

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 925**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/45 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2008** **E 08834539 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014** **EP 2200999**

54 Título: **Derivados de quinazolinona sustituidos en posición 6, 7 u 8 y composiciones que los contienen y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

26.09.2007 US 995676 P

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

02.12.2014

73 Titular/es:

**CELGENE CORPORATION (100.0%)
86 MORRIS AVENUE
SUMMIT, NJ 07901, US**

72 Inventor/es:

**MULLER, GEORGE, W. y
MAN, HON-WAH**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 523 925 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolinona sustituidos en posición 6, 7 u 8 y composiciones que los contienen y métodos de uso de los mismos

1. Campo de la invención

- 5 En la presente memoria se proporcionan derivados de quinazolinona. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para tratar, prevenir y gestionar varios trastornos.

2. Antecedentes de la invención**2.1 Patobiología del cáncer y otras enfermedades**

- 10 El cáncer se caracteriza principalmente por un incremento en el número de células anormales derivadas de un tejido normal dado, invasión de tejidos adyacentes por estas células anormales, o diseminación linfática o transportada por la sangre de células malignas a ganglios linfáticos regionales y a sitios distantes (metástasis). Los datos clínicos y los estudios de biología molecular indican que el cáncer es un proceso con múltiples etapas que empieza con cambios preneoplásicos menores, que pueden, bajo determinadas condiciones, progresar a neoplasia. La lesión neoplásica puede evolucionar clonalmente y desarrollar una capacidad incrementada para invasión, crecimiento, 15 metástasis, y heterogeneidad, especialmente bajo condiciones en las que las células neoplásicas escapan de la vigilancia inmune del huésped. Roitt, I., Brostoff, J y Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (3a ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

- 20 Existe una enorme variedad de cánceres que se describen con detalle en la bibliografía médica. Los ejemplos incluyen cáncer de pulmón, colon, recto, próstata, mama, cerebro, e intestino. La incidencia del cáncer continúa subiendo al envejecer la población general, al desarrollarse nuevos cánceres, y al crecer las poblaciones susceptibles (por ejemplo, gente infectada con SIDA o expuesta excesivamente a la luz solar). Sin embargo, las opciones para el tratamiento del cáncer son limitadas. Por ejemplo, en el caso de cánceres de la sangre (por ejemplo, mieloma múltiple), están disponibles pocas opciones de tratamiento, especialmente cuando la quimioterapia convencional fracasa y el trasplante de médula ósea no es una opción. Por lo tanto, existe una 25 demanda tremenda para nuevos métodos y composiciones que puedan usarse para tratar pacientes con cáncer.

- Muchos tipos de cánceres están asociados con la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis. Se han elucidado muchos de los mecanismos implicados en la angiogénesis inducida por tumores. El más directo de estos mecanismos es la secreción por las células tumorales de citoquinas con propiedades angiogénicas. Los ejemplos de estas citoquinas incluyen factor de crecimiento de fibroblastos ácido y 30 básico (a,b-FGF), angiogenina, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), y TNF- α . Alternativamente, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y la degradación posterior de la matriz extracelular en la que se almacenan algunas citoquinas (por ejemplo, b-FGF). La angiogénesis también puede ser inducida indirectamente a través del reclutamiento de b-FGF inflamatorio).

- 35 Una variedad de otras enfermedades y trastornos también están asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada. Por ejemplo, la angiogénesis aumentada o desregulada se ha implicado en varias enfermedades y afecciones médicas incluyendo, pero no limitado a, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares retinianas, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunes. Los ejemplos de dichas enfermedades y afecciones incluyen, pero no están limitadas a: 40 retinopatía diabética; retinopatía de prematuros; rechazo de injerto corneal; glaucoma neovascular; fibroplasia retrolental; artritis; y vitreoretinopatía proliferativa.

De acuerdo con esto, los compuestos que puedan controlar la angiogénesis o inhibir la producción de determinadas citoquinas, incluyendo tnfa, pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de varias enfermedades y afecciones.

Por ejemplo, WO99/47512 describe inhibidores de tnfa.

45 2.2 Métodos para tratar el cáncer

- La terapia del cáncer actual implica cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento con radiación para erradicar las células neoplásicas en un paciente (véase, por ejemplo, Stockdale, 1998, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., Capítulo 12, Sección IV). Recientemente, la terapia del cáncer podría implicar también terapia biológica o inmunoterapia. Todas estas estrategias plantean inconvenientes significativos para el paciente. La 50 cirugía, por ejemplo, puede estar contraindicada debido a la salud de un paciente o puede ser inaceptable para el paciente. Además, la cirugía puede no eliminar completamente el tejido neoplásico. La terapia con radiación sólo es eficaz cuando el tejido neoplásico presenta una sensibilidad mayor a la radiación que el tejido normal. La terapia con radiación también puede incitar frecuentemente efectos secundarios graves. La terapia hormonal se proporciona raramente como un agente único. Aunque la terapia hormonal puede ser eficaz, se usa frecuentemente para 55 prevenir o retrasar la recurrencia del cáncer después de que otros tratamientos hayan eliminado la mayor parte de

las células cancerosas. Las terapias biológicas e inmunoterapias están limitadas en número y pueden producir efectos secundarios tales como erupciones o hinchazones, síntomas semejantes a la gripe, incluyendo fiebre, escalofríos y fatiga, problemas en el tracto digestivo o reacciones alérgicas.

5 Respecto a la quimioterapia, existen varios agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del cáncer. Una mayoría de los quimioterapéuticos del cáncer actúa inhibiendo la síntesis del ADN, bien directamente, o indirectamente inhibiendo la biosíntesis de precursores desoxirribonucleótido trifosfato, para prevenir la replicación del ADN y la división celular concomitante. Gilman *et al.*, Goodman y Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Décima Ed. (mcgraw Hill, Nueva York).

10 A pesar de la disponibilidad de una variedad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchos inconvenientes. Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., c. 12, secc.10, 1998. Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos, y la quimioterapia causa efectos secundarios significativos, y frecuentemente peligrosos, incluyendo náusea grave, depresión de la médula ósea, e inmunosupresión. Además, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchos tumores

15 A los agentes quimioterapéuticos particulares usados en el protocolo de tratamiento frecuentemente se demuestra que son resistentes a otros fármacos, incluso si estos agentes actúan por un mecanismo diferente del de los fármacos usados en el tratamiento específico. Este fenómeno se refiere como fármaco pleyotrópico o resistencia a múltiples fármacos. Debido a la resistencia a fármacos, muchos cánceres son o se vuelven refractarios a los protocolos de tratamiento quimioterapéutico estándar.

20 Otras enfermedades o afecciones asociadas con, o caracterizadas por, angiogénesis no deseada, también son difíciles de tratar. Sin embargo, se ha propuesto que algunos compuestos tales como protamina, hepaína y esteroides son útiles en el tratamiento de determinadas enfermedades específicas. Taylor *et al.*, *Nature* 297: 307 (1982); Folkman *et al.*, *Science* 221: 719 (1983); y Pat. U.S. Nos. 5.001.116 y 4.994.443. Joensson N A et al: "Chemical structure and teratogenic properties. Parte 2: Synthesis and teratogenic activity in rabbits of some derivatives of phthalimide, isoindoline-1-one, 1,2-benzisothiazoline-3-one-1,1-dioxide and 4(3H)-quinazoline" *Acta Pharmaceutica Suecica*, XX, vol. 9, 1 enero 1972 (1972-01-01), páginas 431-446, y El-Fattah B ABD et al: "Synthesis and screening of some quinazolinone derivatives" *Bulletin of the Faculty of Pharmacy (Universidad del Cairo)*, XX, XX, 1 enero 1976 (1976-01-01), páginas 273-284, describen algunos compuestos quinazolinona con una parte fenilo no sustituida para tratar trastorno del sueño.

30 Aún así, existe una necesidad significativa de métodos eficaces para tratar, prevenir y gestionar el cáncer y otras enfermedades y afecciones, incluyendo las enfermedades que son refractarias a los tratamientos estándar, tales como cirugía, terapia con radiación, quimioterapia y terapia hormonal, a la vez que reducen o evitan las toxicidades y/o efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

3. Resumen de la invención

35 En la presente memoria se proporcionan compuestos quinazolinona, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos (por ejemplo, hidratos), profármacos, clatratos, o estereoisómeros de éstos.

En la presente memoria también se proporcionan métodos para tratar y gestionar varias enfermedades o trastornos. Los métodos comprenden administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o gestión, o que tiene dicha enfermedad o trastorno, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, clatrato, o estereoisómero de éste.

40 En la presente memoria también se proporcionan métodos para prevenir varias enfermedades y trastornos, que comprenden administrar a un paciente que necesita dicha prevención, o que presenta riesgo de dicha enfermedad o trastorno, una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, clatrato, o estereoisómero de éste.

45 En la presente memoria también se proporcionan composiciones farmacéuticas, formas de dosificación unitaria, regímenes de dosificación, y kits que comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, clatrato, o estereoisómero de éste.

4. Descripción detallada de la invención

En una realización, se proporcionan compuestos quinazolinona, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, profármacos, clatrato, y estereoisómeros de éstos.

50 En otra realización, se proporcionan métodos para tratar, gestionar, y prevenir varias enfermedades y trastornos, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, clatrato, o estereoisómero de éste. Los ejemplos de enfermedades y trastornos se describen en la presente memoria.

