69 (m, 4H), 3,36-3,47 (m, 4H), 2,56-2,66 (m, 1H), 1,35-1,67 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,66 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 441 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 72. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(1H-indazol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona



Según el método descrito para el ejemplo 45, el compuesto se hizo a partir de 1H-indazol-5-carbaldehído en un rendimiento del 15% y se aisló como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,10 (br s, 1H), 8,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88-7,93 (m, 1H), 7,71-7,85 (m, 2H), 7,57-7,69 (m, 1H), 7,10-7,33 (m, 6H), 2,57-2,64 (m, 1H), 1,25-1,53 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,56 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 395 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 73. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(1H-indol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona

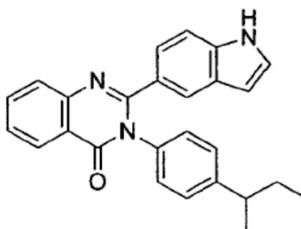


5 Se añadieron 3-metil-4-nitro-benzaldehído (0,268 g, 1,60 mmoles) y  $\text{CuCl}_2$  anhidro (0,437 g, 3,20 mmoles) a una solución de 2-amino-N-(4-clorofenil)benzamida (0,400 g, 1,60 mmoles) en EtOH anhidro (15 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 3,5 horas. Después de concentración al vacío y disolver el residuo en EtOAc, los orgánicos se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , después salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtraron y concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 30% al 70% en heptano, dio 3-(4-clorofenil)-2-(3-metil-4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,300 g, 48%).

10 Se añadió tert-butoxibis(dimetilamino)metano (0,47 ml, 2,30 mmoles) a una solución de 3-(4-clorofenil)-2-(3-metil-4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,300 g, 0,76 mmoles) en DMF (30 ml). Después de calentar a  $40^\circ\text{C}$  durante 3,5 horas, la concentración al vacío dio (E)-3-(4-clorofenil)-2-(3-(2-(dimetilamino)vinil)-4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,342 g, 100%).

15 Se añadió polvo de Zn (0,220 g, 3,35 mmoles) a una solución de (E)-3-(4-clorofenil)-2-(3-(2-(dimetilamino)vinil)-4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona en AcOH (15 ml). Después de calentar a temperatura de reflujo durante 4 horas, la mezcla se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtraron y concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 20% al 90% en heptano, dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,048 g, 39%).  
 20  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,19 (s, 1H), 8,18-8,21 (m, 1H), 7,88-8,00 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47-7,70 (m, 2H), 7,30-7,44 (m, 5H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H). MS (APCI) m/z: 372 (M+H) $^+$ .

25 Ejemplo 74. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(1H-indol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona

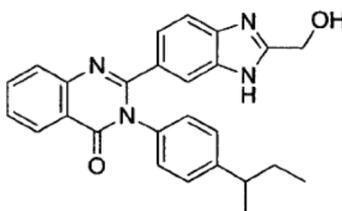


30 Según el método descrito para el ejemplo 73, se hizo 3-(4-sec-butilfenil)-2-(3-metil-4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-N-(4-sec-butilfenil)benzamida en un rendimiento del 66%.

Según el método descrito para el ejemplo 73, se hizo (E)-3-(4-sec-butilfenil)-2-(3-(2-(dimetilamino)vinil)-4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(3-metil-4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona en un rendimiento cuantitativo.

35 Según el método descrito para el ejemplo 73, se hizo el compuesto del título a partir de (E)-3-(4-sec-butilfenil)-2-(3-(2-(dimetilamino)vinil)-4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona en un rendimiento del 16%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,14 (s, 1H), 8,15-8,19 (m, 1H), 7,87-8,00 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51-7,66 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 1H), 6,98-7,24 (m, 6H), 6,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 2,51-2,57 (m, 1H), 1,26-1,62 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,60 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 394 (M+H) $^+$ .

40 Ejemplo 75. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)quinazolin-4(3H)-ona

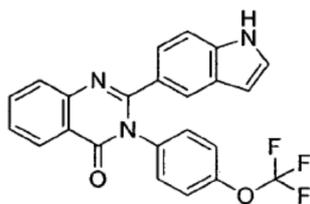


Se añadieron  $\text{CuCl}_2$  anhidro (0,370 g, 2,70 mmoles) y 3,4-dinitrobenzaldehído (0,270, 1,38 mmoles) a una solución de 2-amino-N-(4-sec-butilfenil)benzamida (0,370 g, 1,38 mmoles) en EtOH anhidro (20 ml). Después de calentar a temperatura de reflujo durante 3 horas, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , después salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 10% al 60% en heptano, dio 3-(4-sec-butilfenil)-2-(3,4-dinitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,300 g, 49%).