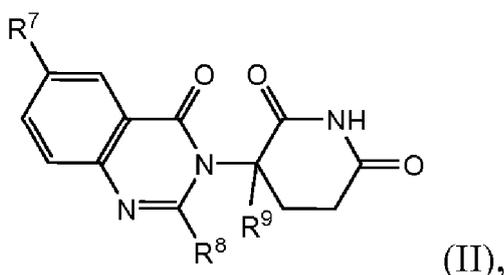
55 En otras realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, clatrato, o estereoisómero de éste, se administra en combinación con otro fármaco

("segundo agente activo") o tratamiento. Los segundos agentes activos incluyen moléculas pequeñas y moléculas grandes (por ejemplo, proteínas y anticuerpos), ejemplos de las cuales se proporcionan en la presente memoria, así como células madre. Los métodos, o terapias, que pueden usarse en combinación con la administración de compuestos proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, cirugía, transfusiones de sangre, inmunoterapia, terapia biológica, terapia con radiación, y otras terapias no basadas en fármacos usadas actualmente para tratar, prevenir o gestionar varios trastornos descritos en la presente memoria.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas (por ejemplo, formas de dosificación unitaria) que pueden usarse en los métodos proporcionados en la presente memoria. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, clatrato, o estereoisómero de éste, y opcionalmente un segundo agente activo.

4.1 Compuestos

En una realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (II):



Y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y estereoisómeros de éstos, en la que:

- 15 R^7 es: hidrógeno; halo; $-(CH_2)_nOH$; alquilo(C_1-C_6), sustituido opcionalmente con uno o más halo; o $-(CH_2)_nNHR^d$, en el que R^d es:

Hidrógeno;

Alquilo(C_1-C_6), sustituido opcionalmente con uno o más halo;

$-(CH_2)_n$ -arilo de 6 a 10 miembros);

- 20 $-C(O)-(CH_2)_n$ -arilo de 6 a 10 miembros) o, en el que el arilo está sustituido opcionalmente con uno o más halo; $-SCF_3$; alquilo(C_1-C_6), sustituido en sí mismo opcionalmente con uno o más halo; o alcoxi (C_1-C_6), sustituido en sí mismo opcionalmente con uno o más halo;

$-C(O)$ -alquilo(C_1-C_8), en el que el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más halo;

$-C(O)-(CH_2)_n$ -cicloalquilo- C_3-C_{10});

- 25 $-C(O)-(CH_2)_n-NR^eR^f$, en el que R^e y R^f son cada uno independientemente:

Hidrógeno;

Alquilo(C_1-C_6), sustituido opcionalmente con uno o más halo;

O

- 30 Arilo de 6 a 10 miembros, sustituido opcionalmente con uno o más de: halo; alquilo(C_1-C_6), sustituido en sí mismo opcionalmente con uno o más halo; o alcoxi (C_1-C_6), sustituido en sí mismo opcionalmente con uno o más halo;

$-C(O)-(CH_2)_n-O$ -alquilo(C_1-C_6); o

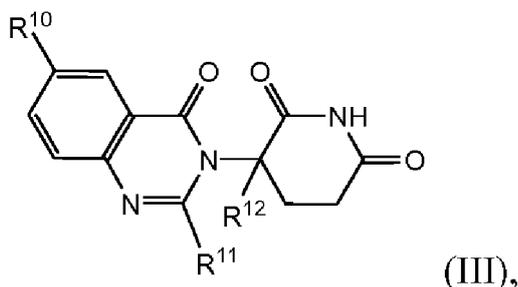
$-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -arilo de 6 a 10 miembros);

R^8 es: hidrógeno; o alquilo(C_1-C_6), sustituido opcionalmente con uno o más halo;

R^9 es hidrógeno; y

- 35 N es 0, 1, ó 2.

En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (III):



Y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y estereoisómeros de éstos, en la que:

R¹⁰ es: halo; -(CH₂)_nOH; o alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo;

5 R¹¹ es: hidrógeno; o alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo;

R¹² es: hidrógeno; o alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo; y

N es 0, 1, ó 2.

En otra realización, R¹⁰ es halo. En otra realización, R¹⁰ es alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo. En otra realización, R¹⁰ es -(CH₂)_nOH o hidroxilo.

10 En otra realización, R¹¹ es hidrógeno. En otra realización, R¹¹ es alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo.

En una realización, R¹² es hidrógeno.

En una realización, n es 0. En otra realización, n es 1. En otra realización, n es 2.

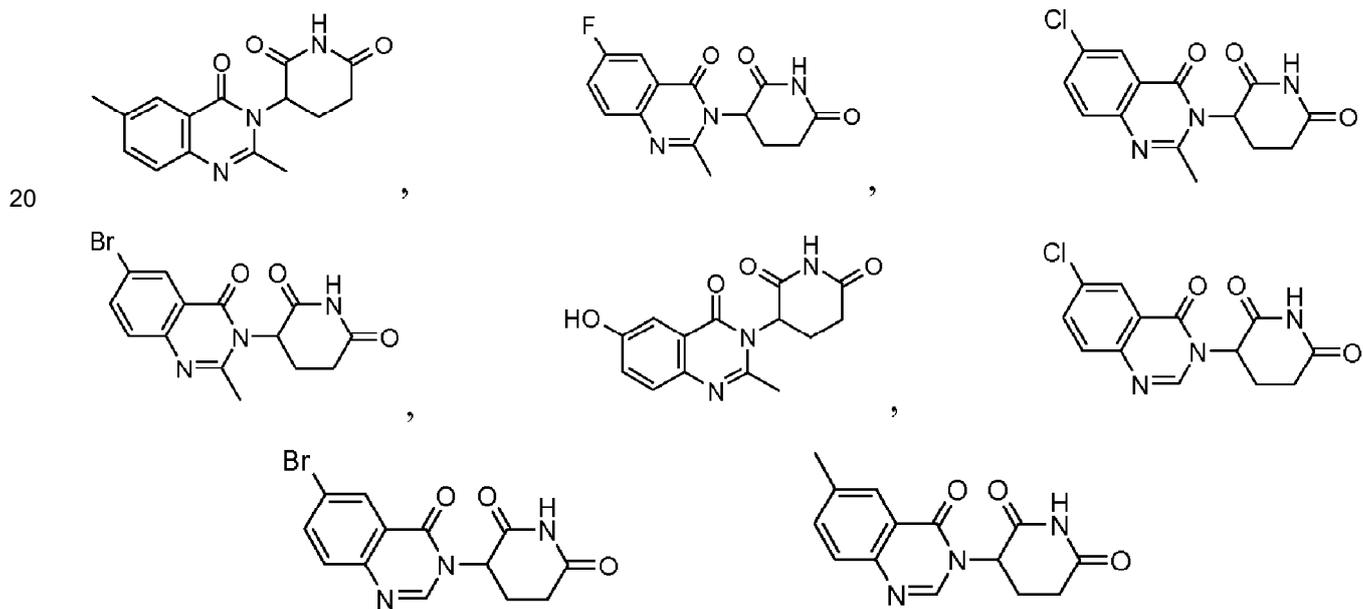
15 Los compuestos proporcionados en la presente memoria engloban cualquiera de las combinaciones de R¹⁰, R¹¹, R¹² y n descritas anteriormente.

En una realización específica, R¹⁰ es halo. En otra realización, R¹⁰ es hidroxilo. En otra realización, R¹⁰ es metilo.

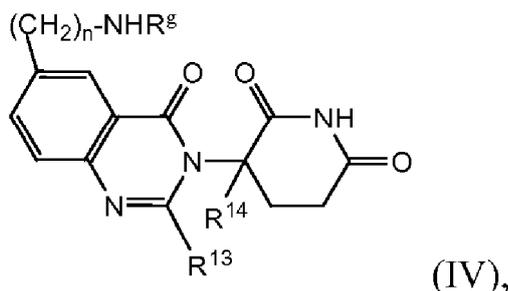
En otra realización específica, R¹¹ es hidrógeno. En otra realización, R¹¹ es metilo.

En otra realización específica, R¹² es hidrógeno.

Los compuestos específicos incluyen, pero no están limitados a:



En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (IV):



Y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y estereoisómeros de éstos, en la que:

R⁹ es:

5 Hidrógeno;

-C(O)-(CH₂)_n-(arilo de 6 a 10 miembros) o -C(O)-(CH₂)_n-(heteroarilo de 6 a 10 miembros), en el que el arilo está sustituido opcionalmente con uno o más de: halo; -SCF₃; alquilo(C₁-C₆), sustituido en sí mismo opcionalmente con uno o más halo; o alcoxi (C₁-C₆), sustituido en sí mismo opcionalmente con uno o más halo;

-C(O)-alquilo(C₁-C₈), en el que el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más halo;

10 -C(O)-(CH₂)_n-(cicloalquilo-C₃-C₁₀);

-C(O)-(CH₂)_n-nr^hrⁱ, en el que R^h y Rⁱ son cada uno independientemente:

Hidrógeno;

Alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo;

15 Arilo de 6 a 10 miembros, sustituido opcionalmente con uno o más de: halo; alquilo(C₁-C₆), sustituido en sí mismo opcionalmente con uno o más halo; o alcoxi (C₁-C₆), sustituido en sí mismo opcionalmente con uno o más halo;

-C(O)-(CH₂)_n-O-alquilo(C₁-C₆); o

-C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(arilo de 6 a 10 miembros);

R¹³ es: hidrógeno; -(CH₂)_n-OH; fenilo; -O-alquilo(C₁-C₆); o alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo;

20 R¹⁴ es: hidrógeno; o y

N es 0, 1, ó 2.

25 En una realización, R⁹ es hidrógeno. En otra realización, R⁹ es -C(O)-(CH₂)_n-(arilo de 6 a 10 miembros) en el que el arilo está sustituido opcionalmente como se ha descrito anteriormente. En otra realización, R⁹ es -C(O)-alquilo(C₁-C₈), en el que el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más halo. En otra realización, R⁹ es -C(O)-(CH₂)_n-(cicloalquilo-C₃-C₁₀). En otra realización, R⁹ es -C(O)-(CH₂)_n-nr^hrⁱ, en el que R^h y Rⁱ son como se han descrito anteriormente. En otra realización R⁹ es -C(O)-(CH₂)_n-O-alquilo(C₁-C₆). En otra realización, R⁹ es -C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(arilo de 6 a 10 miembros).

En una realización, R¹³ es alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo.

En una realización, R¹⁴ es hidrógeno.

30 En una realización, n es 0. En otra realización, n es 1. En otra realización, n es 2.

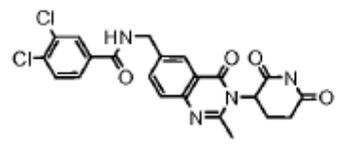
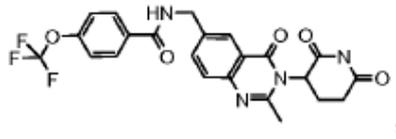
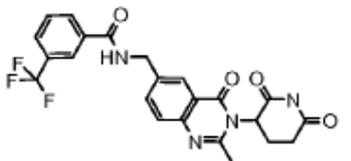
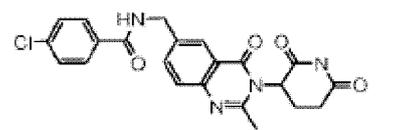
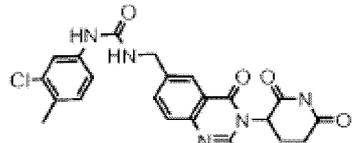
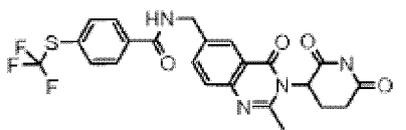
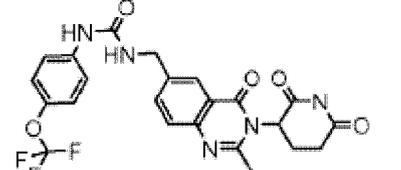
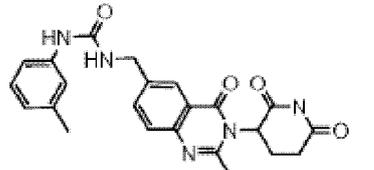
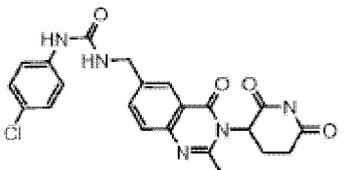
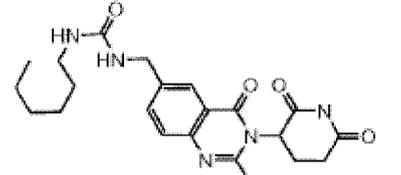
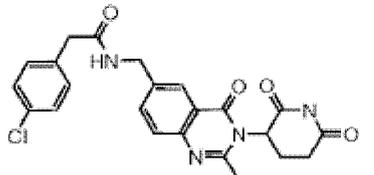
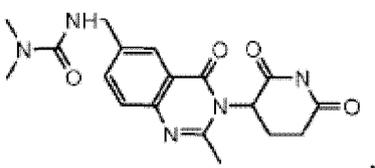
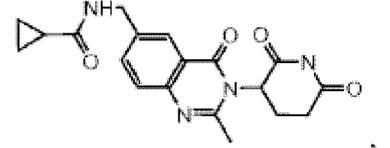
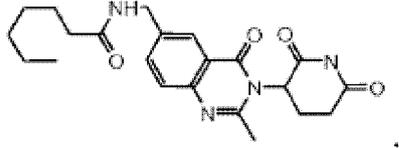
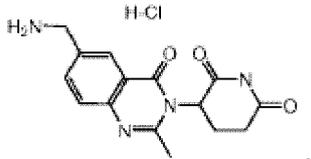
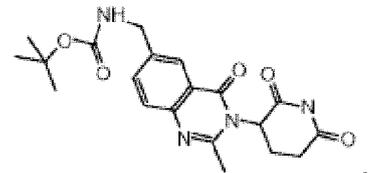
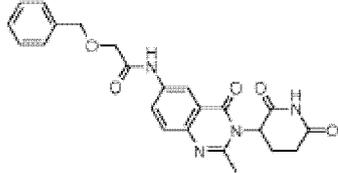
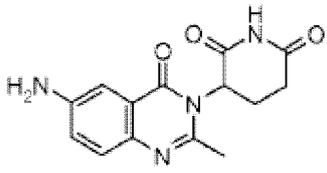
Los compuestos proporcionados en la presente memoria engloban cualquiera de las combinaciones de R⁹, R¹³, R¹⁴ y n descritas anteriormente.

En una realización específica, R⁹ es hidrógeno, y n es 0 ó 1.

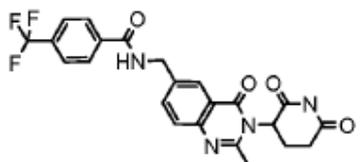
En otra realización específica, R¹³ es metilo. En otra realización, R¹⁴ es hidrógeno.

35

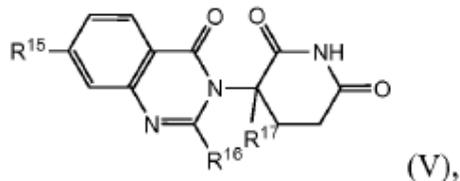
Los compuestos específicos incluyen, pero no están limitados a:



5 o



En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (V):



Y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y estereoisómeros de éstos, en la que:

R¹⁵ es: halo; $-(CH_2)_nOH$; alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo; o

5 $-C(O)-alquilo(C_1-C_8)$, en el que el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más halo;

R¹⁶ es: hidrógeno; o alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo;

R¹⁷ es: hidrógeno; y

N es 0, 1, ó 2.

10 En otra realización, R¹⁵ es halo. En otra realización, R¹⁵ es alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo. En otra realización, R¹⁵ es $-(CH_2)_nOH$ o hidroxilo.

En una realización, R¹⁵ es $-(CH_2)_nNHR^j$. En una realización, en la que R¹⁵ es $-(CH_2)_nNHR^j$, R^j es hidrógeno.

En una realización, R¹⁶ es hidrógeno. En otra realización, R¹⁶ es $-(CH_2)_nOH$ o hidroxilo. En otra realización, R¹⁶ es fenilo. En otra realización, R¹⁶ es $-O-alquilo(C_1-C_6)$, sustituido opcionalmente con uno o más halo. En otra realización, R¹⁶ es alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo.

15 En una realización, R¹⁷ es hidrógeno.

En una realización, n es 0. En otra realización, n es 1. En otra realización, n es 2.

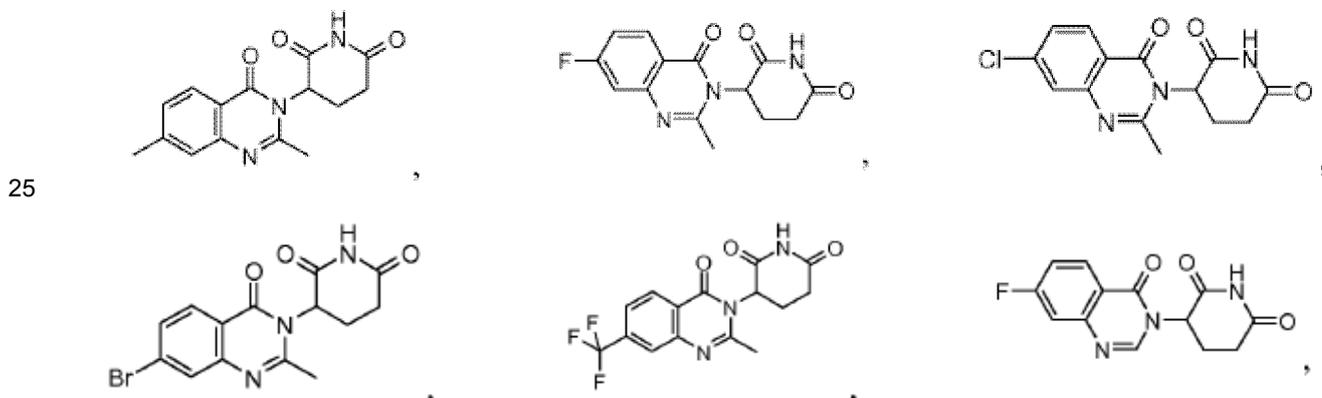
Los compuestos proporcionados en la presente memoria engloban cualquiera de las combinaciones de R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y n descritas anteriormente.

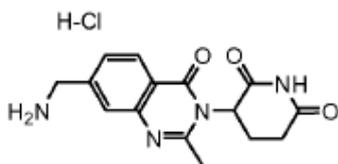
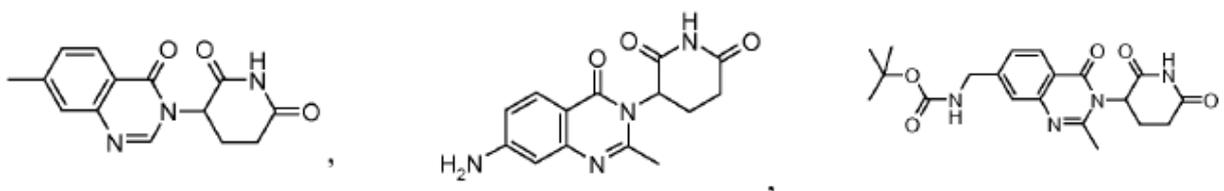
20 En una realización específica, R¹⁵ es metilo. En otra realización, R¹⁵ es halo. En otra realización, R¹⁵ es $-CF_3$. En otra realización, R¹⁵ es $-(CH_2)_nNHR^j$.

En una realización específica, R¹⁵ es $-(CH_2)_nNHR^j$, R^j es hidrógeno, y n es 0 ó 1.