Se disolvió 3-(4-sec-butilfenil)-2-(3,4-dinitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,240 g, 0,54 mmoles) en EtOH (20 ml) y se purgó con  $\text{N}_2$  durante 15 minutos. Se añadió Pd/C (0,025 g, 10% en peso), y se agitó en 1 atmósfera de  $\text{H}_2$  durante la noche. Después de purgar con  $\text{N}_2$ , la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con MeOH del 0% al 10% en EtOAc, para dar 3-(4-sec-butilfenil)-2-(3,4-diaminofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,130 g, 62%).

Una solución de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(3,4-diaminofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,130 g, 0,34 mmoles) se sometió a reflujo en una solución acuosa al 70% de ácido glicólico (10 ml) durante 2 horas. La reacción se echó en una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtraron y concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con MeOH al 3% al 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,060 g, 41%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,22-12,53 (m, 1H), 8,19 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,87-7,92 (m, 1H), 7,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,00-7,26 (m, 6H), 5,67-5,69 (m, 1H), 4,51-4,71 (m, 2H), 1,37-1,50 (m, 2H), 1,11 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,58 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 425 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Ejemplo 76. Preparación de 2-(1H-indol-5-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona

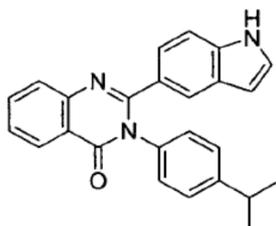


Según el método descrito para el ejemplo 73, se hizo 2-(3-metil-4-nitrofenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)benzamida en un rendimiento del 58% y se aisló como un sólido blanco.

Según el método descrito para el ejemplo 73, se hizo 2-(3-(2-(dimetilamino)vinil)-4-nitrofenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-(3-metil-4-nitrofenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona en un rendimiento cuantitativo y se aisló como un sólido rojo.

Según el método descrito para el ejemplo 73, se hizo el compuesto del título a partir de 2-(3-(2-(dimetilamino)vinil)-4-nitrofenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona en un rendimiento del 16% y se aisló como un sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,19 (s, 1H), 8,20 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,88-7,93 (m, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,49 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,19 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,38 (s, 1H). MS (APCI) m/z: 422 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Ejemplo 77. Preparación de 2-(1H-indol-5-il)-3-(4-isopropilfenil)quinazolin-4(3H)-ona

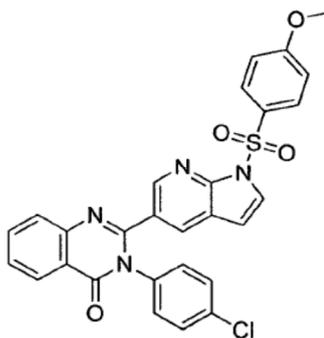


Según el método descrito para el ejemplo 73, se hizo 3-(4-isopropilfenil)-2-(3-metil-4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-N-(4-isopropilfenil)benzamida en un rendimiento del 55%.

Según el método descrito para el ejemplo 73, se hizo (E)-2-(3-(2-(dimetilamino)vinil)-4-nitrofenil)-3-(4-isopropilfenil)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 3-(4-isopropilfenil)-2-(3-metil-4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona en un rendimiento cuantitativo.

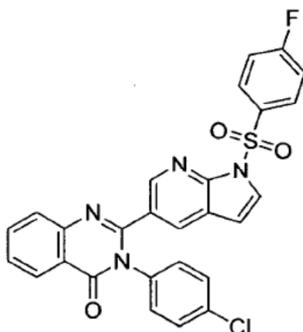
Según el método descrito para el ejemplo 73, el compuesto del título se hizo a partir de (E)-3-(4-isopropilfenil)-2-(3-(2-(dimetilamino)vinil)-4-nitrofenil)-quinazolin-4(3H)-ona en un rendimiento del 23%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,15 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86-7,91 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,05-7,22 (m, 6H), 6,36 (s, 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 6H). MS (ESI): 380 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 78. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(1-(4-metoxifenilsulfonyl)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)quinazolin-4(3H)-ona



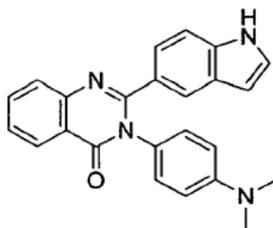
Se combinaron 3-(4-clorofenil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,156 g, 0,42 mmoles) y cloruro de benciltriethylamonio (0,003 g, 0,013 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Se añadió NaOH en polvo (0,052 g, 1,31 mmoles) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonyl (0,107 g, 0,52 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C, y se calentó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se añadieron NaOH en polvo (0,050 g, 1,30 mmoles), cloruro de benciltriethylamonio (0,010 g, 0,04 mmoles) y cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonyl (0,200 g, 0,97 mmoles) adicionales y la reacción siguió a temperatura ambiente durante 6 horas adicionales. Después de la concentración y purificación por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100% a acetato de etilo al 100% a metanol al 50%/acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (0,137 g, 60%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,37 (d, 1,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,88-7,93 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,34-7,45 (m, 4H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H). MS (APCI) m/z: 543 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 79. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(1-(4-fluorofenilsulfonyl)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)quinazolin-4(3H)-ona