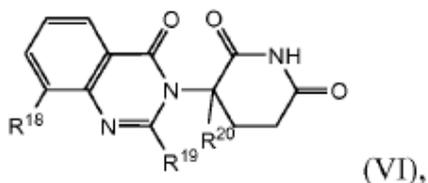
En una realización específica, R¹⁶ es hidrógeno. En otra realización, R¹⁶ es metilo. En otra realización específica, R¹⁷ es hidrógeno.

Los compuestos específicos incluyen, pero no están limitados a:



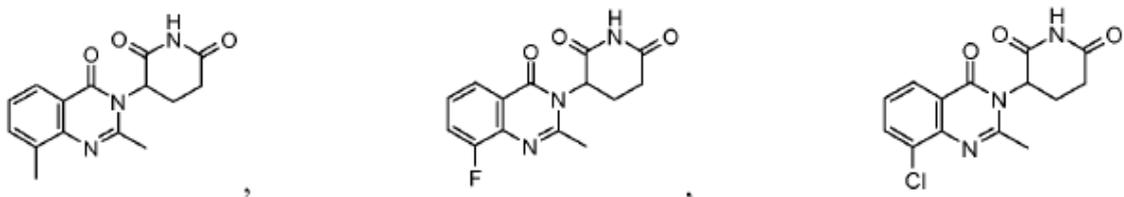


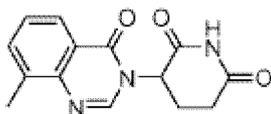
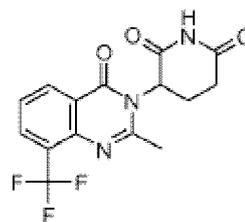
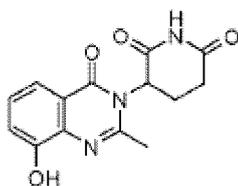
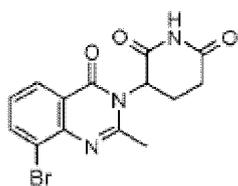
En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula (VI):



Y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y estereoisómeros de éstos, en la que:

- 5 R¹⁸ es: halo; -(CH₂)_nOH; o alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo;
 R¹⁹ es: hidrógeno; o alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo;
 R²⁰ es: hidrógeno; y
 N es 0, 1, ó 2.
- 10 En una realización, R¹⁸ es halo. En otra realización, R¹⁸ es alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo. En otra realización, R¹⁸ es -(CH₂)_nOH o hidroxilo.
- En una realización, R¹⁹ es hidrógeno. En otra realización, R¹⁹ es alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo.
- En una realización, R²⁰ es hidrógeno.
- En una realización, n es 0. En otra realización, n es 1. En otra realización, n es 2.
- 15 Los compuestos proporcionados en la presente memoria engloban cualquiera de las combinaciones de R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y n descritas anteriormente.
- En una realización específica, R¹⁸ es metilo. En otra realización, R¹⁸ es halo. En otra realización, R¹⁸ es hidroxilo. En otra realización, R¹⁸ es -CF₃.
- 20 En una realización específica, R¹⁹ es hidrógeno. En otra realización, R¹⁹ es metilo. En otra realización específica, R²⁰ es hidrógeno.
- Los compuestos específicos incluyen, pero no están limitados a:





5 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos tales como, pero no limitados a, acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, glucónico, glutámico, glucorénico, galacturónico, glicídico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, parmoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico, p-toluenosulfónico y semejantes. En una realización, los ácidos adecuados son clorhídrico, bromhídrico, fosfórico y sulfúrico.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "solvato" significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

15 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse, o reaccionar de otra forma en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no están limitados a, compuestos que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO, o -ONO₂. Los profármacos se pueden preparar típicamente usando métodos muy conocidos, tales como los descritos en *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5a ed. 1995) y *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., Elsevier, Nueva York, 1985).

25 Tal y como se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable", significan un carbamato, carbonato, ureido y fosfato, respectivamente, de un compuesto que bien: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como captación, duración de la acción, o inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no están limitados a, carbamatos que incluyen restos alquilamina inferior, etilendiamina sustituida, aminoácido, hidroxialquilamina, amina heterocíclica y heteroaromática, y poliéter amina.

30 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "estereoisómero" engloba todos los compuestos enantioméricamente/estereoméricamente puros y enantioméricamente/estereoméricamente enriquecidos proporcionados en la presente memoria.

35 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se indique otra cosa, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y carece sustancialmente de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral carecerá sustancialmente del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales carecerá sustancialmente de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de otros estereoisómeros del compuesto.

Tal y como se usan en la presente memoria, y a no ser que se indique otra cosa, el término "estereoméricamente enriquecido" significa una composición que comprende más de aproximadamente 55% en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente 60% en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente 70% en peso, o más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero de un compuesto.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se indique otra cosa, el término "enantioméricamente puro" significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral. De forma similar, el término "enantioméricamente enriquecido" significa una composición estereoméricamente enriquecida de un compuesto que tiene un centro quiral.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se indique otra cosa, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado con cadena lineal o ramificada que tiene un número de átomos de carbono como se especifica en la presente memoria. Los alquilos saturados de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -N-propilo, -N-butilo, -N-pentilo, y -N-hexilo; mientras los alquilos saturados ramificados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -*tert*-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, y semejantes. El término "alquilo" también engloba cicloalquilo.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "cicloalquilo" significa una especie de alquilo que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, sin dobles enlaces alternantes o resonantes entre los átomos de carbono. Puede contener de 1 a 4 anillos. Los ejemplos de cicloalquilos no sustituidos incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y adamantilo. Un cicloalquilo puede estar sustituido con uno más sustituyentes.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "arilo" significa un anillo aromático carbocíclico que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Los átomos del anillo de un grupo arilo carbocíclico son todos átomos de carbono. Las estructuras de anillo arilo incluyen compuestos que tienen una o más estructuras de anillo tales como compuestos mono, bi, o tricíclicos así como restos carbocíclicos fusionados con benzo tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo y semejantes. Específicamente, el grupo arilo es un anillo monocíclico o anillo bicíclico. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, antraceno, fluorenilo, indenilo, azuleno, fenantreno y naftilo.

Debe indicarse que si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre proporcionado a esa estructura, debe asignarse más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o punteadas, debe interpretarse que la estructura o parte de la estructura engloba todos los estereoisómeros de ésta.

4.2 Métodos de tratamiento, prevención y gestión

En la presente memoria, se proporcionan métodos para tratar, prevenir y/o gestionar varias enfermedades o trastornos usando un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato (por ejemplo, hidrato), profármaco, clatrato, o estereoisómero de éste. Sin estar limitado por ninguna teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden controlar la angiogénesis o inhibir la producción de determinadas citoquinas incluyendo, pero no limitado a, TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-18, GM-CSF, y/o IL-6. Sin estar limitado por ninguna teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden estimular la producción de algunas otras citoquinas incluyendo IL-10, y también actúan como señal coestimuladora para la activación de las células T, resultando en la producción incrementada de citoquinas tales como, pero no limitadas a, IL-12 y/o IFN- γ . Además, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden aumentar los efectos de las células NK y la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC). Además, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser inmunomoduladores y/o citotóxicos y, así, pueden ser útiles como agentes quimioterapéuticos. Consecuentemente, sin estar limitado por ninguna teoría particular, algunas o todas de dichas características que presentan los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden hacerlos útiles en el tratamiento, gestión y/o prevención de varias enfermedades o trastornos.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero no están limitados a, cáncer, trastornos asociados con angiogénesis, dolor incluyendo, pero no limitado a, Síndrome de Dolor Regional Complejo ("CRPS"), Degeneración Macular ("MD") y síndromes relacionados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con asbestos, enfermedades parasitarias, trastornos de inmunodeficiencia, aterosclerosis y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (por ejemplo, anemia), trastornos relacionados con tnf α , y otras enfermedades y trastornos distintos.

Tal y como se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En determinadas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la diseminación o empeoramiento de la enfermedad o trastorno que resulta de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con dicha enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, sin o sin otro agente activo adicional, después del inicio de los síntomas de la enfermedad particular.

5 Tal y como se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a la prevención del inicio, recurrencia o diseminación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de ésta. En determinadas realizaciones, los términos se refieren al tratamiento con o administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, con o sin otro compuesto activo adicional, antes del inicio de los síntomas, particularmente a pacientes que presentan riesgo de la enfermedad o trastorno proporcionado en la presente memoria. Los términos engloban la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con historial familiar de una enfermedad en particular son candidatas para regímenes preventivos en determinadas realizaciones. Además, los pacientes que tienen un historial de síntomas recurrentes también son candidatas potenciales para la prevención. A este respecto, el término "prevención" puede usarse indistintamente con el término "tratamiento profiláctico".

15 Tal y como se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "gestionar", "gestionando" y "gestión" se refieren a prevenir o ralentizar la progresión, diseminación o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de ésta. Frecuentemente, los efectos beneficiosos que obtiene un sujeto de un agente profiláctico y/o terapéutico no resultan en una cura de la enfermedad o trastorno. A este respecto, el término "gestionar" engloba el tratamiento de un paciente que ha padecido una enfermedad particular en un intento de prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

20 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de la enfermedad o trastorno. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" puede englobar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad o trastorno, o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

25 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad profilácticamente eficaz" puede englobar una cantidad que mejora la profilaxis global o aumenta la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

30 Los ejemplos de cáncer y afecciones precancerosas incluyen, pero no están limitados a, los descritos en las patentes U.S. nos. 6.281.230 y 5.635.517 de Muller *et al.*, en varias publicaciones de patente U.S. de Zeldis, incluyendo las publicaciones nos. 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre, 2004 (Treatment of Myelodysplastic Syndrome); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero, 2004 (Treatment of Various Types of Cancer); y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo, 2004 (Treatment of Myeloproliferative Diseases). Los ejemplos también incluyen los descritos en WO 2004/103274, publicada el 2 de diciembre, 2004. Todas estas referencias se incorporan en la presente memoria en su totalidad por referencia.

35 Los ejemplos específicos de cáncer incluyen, pero no están limitados a, cánceres de la piel, tal como melanoma; ganglio linfático; mama; cuello uterino; útero; tracto gastrointestinal; pulmón, ovario; próstata; colon; recto; boca; cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículos; riñón; páncreas; hueso; bazo; hígado; vejiga; laringe; conductos nasales; y cánceres relacionados con SIDA. Los compuestos también son útiles para tratar cánceres de la sangre y médula ósea, tal como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfobástica, mielógena, linfocítica y mielocítica. Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden usarse para tratar, prevenir o gestionar tumores primarios o metastásicos.

45 Otros cánceres específicos incluyen, pero no están limitados a, malignidad avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, multiformas de glioblastoma, glioblastoma, glioma de tronco cerebral, tumor cerebral maligno con mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal Dukes C& D, carcinoma colorrectal no reseccionable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda cariotipo, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma de células B grande difuso, linfoma folicular de grado bajo, melanoma metastásico (melanoma localizado, incluyendo, pero no limitado a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de efusión pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, escleroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiocarcinoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de tejido blando de alto riesgo reseccionado, carcinoma hepatocelular no reseccionable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer de las trompas de falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico dependiente de andrógenos de estadio IV, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma tiroideo papilar, carcinoma tiroideo folicular, carcinoma tiroideo medular, y leiomioma. En una realización

específica, el cáncer es metastásico. En otra realización, el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o radiación.

5 En una realización, en la presente memoria se proporcionan métodos para tratar, prevenir o gestionar varias formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluyendo leucemias que son recaídas, refractarias o resistentes, como se describe en la publicación U.S. no. 2006/0030594, publicada el 9 de febrero, 2006, que se incorpora en su totalidad por referencia.

10 El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos formadores de la sangre. La leucemia incluye, pero no está limitada a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recaída, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "recaída" se refiere a una situación en la que los pacientes que han tenido una remisión de leucemia después de terapia tienen una vuelta de células leucémicas en la médula y una disminución en las células sanguíneas normales. El término "refractaria o resistente" se refiere a una circunstancia en las que los pacientes, incluso después de tratamiento intensivo, tienen células leucémicas residuales en su médula.

15 En otra realización, en la presente memoria se proporcionan métodos para tratar, prevenir o gestionar varios tipos de linfomas, incluyendo linfoma no de Hodgkin (NHL). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasmas que surgen en los sistemas reticuloendotelial y linfático. "NHL" se refiere a la proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmune, incluyendo ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Los ejemplos de NHL incluyen, pero no están limitados a, linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (ILL), linfoma linfocítico difuso poco diferenciado (PDL), linfoma centrocítico, linfoma difuso de células pequeñas hendidas (DSCCL), linfoma folicular, y cualquier tipo de linfomas de células del manto que pueden observarse en el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de la zona del manto).

25 Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada, incluyen, pero no están limitados a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares retinianas, y rubeosis (neovascularización del ángulo). Los ejemplos específicos de las enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada, incluyen, pero no están limitados a, artritis, endometriosis, enfermedad de Crohn, fallo cardíaco, fallo cardíaco avanzado, insuficiencia renal, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación retroviral, desgaste, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por asbestos, trastorno veterinario, hipercalcemia asociada con malignidad, ictus, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria, y síndrome de delección de 5q.

30 Los ejemplos de dolor incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación de patente U.S. no. 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre, 2005, que se incorpora en la presente memoria por referencia. Los tipos específicos de dolor incluyen, pero no están limitados a, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mixto de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza y post-operatorio.

Los ejemplos de dolor nociceptivo incluyen, pero no están limitados a, dolor asociado con quemaduras químicas o térmicas, cortes en la piel, contusiones en la piel, osteoartritis, artritis reumatoide, tendinitis, y dolor miofascial.

40 Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no están limitados a, CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido simpático, causalgia, atrofia Sudeck de hueso, algoneurodistrofia, síndrome de hombro mano, distrofia post-traumática, neuralgia del trigémino, neuralgia post herpética, dolor relacionado con cáncer, dolor de la extremidad fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por lesión en la médula espinal, dolor post-ictus central, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor post-ictus, neuropatía luética, y otras afecciones neuropáticas dolorosas tales como las inducidas por fármacos tales como vincristina y velcade.

50 Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "síndrome de dolor regional complejo", "CRPS" y "CRPS y síndrome relacionados" significan un trastorno con dolor crónico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor, ya sea espontáneo o provocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que habitualmente no es doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que habitualmente sólo es medianamente doloroso); dolor que es desproporcionado frente al evento que lo incita (por ejemplo, años de dolor severo después de un esguince de tobillo); dolor regional que no está limitado a la distribución de un único nervio periférico; y desregulación autónoma (por ejemplo, edema, alteración en el flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociado con cambios tróficos en la piel (anormalidades en el crecimiento del pelo y las uñas y ulceración cutánea).

55 Los ejemplos de MD y síndromes relacionados incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación de patente U.S. no. 2004/0091455, publicada el 13 de mayo, 2004, que se incorpora en la presente memoria por referencia. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, MD atrófica (seca), MD exudativa (húmeda), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización coroïdal (CNVM), desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (PED), y atrofia del epitelio pigmentario retiniano (RPE).

Los ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación U.S. no. 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre, 2005, que se incorpora en la presente memoria por referencia. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por el crecimiento exagerado de la epidermis, acné, y arrugas.

5 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "queratosis" se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de crecimientos exagerados circunscritos de la capa córnea, incluyendo, pero no limitados a, queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratoderma palmoplantar (PPK, queratosis palmar y plantar), queratosis pilaris, y queratosis de estuco. El término "queratosis actínica" también se refiere a queratosis senil, queratosis senilis, verrugas senilis, plana senilis, queratosis solar, queratoderma o queratoma. El término "queratosis seborreica" también se refiere a verruga seborreica, verruga senil, o papiloma de células basales. La queratosis se caracteriza por uno o más de los síntomas siguientes: aspecto áspero, escamoso, pápulas eritematosas, placas, espículas o nódulos en superficies expuestas (por ejemplo, cara, manos, orejas, cuello, piernas y tórax), excrecencias de queratina referidas como cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, léntigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión célula-célula anormal, infiltrados inflamatorios densos y prevalencia pequeña de carcinomas de células escamosas.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por el crecimiento exagerado de la epidermis incluyen, pero no están limitados a, cualquier afección, enfermedad o trastorno marcado por la presencia de crecimiento exagerado de la epidermis incluyendo, pero no están limitados a, infecciones asociadas con el virus del papiloma, queratosis por arsénico, signo de Leser-Trélat, disqueratoma verrugoso (VD), tricotosis espinulosa (TS), eritroqueratodermia variable (EKV), ictiosis fetal (ictiosis en arlequín), almohadilla de los nudillos, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, psoriasis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis confluyente y reticulada (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa negra (DPN), síndrome de nevus epidérmico (ENS), ictiosis vulgar, molusco contagioso, prúrigo nodular, y acantosis nigricans (AN).

Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación U.S. no. 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre, 2005, que se incorpora en la presente memoria por referencia. Los ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Los ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no están limitados a: hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión pulmonar arterial (PAH); hipertensión de la arteria pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar funcional clases I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o secundaria a, disfunción ventricular izquierda, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictora, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad pulmonar venooclusiva, enfermedad de colágeno vascular, enfermedad cardíaca congénita, infección por virus VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión pulmonar venosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración alterada en el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolar-capilar, enfermedad de células estrelladas, otro trastorno de la coagulación, tromboembolismo crónico, enfermedad del tejido conectivo, lupus incluyendo lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomas pulmonar capilar.

Los ejemplos de trastornos relacionados con el asbestos incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación U.S. no. 2005/0100529, publicada el 12 de mayo, 2005, que se incorpora en la presente memoria por referencia. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, mesotelioma, asbestosis, efusión pleural maligna, efusión exudativa benigna, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redondeada, masas fibróticas, y cáncer de pulmón.

Los ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero no están limitadas a, las descritos en la publicación U.S. no. 2006/0154880, publicada el 13 de julio, 2006, que se incorpora en la presente memoria por referencia. Las enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares humanos tales como, pero no limitados a, *P. Falciparum*, *P. Ovale*, *P. Vivax*, *P. Malariae*, *L. Donovan*, *L. Infantum*, *L. Aethiopicum*, *L. Major*, *L. Tropica*, *L. Mexicana*, *L. Braziliensis*, *T. Gondii*, *B. Microti*, *B. Divergens*, *B. Coli*, *C. Parvum*, *C. Cayetanensis*, *E. Histolytica*, *I. Belli*, *S. Mansonii*, *S. Haematobium*, *Trypanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.*, y *O. Volvulus*. También están englobadas otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no humanos tales como, pero no limitados a, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia Gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria ssp.*, *Hammondia ssp.*, y *Theileria ssp.* Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, ancilostomiasis, estronglioidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocerciasis, filariasis, esquistosomiasis, y dermatitis causada por esquistosomas animales.

Los ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación U.S. no. 2006/0188475, publicada el 24 de agosto, 2006. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, deficiencia de adenosina desaminasa, deficiencia de anticuerpos con Ig normales o elevadas, ataxia-telangiectasia, síndrome de linfocitos desnudos, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-igm, 5 delecciones de cadena pesada de Ig, deficiencia de iga, inmunodeficiencia con timoma, disgénesis reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia de subclase de igg selectiva, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada a X, inmunodeficiencia combinada severa ligada a X.

Otras enfermedades o trastornos incluyen, pero no están limitados a, enfermedades virales, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, VIH, hepatitis, síndrome de distrés 10 respiratorio del adulto, enfermedades de resorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión por reperfusión post isquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto frente a huésped, rechazo de injerto, enfermedad auto-inmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, daño 15 por radiación, cáncer, asma, o lesión alveolar hiperóxica.