Según el método descrito en el ejemplo 78, el compuesto del título se hizo a partir de cloruro de 4-fluorobencenosulfonyl en un rendimiento del 90% y se aisló como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,37 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10-8,14 (m, 3H), 7,91-7,92 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,35-7,47 (m, 6H), 6,83 (d, J = 4,0 Hz, 1H). MS (APCI) m/z: 531 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 80. Preparación de 3-(4-(dimetilamino)fenil)-2-(1H-indol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona



5 Se añadieron 3-metil-4-nitrobenzaldehído (0,85 g, 5,20 mmoles) y  $\text{CuCl}_2$  anhidro (2,1 g, 15,5 mmoles) a una solución de 2-amino-N-(4-bromofenil)benzamida (1,5 g, 5,20 mmoles) en EtOH anhidro (60 ml). Después de calentar a temperatura de reflujo durante 3,5 horas, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , después salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 15% al 60% en heptano, dio 3-(4-bromofenil)-2-(3-metil-4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (1,4 g, 62%).

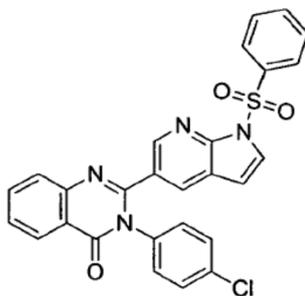
10 Se añadió tert-butoxibis(dimetilamino)metano (2,0 ml, 9,60 mmoles) a una solución de 3-(4-bromofenil)-2-(3-metil-4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (1,4 g, 3,20 mmoles) en DMF (30 ml). La agitación durante 2 horas a  $60^\circ\text{C}$  y la concentración al vacío dio (E)-3-(4-bromofenil)-2-(3-(2-(dimetilamino)vinil)-4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (1,5 g, cuantitativo).

15 Se añadió polvo de Zn (2,0 g, 30,0 mmoles) a una solución de (E)-3-(4-bromofenil)-2-(3-(2-(dimetilamino)vinil)-4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (1,5 g, 3,0 mmoles) en AcOH (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a  $0^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtraron y concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 0% al 40% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dio 3-(4-bromofenil)-2-(1H-indol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,225 g, 18%).

25 Se añadieron  $\text{Boc}_2\text{O}$  (0,142 g, 0,65 mmoles) y DMAP (0,6 mg, 0,005 mmoles) a una solución de 3-(4-bromofenil)-2-(1H-indol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,225 g, 0,54 mmoles) en THF (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 10% al 60% en hexanos, dio 5-(3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0,225 g, 81%).

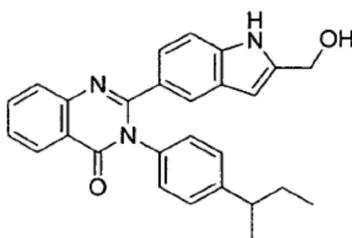
30 Se añadió dimetilamina (0,3 ml, 0,58 mmoles) a una solución de 5-(3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0,200 g, 0,38 mmoles),  $\text{NaOtBu}$  (0,112 g, 1,20 mmoles),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,013 g, 0,06 mmoles) y  $(t\text{-Bu})_3\text{PHBF}_4$  (0,034 g, 0,12 mmoles) se añadieron a tolueno (5 ml). La mezcla se sometió a microondas a 300 W (máxima potencia) y  $90^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, antes de que la mezcla se concentrara al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 20% al 60% en hexanos, dio el compuesto del título como un sólido marrón-amarillo (0,048 g, 33%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,14 (s, 1H), 8,16 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,83-7,88 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 3H), 6,54 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 2,83 (s, 6H). MS (APCI)  $m/z$ : 381 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Ejemplo 81. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)quinazolin-4(3H)-ona



40 Según el método descrito en el ejemplo 38, el compuesto del título se hizo a partir de 1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído y se aisló como un sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,36 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,20-8,23 (m, 2H), 8,09 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,35-7,44 (m, 4H), 6,83 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H). MS (APCI)  $m/z$ : 513 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

45 Ejemplo 82. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(2-(hidroximetil)-1H-indol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona



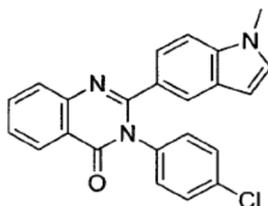
5 Se añadieron anhídrido trifluoroacético (0,19 ml, 1,30 mmoles) y TEA (0,37 ml, 2,60 mmoles) a una solución de 4-amino-3-yodobenzaldehído (0,330 g, 1,30 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 5% al 50% en heptano, dio 2-amino-N-(4-sec-butilfenil)benzamida (0,350 g, 79%).

10 Se añadieron 2-amino-N-(4-sec-butilfenil)benzamida (0,275 g, 1,00 mmoles) y  $\text{CuCl}_2$  anhidro (0,275 g, 2,00 mmoles) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(4-formil-2-yodofenil)acetamida en EtOH anhidro (15 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , después salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 15% al 60% en heptano, dio N-(4-(3-(4-sec-butilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-yodofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,390 g, 66%).