Los ejemplos de aterosclerosis y afecciones relacionadas incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación U.S. no. 2002/0054899, publicada el 9 de mayo, 2002, que se incorpora en la presente memoria por referencia. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, todas las formas de afecciones que implican aterosclerosis, incluyendo restenosis después de intervención vascular tal como angioplastia, stenting, 20 atrectomía e injerto. En la presente memoria se contemplan todas las formas de intervención vascular, incluyendo enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tales como, pero no limitadas a, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (PCI), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), angioplastia transluminal percutánea carótida (PTA), injerto de by-pass coronario, angioplastia con implante de stent, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias ilíaca, femoral o popliteal, e intervención quirúrgica usando injertos artificiales 25 impregnados. La tabla siguiente proporciona un listado de las arterias sistémicas principales que pueden necesitar tratamiento, todas las cuales se contemplan en la presente memoria:

Arteria	Áreas Corporales Suministradas
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Brazo
Braquiocefálica	Cabeza, cuello y brazo
Celíaca	Se divide en arterias gástrica izquierda, esplénica y hepática
Carótida común	Cuello
Ilíaca común	Se divide en arterias ilíacas externa e interna
Coronaria	Corazón
Femoral profunda	Muslo
Digital	Dedos
Dorsalis pedis	Pie
Carótida externa	Cuello y regiones de la cabeza externas
Ilíaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástrica	Estómago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colon descendente, recto y pared pélvica
Carótida interna	Cuello y regiones de la cabeza internas
Ilíaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, músculos de los glúteos, útero y vagina

Arteria	Áreas Corporales Suministradas
Gástrica izquierda	Esófago y estómago
Sacral media	Sacro
Ovario	Ovarios
Arco palmar	Mano
Peronea	Pantorrilla
Popliteal	Rodilla
Tibial posterior	Pantorrilla
Pulmonar	Pulmones
Radial	Antebrazo
Renal	Riñón
Esplénica	Estómago, páncreas y bazo
Subclavia	Hombro
Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colon ascendente y transversal
Testicular	Testículos
Ulnar	Antebrazo

5 Los ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la publicación U.S. no. 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio, 2005, que se incorpora en la presente memoria por referencia. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, hemoglobinopatía, anemia de células estrelladas, y cualesquiera otros trastornos relacionados con la diferenciación de células CD34+.

10 Los ejemplos de trastornos relacionados con tnfa incluyen, pero no están limitados a, los descritos en WO 98/03502 y WO 98/54170, ambas de las cuales se incorporan en la presente memoria en su totalidad por referencia. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a: endotoxemia o síndrome del choque tóxico; caquexia; síndrome de distrés respiratorio del adulto; enfermedades de resorción ósea como artritis; hipercalcemia; reacción de injerto frente a huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por reperfusión; infarto de miocardio; ictus; choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por VIH y SIDA; otros trastornos tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica y otras afecciones artríticas, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, enfermedad de injerto frente a huésped, desgaste, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, VIH, SIDA, e infecciones oportunistas en SIDA; trastornos tales como choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión por reperfusión post isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, fallo cardiaco congestivo, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, afecciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmune, daños por radiación, y lesión alveolar hiperóxica; infecciones virales, tales como las causadas por los virus del herpes; conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.

25 En otras realizaciones, también se engloba el uso de los compuestos proporcionados en la presente memoria en varias aplicaciones inmunológicas, en particular, como adyuvantes de vacunas, particularmente adyuvantes de vacunas anticáncer, como se describe en la Publicación U.S. No. 2007/0048327, publicada el 1 de marzo, 2007, que se incorpora en la presente memoria en su totalidad por referencia. Estas realizaciones también se refieren a los usos de los compuestos proporcionados en la presente memoria con vacunas para tratar o prevenir el cáncer o enfermedades infecciosas, y otros usos distintos de compuestos inmunomoduladores tales como la reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.

30 Las dosis de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, estereoisómero o profármaco de éste, varían dependiendo de factores tales como: indicación específica que se va a tratar, prevenir, o gestionar; edad y condición de un paciente; y cantidad de segundo agente activo usada, si se usa. Generalmente, un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, estereoisómero o profármaco de éste, puede usarse en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg al día, y puede ajustarse de una forma convencional (por

ejemplo, la misma cantidad administrada cada día del periodo de tratamiento, prevención o gestión), en ciclos (por ejemplo, una semana sí, una semana no), o en una cantidad que se incrementa o disminuye durante el curso del tratamiento, prevención o gestión. En otras realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 1mg a aproximadamente 20 mg.

4.3 Segundos agentes activos

Un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco clatrato o estereoisómero de éste, puede combinarse con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria. Determinadas combinaciones pueden funcionar sinérgicamente en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y afecciones y síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. Un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, estereoisómero o profármaco de éste, también puede funcionar para aliviar efectos adversos asociados con determinados segundos agentes activos, y viceversa.

Puede usarse uno o más segundos ingredientes o agentes activos en los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (por ejemplo, proteínas) o moléculas pequeñas (por ejemplo, moléculas sintéticas inorgánicas, organometálicas u orgánicas).

Los ejemplos de agentes activos que son moléculas grandes incluyen, pero no están limitados a, factores de crecimiento hematopoyéticos, citoquinas, y anticuerpos monoclonales y policlonales. Los ejemplos específicos de los agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tales como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de histona desacetilasa (tales como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de la proteína de choque térmico 90 (tales como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores de la quinasa del receptor del factor de crecimiento semejante a insulina 1; inhibidores de la quinasa del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (tales como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulina; inhibidores de la ácido lisofosfatídico aciltransferasa; inhibidores de la quinasa ikb; inhibidores de p38mapk; inhibidores de EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos VEGFR (tales como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores de VEGFR (tales como, por ejemplo, inhibidores específicos de quinasa flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de PI3K (tales como, por ejemplo, wortmanina); inhibidores de C-Met (tales como, por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (tales como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-tnfo. Los ejemplos de agentes activos que son moléculas pequeñas incluyen, pero no están limitados a, agentes anticancerosos y antibióticos (por ejemplo, claritromicina).

Los segundos compuestos activos específicos que pueden combinarse con compuestos proporcionados en la presente memoria varían dependiendo de la indicación específica que se va a tratar, prevenir o gestionar.

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o gestión del cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero no están limitados a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; hidrocloreto de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidrocloreto de bisantreno; dimeclato de bisnata; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidrocloreto de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; cloramucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; hidrocloreto de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; hidrocloreto de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidrocloreto de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; hidrocloreto de epirubicina; erbulozol; hidrocloreto de esorubicina; estramustina; fosfato de estramustina sodio; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; hidrocloreto de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sodio; gemcitabina; hidrocloreto de gemcitabina; hidroxiurea; hidrocloreto de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; iroplatino; irinotecán; hidrocloreto de irinotecán; acetato de lanreótido; letrozol; acetato de leuprolida; hidrocloreto de liarozol; lometrexol sodio; lomustina; hidrocloreto de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidrocloreto de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sodio; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidrocloreto de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamincina; ormaplatino; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomincina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; pipsulfano; hidrocloreto de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sodio; porfiromicina; prednimustina; hidrocloreto de procarbazona; puomicina; hidrocloreto de puomicina; pirazofurina; riboprina; safingol; hidrocloreto de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparomicina; hidrocloreto de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina;

tecogalan sodio; taxotere; tegafur; hidrocloreuro de teloxantrona; temoporquina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiampirina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidrocloreuro de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeótido; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; e hidrocloreuro de zorubicina.

Otros segundos agentes activos incluyen, pero no están limitados a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelido; anastrozol; andrografolido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogenética anti-dorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores génicos de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivado de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoporina; derivados beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bfgf; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilpermina; bisnafido; bistrateno A; bizelesina; bretlato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; carest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinaxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; deslorelinea; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquna; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxilfluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerido; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; hidrocloreuro de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexamitilen bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimuladores; inhibidor del receptor del factor de crecimiento semejante a insulina 1; agonistas de interferón; interferones; interleuquinas; yobengano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinólido; cahalalido F; triacetato de lamelarina-N; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolido+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; lutetio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostima; mitoguanina; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; lípido monofosforil A+pared celular de micobacteria sk; mopidamol; agente anticanceroso mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nítróido; nitrulina; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreótido; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrona; ondansetrona; oracina; inductor de citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sodio; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilítico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; hidrocloreuro de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfimer sodio; porfirocicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado hemoglobina piridoxilada polioxi-etileno; antagonistas de raf; raltitrexid; ramosetron; inhibidores de la proteína transferasa ras farnesilo; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; sarcnu; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos con sentido; inhibidores de la transducción de la señal; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatostatina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiestatina 1; escualamina; estipiamicina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; tamoxifeno metiodido; taumustina; tazaroteno; tecogalan sodio;

tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimuladora del tiroides; estaño etil etiopurpurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turostérico; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento urogenital derivado de seno; antagonistas de receptor de uroquinasa; vaporeótido; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalámero.

Los segundos agentes activos específicos incluyen, pero no están limitados a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de apoptosis en células de mieloma múltiple (tal como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato de estramustina sodio (Emcyt®), sulindac, y etopósido.

En otra realización, los ejemplos de segundos agentes específicos según las indicaciones para tratar, prevenir o gestionar pueden encontrarse en las referencias siguientes, todas las cuales se incorporan en la presente memoria en su totalidad: patentes U.S. nos. 6.281.230 y 5.635.517; y publicaciones U.S. nos. 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0188475, 2006/0122228, y 2005/0143344.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión del dolor incluyen, pero no están limitados a, terapéuticos convencionales usados para tratar o prevenir el dolor tales como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensores, ansiolíticos, bloqueadores del canal de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opiáceos, anti-inflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas del receptor alfa-adrenérgico, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, quetamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA, y otros terapéuticos encontrados, por ejemplo en el *Physician's Desk Reference* 2003. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, acetato de ácido salicílico (Aspirina®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, quetamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvin, pentonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolac (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapres®), bretilio, quetanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofeno, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), naproxeno, nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropiona (Wellbutrin®), mexiletino, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, vioxx, ziconotida, quetamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofen, tizanidina y fenoxibenzamina.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de la degeneración macular y síntomas relacionados incluyen, pero no están limitados a, un esteroide, un sensibilizador de la luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto anti-inflamatorio o un compuesto antiangiogénesis, o una combinación de éstos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhufab, interferón-2α, pentoxifilina, estañoetiopurpurina, motexafina, lucentis, lutetium, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16, 17-1-metiletilidibis(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (véase la Patente U.S. No. 6.225.348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patentes U.S. Nos. 6.218.369 y 6.015.803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biocanina A, formononetina (Patente U.S. No. 6.001.368), triamcinolona acetona, dexametasona (Patente U.S. No. 5.770.589), talidomida, glutatión (Patente U.S. No. 5.632.984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bfgf), factor de crecimiento transformante b (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals). LY333531 (Eli Lilly), Miravant, e implante RETISERT (Bausch & Lomb). Todas las referencias citadas en la presente memoria se incorporan en su totalidad por referencia.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de enfermedades de la piel incluyen, pero no están limitados a, queratolíticos, retinoides, α-hidroxi ácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, esteroides, y agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amonio, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticoesteroide, ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno de placenta humana, colágeno de placenta animal, Dermalogen, alloderm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast, e Isolagen.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no están limitados a, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardíacos, bloqueadores del canal de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes que disminuyen los lípidos, inhibidores de tromboxano, y otros terapéuticos que se sabe reducen la presión arterial pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glicósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal como prostaciclina (por ejemplo, prostaglandina 12 (PG12), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinil (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentan (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostinil (Remodulin®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartan (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost, y sildenafil (Viagra®).

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de trastornos relacionados con el asbestos incluyen, pero no están limitados a, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, taxotere, irinotecán, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de enfermedades parasitarias incluyen, pero no están limitados a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloquina, proguanil, atovacuona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, amfotericina B, compuestos antimónicos pentavalentes (por ejemplo, estiboglucuronato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotes muertos y BCG, leucovorina, corticoesteroides, sulfonamida, espiramicina, igg (serología), trimetoprim, y sulfametoxazol.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de trastornos inmunodeficientes incluyen, pero no están limitados a: antibióticos (terapéutico o profiláctico) tales como, pero no limitado a, ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, kanamicina, y eritromicina; antivirales tales como, pero no limitado a, amantadina, rimantadina, aciclovir, y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos que aumentan la inmunología, tales como, pero no limitado a, levamisol e isoprinosina; biológicos tales como, pero no limitado a, gammaglobulina, factor de transferencia, interleuquinas, e interferones; hormonas tales como, pero no limitado a, tímica; y otros agentes inmunológicos tales como, pero no limitado a, estimuladores de células B (por ejemplo, BAFF/blys), citoquinas (por ejemplo, IL-2, IL-4, e IL-5), factores de crecimiento (por ejemplo, TGF- α), anticuerpos (por ejemplo, anti-CD40 e igm), oligonucleótidos que contienen restos cpg no metilados, y vacunas (por ejemplo, vacunas virales y de péptido tumoral).

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no están limitados a: interleuquinas, tales como IL-2 (incluyendo IL-II recombinante ("ril2") e IL-2 de viruela de canario), IL-10, IL-12, e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-I a, e interferón gamma-I b; y G-CSF; hidroxurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nítrico; hidroxí urea; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; véase la Patente de los Estados Unidos No. 5.800.819); antagonistas del canal Gardos tales como clotrimazol y derivados de triaril metano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto sanguíneo tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

La administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, estereoisómero o profármaco de éste, y los segundos agentes activos a un paciente puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente por la misma o diferentes rutas de administración. La idoneidad de una ruta particular de administración empleada para un agente activo particular dependerá del agente activo en sí mismo (por ejemplo, si puede administrarse oralmente sin descomponerse antes de entrar en la corriente sanguínea) y la enfermedad que se está tratando. Una de las administraciones para los compuestos proporcionados en la presente memoria es oral. Las rutas de administración para los segundos agentes o ingredientes activos son conocidas para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Physicians' Desk Reference* (60ª ed., 2006).

En una realización, el segundo agente activo se administra intravenosamente o subcutáneamente y una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, el tipo de enfermedad que se está tratando o gestionando, la gravedad y estadio de la enfermedad, y la(s) cantidad(es) de compuestos proporcionados en la presente memoria y cualesquiera agentes activos adicionales opcionales administrados simultáneamente al paciente.

Como se discute en otro lugar de la presente memoria, también se engloba un método para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o no deseados asociados con la terapia convencional incluyendo, pero no limitado a, cirugía, quimioterapia, terapia con radiación, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos proporcionados en la presente memoria y otros ingredientes activos pueden administrarse a un paciente antes de, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado con la terapia convencional.

4.4 Terapia cíclica

En determinadas realizaciones, los agentes profilácticos o terapéuticos proporcionados en la presente memoria se administran cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un periodo de tiempo, seguido de un descanso (es decir, interrupción de la administración) durante un periodo de tiempo, y repetición de esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

Consecuentemente, en una realización, un compuesto proporcionado en la presente memoria se administra diariamente en una dosis única o dosis divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un periodo de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. La terapia cíclica permite además incrementar la frecuencia, número, y longitud de los ciclos de dosificación. Así, otra realización engloba la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria durante más ciclos que los típicos cuando se administra solo. En otra realización más, un compuesto proporcionado en la presente memoria se administra durante un número mayor de ciclos de los que causarían típicamente toxicidad limitante de la dosis en un paciente al que no se está administrando tampoco un segundo ingrediente activo.

En una realización, un compuesto proporcionado en la presente memoria se administra diariamente y continuamente durante tres o cuatro semanas a una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg al día, seguido de un descanso de una o dos semanas. En otras realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, seguido de un descanso.

En una realización, un compuesto proporcionado en la presente memoria y un segundo ingrediente activo se administran oralmente, ocurriendo la administración del compuesto proporcionado en la presente memoria 30 a 60 minutos antes del segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En otra realización, la combinación de un compuesto proporcionado en la presente memoria y un segundo ingrediente activo se administra por infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos cada ciclo.

Típicamente, el número de ciclos durante los cuales se administra el tratamiento de combinación a un paciente será de aproximadamente uno a aproximadamente 24 ciclos, de aproximadamente dos a aproximadamente 16 ciclos, o de aproximadamente cuatro a aproximadamente tres ciclos.

4.5 Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

Las composiciones farmacéuticas pueden usarse en la preparación de formas de dosificación individuales unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, clatrato, o profármaco de éste. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender además uno o más excipientes.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. Los ejemplos de segundos, o adicionales, ingredientes activos opcionales se describen en la Sección 4.3 anterior.

Las formas de dosificación unitarias proporcionadas en la presente memoria son adecuadas para administración oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular, o intraarterial), tópica (por ejemplo, gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no están limitadas a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina blanda elástica; sellos; tabletas; pastillas; dispersiones, supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), disoluciones, y elixires; formas de dosificación líquidas para administración parenteral a un paciente; gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de formas de dosificación variará típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos de lo que comprende una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los ingredientes activos de lo que comprende una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Éstas y otras formas en las que variarán de una a otra las formas de dosificación específicas que se usan serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

En una realización, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son muy conocidos para los expertos en la técnica de la farmacia, y los ejemplos no limitativos de excipientes adecuados se proporcionan en la presente memoria. Si un excipiente particular es adecuado para incorporarse en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores muy conocidos en la técnica incluyendo, pero no limitado a, la vía en la que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para uso en formas de dosificación parenterales. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede acelerarse por algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen a agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a dicha descomposición acelerada. Consecuentemente, se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca, si existe, lactosa otros mono o disacáridos. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "sin lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si existe, es insuficiente para incrementar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo.

Las composiciones sin lactosa pueden comprender excipientes que son muy conocidos en la técnica y se listan, por ejemplo, en la *Farmacopea U.S.* (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones sin lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/relleno, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. En una realización, las formas de dosificación sin lactosa comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pre-gelatinizado, y estearato de magnesio.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, en la técnica farmacéutica se acepta ampliamente la adición de agua (por ejemplo, 5%) como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar las características tales como vida a temperatura ambiente o la estabilidad de las formulaciones con el tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, p. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Así, el efecto del agua en una formulación puede tener una gran significancia ya que la hidratación y/o humedad aparecen frecuentemente durante la fabricación, manejo, envasado, almacenamiento, transporte y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras pueden prepararse usando ingredientes anhidros o con baja hidratación y condiciones con baja hidratación o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con hidratación y/o humedad durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con esto, las composiciones anhidras, en una realización, se envasan usando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua de manera que pueden incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envasado adecuado incluyen, pero no están limitados a, papeles metalizados sellados herméticamente, contenedores de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases blíster y envases con tiras.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá el ingrediente activo. Dichos compuestos, que se refieren en la presente memoria como "estabilizadores", incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de ph, o tampones de sal.

Como las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden ser diferentes dependiendo de factores tales como, pero no limitado a, la ruta por la que se va a administrar a pacientes. En una realización, las formas de dosificación comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 500 mg. En otras realizaciones, las formas de dosificación comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria en una cantidad de aproximadamente 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, ó 500 mg.