15 Se añadieron alcohol propargílico (0,045 ml, 0,76 mmoles) y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,007 g, 0,01 mmoles) a una solución de N-(4-(3-(4-sec-butilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-yodofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,300 g, 0,51 mmoles) en TEA (10 ml) y DMF (3 ml). Después de calentar a  $60^\circ\text{C}$  durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, después salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 20% al 80% en heptano, más purificación adicional por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 10% al 50% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,065 g, 29%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,09 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,47-7,64 (m, 2H), 6,93-7,25 (m, 6H), 6,19 (s, 1H), 5,23 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,54 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,53-2,61 (m, 1H), 1,30-1,62 (m, 2H), 1,12 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,63 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). MS (APCI)  $m/z$ : 424 (M+H) $^+$ .

25

Ejemplo 83. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(1-metil-1H-indol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona

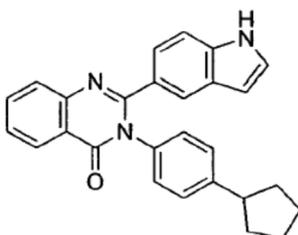


30 Se añadió NaH (al 60% en aceite) (0,006 g, 0,14 mmoles) a una solución a  $0^\circ\text{C}$  de 3-(4-clorofenil)-2-(1H-indol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,14 mmoles) en THF (5 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió MeI (0,01 ml, 0,16 mmoles), y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de extinguir con  $\text{H}_2\text{O}$ , diluir con EtOAc, lavar con salmuera, secar con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y filtrar, la mezcla se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 10% al 70% en heptano, dio el compuesto del título como un sólido blanco (65%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,18 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,21-7,47 (m, 6H), 7,12 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 6,4 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 3,74 (s, 3H). MS (APCI)  $m/z$ : 386 (M+H) $^+$ .

35

Ejemplo 84. Preparación de 3-(4-ciclopentilfenil)-2-(1H-indol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona

40

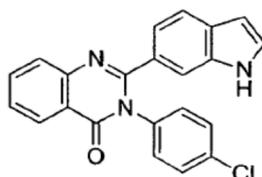


Según el método descrito en el ejemplo 73, se hizo 3-(4-ciclopentilfenil)-2-(3-metil-4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-N-(4-ciclopentilfenil)benzamida en un rendimiento del 40%.

5 Según el método descrito en el ejemplo 73, se hizo (E)-3-(4-ciclopentilfenil)-2-(3-(2-(dimetilamino)vinil)-4-nitrofenil)-quinazolin-4(3H)-ona a partir de 3-(4-ciclopentilfenil)-2-(3-metil-4-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona en un rendimiento cuantitativo.

10 Según el método descrito para el ejemplo 73 anteriormente, el compuesto del título se hizo a partir de (E)-3-(4-ciclopentilfenil)-2-(3-(2-(dimetilamino)vinil)-4-nitrofenil)-quinazolin-4(3H)-ona en un rendimiento del 28%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,15 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83-7,97 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,27-7,40 (m, 1H), 7,12-7,27 (m, 5H), 7,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 2,79-3,00 (m, 1H), 1,84-2,04 (m, 2H), 1,53-1,79 (m, 4H), 1,35-1,53 (m, 2H). MS (APCI) m/z: 406 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 85. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(1H-indol-6-il)quinazolin-4(3H)-ona



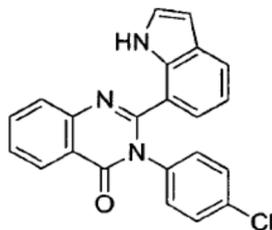
20 Se añadieron 4-metil-3-nitrobenzaldehído (0,270 g, 1,60 mmoles) y CuCl<sub>2</sub> anhidro (0,435 g, 3,20 mmoles) a una solución de 2-amino-N-(4-clorofenil)benzamida (0,400 g, 1,60 mmoles) en EtOH anhidro (10 ml). Después de calentar a temperatura de reflujo durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O, después salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 5% al 60% en heptano, dio 3-(4-clorofenil)-2-(4-metil-3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,400 g, 63%).

25 Se añadió tert-butoxibis(dimetilamino)metano (0,50 ml, 2,30 mmoles) a una solución de 3-(4-clorofenil)-2-(4-metil-3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,300 g, 0,76 mmoles) en DMF (20 ml). La agitación a 50°C durante 3 horas y la concentración al vacío dio (E)-3-(4-clorofenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)vinil)-3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,340 g, 100%).

30 Una solución de (E)-3-(4-clorofenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)vinil)-3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,340 g, 0,76 mmoles) en una mezcla 3:1 de EtOH/DMF (50 ml) se purgó con N<sub>2</sub>. Se añadió Pd/C (0,034 g, 10% en peso) y la reacción se purgó con H<sub>2</sub> durante 1,5 horas. Después de filtrar a través de tierra de diatomeas, el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 5% al 70% en heptano, dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,105 g, 37%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, mezcla de rotámeros): δ 11,34 (s, 0,5H), 11,25 (s, 0,5 H), 8,16-8,29 (m, 1H), 7,86-8,00 (m, 1H), 7,71-7,82 (m, 1H), 7,49-7,67 (m, 3H), 7,29-7,48 (m, 5H), 6,87-7,05 (m, 1H), 6,37-6,42 (m, 0,5H), 6,25-6,26 (m, 0,5H). MS (APCI) m/z: 372 (M+H)<sup>+</sup>.

35

Ejemplo 86. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(1H-indol-7-il)quinazolin-4(3H)-ona

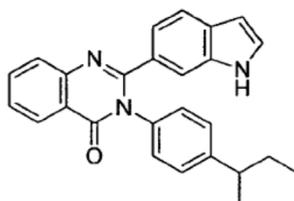


40 Según el método descrito para el ejemplo 85, se hizo 3-(4-clorofenil)-2-(3-metil-2-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 3-metil-2-nitrobenzaldehído en un rendimiento del 46%. Según el método descrito para el ejemplo 85, se hizo (E)-3-(4-clorofenil)-2-(3-(2-(dimetilamino)vinil)-2-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 3-(4-clorofenil)-2-(3-metil-2-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona en un rendimiento cuantitativo.

45

50 Según el método descrito para el ejemplo 85, el compuesto del título se hizo a partir de (E)-3-(4-clorofenil)-2-(3-(2-(dimetilamino)vinil)-2-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona en un rendimiento del 15%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,08 (s, 1H), 8,23-8,27 (m, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28-7,40 (m, 3H), 7,16-7,26 (m, 2H), 7,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,25-6,45 (m, 1H). MS (APCI) m/z: 372 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 87. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(1H-indol-6-il)quinazolin-4(3H)-ona



5

Se añadieron 4-metil-3-nitrobenzaldehído (0,246 g, 1,50 mmoles) y  $\text{CuCl}_2$  anhidro (0,400 g, 3,00 mmoles) a una solución de 2-amino-N-(4-sec-butilfenil)benzamida (0,400 g, 1,50 mmoles) en EtOH anhidro (15 ml). Después de calentar a temperatura de reflujo durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , después salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 5% al 60% en heptano, dio 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-metil-3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,500 g, 81%).

10

Se añadió tert-butoxibis(dimetilamino)metano (0,75 ml, 3,60 mmoles) a una solución de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-metil-3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,500 g, 1,20 mmoles) en DMF (30 ml). La agitación a  $40^\circ\text{C}$  durante 3 horas y la concentración al vacío dio (E)-3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)vinil)-3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,565 g, cuantitativo).

15

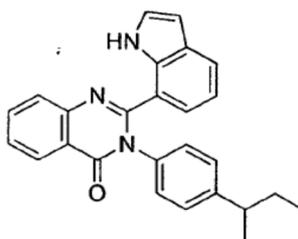
Una solución de (E)-3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)vinil)-3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,565 g, 1,20 mmoles) en una mezcla 3:1 de EtOH/DMF (25 ml) se purgó con  $\text{N}_2$ . Se añadió Pd/C (0,060 g, 10% en peso) y se purgó con  $\text{H}_2$  durante 2,5 horas. Después de filtrar a través de tierra de diatomeas, el filtrado se concentró. La purificación se realizó por cromatografía rápida en gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 5% al 75% en heptano. Se realizó purificación adicional por cromatografía de fase inversa, eluyendo con  $\text{CH}_3\text{CN}$  del 10% al 90% en  $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1%. Las fracciones deseadas se recogieron, basificaron y extrajeron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,040 g, 8%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,27 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,08-7,10 (m, 2H), 6,89-6,92 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 2,51-2,61 (m, 1H), 1,33-1,20 (m, 2H), 1,11 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,59 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). MS (APCI)  $m/z$ : 394 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

20

25

Ejemplo 88. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(1H-indol-7-il)quinazolin-4(3H)-ona

30



35

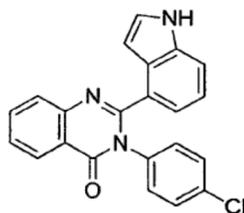
Según el método descrito para el ejemplo 87, se hizo 3-(4-sec-butilfenil)-2-(3-metil-2-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 3-metil-2-nitrobenzaldehído en un rendimiento del 53%.

Según el método descrito para el ejemplo 87, se hizo (E)-3-(4-sec-butilfenil)-2-(3-(2-(dimetilamino)vinil)-2-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(3-metil-2-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona en un rendimiento cuantitativo.

Según el método descrito para el ejemplo 87, el compuesto del título se hizo a partir de (E)-3-(4-sec-butilfenil)-2-(3-(2-(dimetilamino)vinil)-2-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona en un rendimiento del 25%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,14 (br s, 1H), 8,22-8,26 (m, 1H), 7,90-7,93 (m, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,40 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,11-7,24 (m, 2H), 6,90-7,03 (m, 3H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,29-6,42 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 1H), 1,18-1,58 (m, 2H), 1,05 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,52 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). MS (APCI)  $m/z$ : 394 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

45

Ejemplo 89. Preparación de 3-(4-clorofenil)-2-(1H-indol-4-il)quinazolin-4(3H)-ona

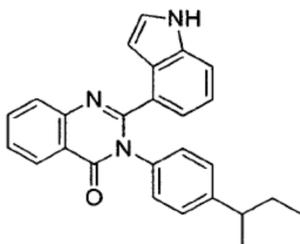


Según el método descrito para el ejemplo 85, se hizo 3-(4-clorofenil)-2-(2-metil-3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-metil-3-nitrobenzaldehído en un rendimiento del 48%.

5 Según el método descrito para el ejemplo 85, se hizo (E)-3-(4-clorofenil)-2-(2-(2-(dimetilamino)vinil)-3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 3-(4-clorofenil)-2-(2-metil-3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona en un rendimiento cuantitativo.

10 Según el método descrito para el ejemplo 85, el compuesto del título se hizo a partir de (E)-3-(4-clorofenil)-2-(2-(2-(dimetilamino)vinil)-3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona en un rendimiento del 19%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,29 (s, 1H), 8,17-8,22 (m, 1H), 7,89-7,92 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,42 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,28-7,40 (m, 3H), 7,15-7,25 (m, 2H), 6,98-7,10 (m, 2H), 6,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H). MS (APCI) m/z: 372 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 90. Preparación de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(1H-indol-4-il)quinazolin-4(3H)-ona



20 Según el método descrito para el ejemplo 87, se hizo 3-(4-sec-butilfenil)-2-(2-metil-3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-metil-3-nitrobenzaldehído en un rendimiento del 59%.

Según el método descrito para el ejemplo 87, se hizo (E)-3-(4-sec-butilfenil)-2-(2-(2-(dimetilamino)vinil)-3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 3-(4-sec-butilfenil)-2-(2-metil-3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona en un rendimiento cuantitativo.

25 Según el método descrito para el ejemplo 87, el compuesto del título se hizo a partir de (E)-3-(4-sec-butilfenil)-2-(2-(2-(dimetilamino)vinil)-3-nitrofenil)quinazolin-4(3H)-ona en un rendimiento del 43%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,09 (s, 1H), 8,17-8,22 (m, 1H), 7,89-7,92 (m, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,81-6,90 (m, 2H), 6,49 (d, J = 2 Hz, 1H), 2,39-2,42 (m, 1H), 1,28-1,54 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,54 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (APCI) m/z: 394 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 91. Cuantificación del ARNm de ApoA-I

35 En este ejemplo, se cuantificó el ARNm de ApoA-I en células en cultivo para medir el aumento transcripcional de ApoA-I cuando se tratan con un compuesto de la invención.

Se colocaron células HepG2 (aproximadamente  $2 \times 10^5$  por pocillo) en una placa de 24 pocillos en aproximadamente 400 μl de MEM, suplementado con SBF al 0,5% (v/v), 24 horas antes de la adición del compuesto de interés. En el momento de la recogida, el medio agotado se eliminó de las células HepG2 e inmediatamente se colocó en hielo (para su uso inmediato) o a -80°C (para uso futuro) en ELISA de ApoA-I y albúmina. Las células restantes en los pocillos de la placa se enjuagaron con 200 μl de PBS. El PBS se eliminó cuidadosamente para evitar eliminar cualquier célula adherida ligeramente.

45 Una vez se eliminó el PBS, se añadieron 85 μl de solución de lisis a las células de cada pocillo y se incubó durante 5-10 minutos a temperatura ambiente, para permitir la lisis celular completa y la separación. El ARNm se preparó a continuación usando "mRNA Catcher PLUS plate" de Invitrogen, según el protocolo suministrado. Después del último lavado, se aspiró tanto tampón como fue posible sin dejar secar los pocillos. A continuación se añadió tampón de elución (E3, 80 μl) a cada pocillo. El ARNm se eluyó después incubando mRNA Catcher PLUS plate con el tampón de elución durante 5 minutos a 68°C y después colocando inmediatamente la placa en hielo.

50

El ARNm eluido aislado se usó después en una reacción de PCR a temperatura ambiente a tiempo real en un paso, usando componentes del kit Ultra Sense junto con mezclas cebadores-sondas de Applied Biosystems. Los datos de la PCR a tiempo real se analizaron, usando los valores Ct, para determinar las veces de inducción de cada muestra desconocida, relativa al control (es decir, relativo al control para cada concentración de DMSO independiente).

5 Se definió un compuesto activo como uno que produjo un aumento  $\geq 20\%$  en el ARNm de ApoA-I a una concentración de menos de o igual a 100  $\mu\text{M}$ .

Los ejemplos 35-90 son ejemplos de referencia

10

Ejemplo #	Nombre del compuesto	Efecto sobre los niveles de ARNm de ApoA-I
1 y 2	3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
3	3-(4-bromofenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
4	3-(4-sec-butilfenil)-7-fluoro-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
5	3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	Activo
6	3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
7	3-(4-fluorofenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
8	2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-yodofenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
9	3-(4-sec-butilfenil)-6-fluoro-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
10	3-(4-clorofenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
11	2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
12	3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-7-(metilsulfonil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
13	3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
14	3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
15	3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-(metilsulfonil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
16	3-(4-bromofenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
17	3-(4-bromofenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona	Activo
18	2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-isopropilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
19	3-(4-bromofenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
20	3-(4-bromofenil)-8-cloro-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
21	2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-morfolinofenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
22	3-(4-tert-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
23	N-(4-(2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)acetamida	Activo
24	N-(4-(2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)isobutiramida	Activo
25	4-(2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzoato de metilo	Activo
26	3-(4-ciclohexilfenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
27	N-(4-(2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)formamida	Activo
28	3-(4-aminofenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
29	N-(4-(2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)metanosulfonamida	Activo
30	N-(4-(2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)benzenosulfonamida	Activo
31	N-(4-(2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)propan-2-sulfonamida	Activo
32	3-(4-(dimetilamino)fenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
33	3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo

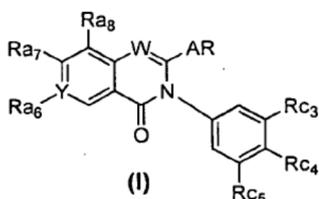
Ejemplo #	Nombre del compuesto	Efecto sobre los niveles de ARNm de ApoA-I
34	3-(4-clorofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
35	3-(4-sec-butilfenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
36	3-(4-clorofenil)-2-(quinolin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
37	3-(4-sec-butilfenil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
38	3-(4-clorofenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
39	3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
40	3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
41	2-(6-bromopiridin-3-il)-3-(4-clorofenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
42	2-(6-bromopiridin-3-il)-3-(4-sec-butilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
43	3-(4-clorofenil)-2-(6-(dietilamino)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
44	3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-(dietilamino)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
45	3-(4-sec-butilfenil)-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
46	3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
47	3-(4-clorofenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
48	3-(4-clorofenil)-2-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
49	3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
50	3-(4-clorofenil)-2-(6-fenoxipiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
51	3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-fluoropiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
52	3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-fenoxipiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
53	3-(4-clorofenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
54	3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
55	3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-fenilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
56	3-(4-sec-butilfenil)-2-(5-fenilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
57	2-(5-bromopiridin-3-il)-3-(4-sec-butilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
58	2-(5-bromopiridin-3-il)-3-(4-clorofenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
59	3-(4-sec-butilfenil)-2-(5-(dietilamino)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
60	3-(4-clorofenil)-2-(5-fenilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
61	3-(4-clorofenil)-2-(5-(dietilamino)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
62	3-(4-ciclopentilfenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
63	3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
64	2-(6-metilpiridin-3-il)-3-(4-(metiltio)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
65	3-(4-isopropilfenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
66	N-(4-(2-(6-metilpiridin-3-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)metanosulfonamida	Activo
67	3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
68	3-(4-ciclopropilfenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
69	3-(4-(dimetilamino)fenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
70	2-(6-cloropiridin-3-il)-3-(4-ciclopropilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
71	3-(4-sec-butilfenil)-2-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
72	3-(4-sec-butilfenil)-2-(1H-indazol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
73	3-(4-clorofenil)-2-(1H-indol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
74	3-(4-sec-butilfenil)-2-(1H-indol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
75	3-(4-sec-butilfenil)-2-(2-(hidroximetil)-1H-benzod[imidazol-6-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
76	2-(1H-indol-5-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
77	2-(1H-indol-5-il)-3-(4-isopropilfenil)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
78	3-(4-clorofenil)-2-(1-(4-metoxifenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
79	3-(4-clorofenil)-2-(1-(4-fluorofenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
80	3-(4-(dimetilamino)fenil)-2-(1H-indol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
81	3-(4-clorofenil)-2-(1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
82	3-(4-sec-butilfenil)-2-(2-(hidroximetil)-1H-indol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
83	3-(4-clorofenil)-2-(1-metil-1H-indol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
84	3-(4-ciclopentilfenil)-2-(1H-indol-5-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
85	3-(4-clorofenil)-2-(1H-indol-6-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
86	3-(4-clorofenil)-2-(1H-indol-7-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
87	3-(4-sec-butilfenil)-2-(1H-indol-6-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
88	3-(4-sec-butilfenil)-2-(1H-indol-7-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo
89	3-(4-clorofenil)-2-(1H-indol-4-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo

Ejemplo #	Nombre del compuesto	Efecto sobre los niveles de ARNm de ApoA-I
90	3-(4-sec-butilfenil)-2-(1H-indol-4-il)quinazolin-4(3H)-ona	Activo

Estos resultados indican que los compuestos de la invención pueden ser útiles para aumentar la transcripción de ApoA-I *in vivo*, y elevar los niveles en plasma de ApoA-I y niveles circulantes de HDL-C en mamíferos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato del mismo, en donde

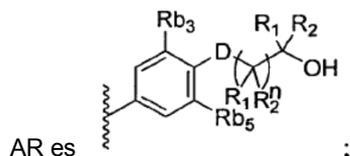
Y se selecciona de carbono y nitrógeno;

W es nitrógeno;

Ra6 se selecciona de fluoruro, hidrógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropiloxi, SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, SOR<sub>3</sub> y SR<sub>3</sub>, en donde si Y es nitrógeno entonces Ra6 está ausente;

Ra7 se selecciona de hidrógeno, fluoruro, SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, SOR<sub>3</sub> y SR<sub>3</sub>;

Ra8 se selecciona de hidrógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropiloxi, cloruro y bromuro;



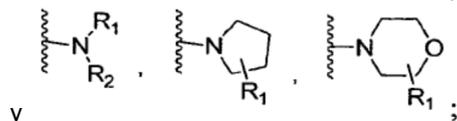
n se selecciona de 1, 2, o 3;

D se selecciona de O, NH, NR<sub>1</sub>, o S;

Rb3 y Rb5 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

Rc3 y Rc5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y ciclopropilo;

Rc4 se selecciona de F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, NHC(O)R<sub>4</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, C(O)OR<sub>4</sub>,



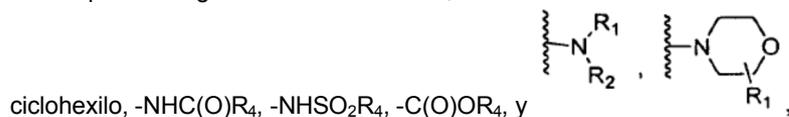
cada R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, fluoruro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y ciclopropilo, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden estar unidos para formar un anillo de 3-6 miembros;

R<sub>3</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y ciclopropilo; y

R<sub>4</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, y arilo, siempre que si Ra7 o Ra6 es fluoruro, entonces Rc4 no es bromuro.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde Y es carbono y W es nitrógeno.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde Rc4 se selecciona de F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,



en donde

R<sub>4</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y arilo; y

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

- 5
4. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-fluorofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-yodofenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-bromofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-sec-butilfenil)-6-fluoro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-clorofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-sec-butilfenil)-7-fluoro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-7-(metilsulfonil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;  
 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-(metilsulfonil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-bromofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-bromofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-isopropilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-bromofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-bromofenil)-8-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-3-(4-morfolinofenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-tert-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 N-(4-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)acetamida;  
 N-(4-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)isobutiramida;  
 4-(4-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzoato de metilo;  
 3-(4-ciclohexilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 N-(4-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)formamida;  
 3-(4-aminofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 N-(4-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)metanosulfonamida;  
 N-(4-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)benzenosulfonamida;  
 N-(4-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)propan-2-sulfonamida;  
 3-(4-(dimetilamino)fenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-sec-butilfenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-(4-clorofenil)-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona,  
 y sales farmacéuticamente aceptables e hidratos de los mismos.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un portador farmacéuticamente aceptable.
6. Al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición según la reivindicación 5, para su uso en aumentar la expresión de ApoA-I en un sujeto.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición según la reivindicación 5, para su uso en tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular o un trastorno relacionado con colesterol o lípidos.
8. Un compuesto o una composición para uso según la reivindicación 7, para su uso en la prevención y la regresión de lesiones de arterioesclerosis.
9. Un compuesto o una composición para uso según la reivindicación 7, para su uso en disminuir los niveles de colesterol en sangre.
10. Un compuesto o una composición para uso según la reivindicación 7, en donde el sujeto tiene una predisposición genética o no genética a enfermedades cardiovasculares o un trastorno relacionado con colesterol o lípidos.
11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición según la reivindicación 5 para su uso en alterar el metabolismo lipídico en un sujeto.
12. El compuesto o la composición para uso según la reivindicación 11, según lo cual la proporción de LDL respecto a HDL en la sangre de un sujeto se aumenta.

13. El compuesto o la composición para uso según la reivindicación 11, según lo cual la proporción de ApoB respecto a ApoA-I en la sangre de un sujeto se aumenta.
- 5 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición según la reivindicación 5 para su uso en aumentar los niveles de moléculas asociadas a ApoA-I en la sangre de un sujeto.
15. El compuesto o la composición para uso según la reivindicación 14, en donde la molécula asociada a ApoA-I es HDL.
- 10 16. El compuesto o la composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 15, en donde el sujeto es un ser humano.
- 15 17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, trastornos relacionados con colesterol o trastornos relacionados con lípidos.