En otras realizaciones, las formas de dosificación comprenden el segundo ingrediente activo en una cantidad de 1 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. Por supuesto, la cantidad específica del segundo ingrediente activo dependerá del agente específico usado, las enfermedades o trastornos que se están tratando o gestionando, y la(s) cantidad(es) de un compuesto proporcionado en la presente memoria, y cualesquiera agentes activos adicionales opcionales administrados simultáneamente al paciente.

4.5.1 Formas de dosificación oral

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración oral pueden proporcionarse como formas de dosificación discretas, tales como, pero no limitadas a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas, y líquidos (por ejemplo, jarabes con sabor). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden prepararse por métodos de farmacia muy conocidos para los expertos en la técnica. Véase, generalmente, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente memoria se preparan combinando los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente según técnicas de preparación de formulaciones farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden tener varias formas dependiendo de la forma de la preparación deseada para administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para uso en formas de dosificación líquida oral o de aerosol incluyen, pero no están limitados a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para uso en formas de dosificación orales sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas, y comprimidos oblongos) incluyen, pero no están limitados a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes disgregantes.

En una realización, las formas de dosificación oral son comprimidos o cápsulas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. En otra realización, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas estándar. Dichas formas de dosificación pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mezclando uniformemente e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y dando forma al producto en la presentación deseada si es necesario.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo. Los comprimidos comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un excipiente. Los comprimidos moldeados pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas de dosificación oral proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, aglutinantes, rellenos, disgregantes, y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no están limitados a, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como arábica, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma de guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa calcio, carboximetil celulosa sodio), polivinil pirrolidona, metil celulosa, almidón pre-gelatinizado, hidroxipropil metil celulosa, (por ejemplo, Nos. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de éstas.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no están limitadas a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponible en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de éstos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sodio vendido como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o con baja hidratación adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Almidón 1500 LM.

Los ejemplos de rellenos adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, y mezclas de éstos. El aglutinante o relleno en composiciones farmacéuticas, en una realización, está presente en de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Pueden usarse disgregantes en las composiciones para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse en el almacenamiento, mientras aquellos que contienen demasiado poco pueden no disgregarse a una velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. Así, puede usarse una cantidad suficiente de disgregante que no sea demasiado alta ni demasiado baja para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos para formar formas de dosificación orales. La cantidad de disgregante usada varía tomando como base el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por los expertos en la técnica. En una realización, las composiciones farmacéuticas

comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no están limitados a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina potasio, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pre-gelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de éstos.

Los lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no están limitados a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilén glicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y mezclas de éstos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL200, fabricado por W.R. Grace Co. De Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. De Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. De Boston, MA), y mezclas de éstos. Si se usan, los lubricantes pueden usarse en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

En una realización, una forma de dosificación sólida oral comprende un compuesto proporcionado en la presente memoria, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice coloidal anhidra, y gelatina.

4.5.2 Formas de dosificación de liberación controlada

Los ingredientes activos proporcionados en la presente memoria pueden administrarse por medios de liberación controlada o por dispositivos de liberación que son muy conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, los descritos en las Patentes U.S. Nos.: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, y 5.733.566, cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria por referencia. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de éstos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variadas. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas para los expertos en la técnica, incluyendo las descritas en la presente memoria, pueden seleccionarse fácilmente para uso con los agentes activos proporcionados en la presente memoria. En una realización, se proporcionan formas de dosificación unitarias adecuadas para administración oral tales como, pero no limitadas a, comprimidos, cápsulas, perlas de gel, y comprimidos oblongos que se adaptan para liberación controlada.

En una realización, los productos farmacéuticos de liberación controlada mejoran la terapia del fármaco sobre la conseguida por sus equivalentes no controlados. En otra realización, el uso de una preparación de liberación controlada en el tratamiento médico se caracteriza por emplearse un mínimo de sustancia de fármaco para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad extendida del fármaco, frecuencia de dosificación reducida, y cumplimiento incrementado del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para influir en el momento del inicio de la acción u otras características, tales como niveles sanguíneos del fármaco, y pueden influir así en la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

En otra realización, las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y gradualmente y continuamente libera otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo extendido. En una realización, con el fin de mantener un nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco puede liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se está metabolizando y secretando del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse por varias condiciones incluyendo, pero no limitado a, ph, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

4.5.3 Formas de dosificación parenteral

Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse a pacientes por varias rutas incluyendo, pero no limitado a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular, e intraarterial. En algunas realizaciones, la administración de una forma de dosificación parenteral evita las defensas naturales de los pacientes frente a contaminantes, y así, en estas realizaciones, las formas de dosificación parenteral son estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no están limitadas a, disoluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral son muy conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitado a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e Inyección de Ringer con Lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero no limitado a, alcohol etílico, polietilén glicol, y polipropilén glicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitado a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

También pueden incorporarse en las formas de dosificación parenteral compuestos de incrementan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, puede usarse ciclodextrina y sus derivados para incrementar la solubilidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria. Véase, por ejemplo, la Patente U.S. No. 5.134.127, que se incorpora en la presente memoria por referencia.

4.5.4 Formas de dosificación tópica y mucosal

Las formas de dosificación tópica y mucosal proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, pulverizadores, aerosoles, disoluciones, emulsiones, suspensiones, gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas para un experto en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16a y 18a eds., Mack Publishing, Easton PA. (1980 y 1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4a ed., Lea y Febiger, Filadelfia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosales en la cavidad oral pueden formularse como lavados bucales o como geles orales.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación tópica y mucosal englobadas en la presente memoria son muy conocidas para los expertos en la técnica farmacéutica, y dependen del tejido particular en el que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. En una realización, los excipientes incluyen, pero no están limitados a, agua, acetona, etanol, etilén glicol, propilén glicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de éstos para formar disoluciones, emulsiones o geles, que no son tóxicos y son farmacéuticamente aceptables. También pueden añadirse hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación. Los ejemplos de ingredientes adicionales son muy conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16a y 18a eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. También, puede ajustarse la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica, o tonicidad para mejorar la administración. Los compuestos tales como estearatos también pueden añadirse a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos de manera que se mejora la administración. En otras realizaciones, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, o como un agente que potencia la administración o que potencia la penetración. En otras realizaciones, pueden usarse sales, solvatos, profármacos, clatratos, o estereoisómeros de los ingredientes activos para ajustar más las propiedades de la composición resultante.

4.6 Kits

En una realización, los ingredientes activos proporcionados en la presente memoria no se administran a un paciente al mismo tiempo o por la misma ruta de administración. En otra realización, se proporcionan kits que pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos.

En una realización, un kit comprende una forma de dosificación de un compuesto proporcionado en la presente memoria. Los kits pueden comprender además ingredientes activos adicionales tales como oblimersen (Genasense®), melfalán, G-CSF, GM-CSF, EPO, topotecán, dacarbazina, irinotecán, taxotere, IFN, inhibidor de COX-2, pentoxifilina, ciprotloxacina, dexametasona, IL2, IL8, IL18. Ara-C, vinorelbina, isotretinoína, ácido 13 cis-retinoico, o un mutante o derivado farmacológicamente activo de éste, o una combinación de éstos. Los ejemplos de ingredientes activos adicionales incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la presente memoria (véase, por ejemplo la sección 4.3).

En otras realizaciones, los kits pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no están limitados a, jeringas, bolsas de goteo, parches, e inhaladores.

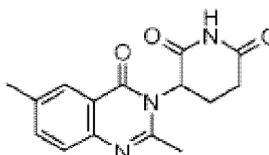
Los kits pueden comprender además células o sangre para trasplante así como vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en una forma sólida que debe reconstituirse para administración parenteral, el kit puede comprender un contenedor sellado de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo puede disolverse para formar una disolución estéril sin partículas que es adecuada para administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa,

Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e Inyección de Ringer con Lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero no limitado a, alcohol etílico, polietileno glicol, y polipropileno glicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitado a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

5 Ejemplos

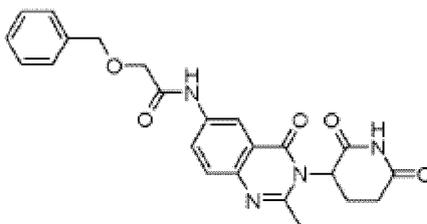
Determinadas realizaciones de la invención se ilustran por los ejemplos siguientes no limitativos.

5.1 3-(2,6-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



A una mezcla agitada de ácido 2-amino-5-metilbenzoico (4,8 g, 32 mmoles) e imidazol (2,6 g, 38 mmoles) en acetonitrilo (100 ml), se añadió cloruro de acetilo (2,7 ml, 38 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadieron cloruro de hidrógeno de 3-amino-piperidina-2,6-diona (5,2 g, 32 mmoles), imidazol (4,7 g, 70 mmoles) y trifetil fosfito (9,9 ml, 38 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla, se añadió agua (100 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×100 ml), acetato de etilo (2×100 ml), hidrógeno carbonato de sodio (sat, 100 ml) y agua (100 ml) para proporcionar un sólido blanco, que se agitó en DMF (40 ml) toda la noche. La suspensión se filtró y se lavó con DMF (5 ml) para proporcionar un sólido blanco. El sólido se agitó en agua (100 ml) a 60°C durante 2 horas, después a temperatura ambiente toda la noche. La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×50 ml) para proporcionar 3-(2,6-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (3,4 g, rendimiento 38%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 5,37 min (99,8%); mp: 270-272°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,10-2,22 (m, 1H, CHH), 2,43 (s, 3H, CH₃), 2,56-2,72 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,76-2,92 (m, 1H, CHH), 5,24 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,52 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 7,64 (dd, J=2, 8 Hz, 1H, Ar), 7,82 (s, 1H, Ar), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,76, 20,95, 23,34, 30,60, 56,47, 120,05, 125,20, 126,39, 135,96, 136,19, 144,87, 153,99, 160,40, 169,53, 172,62; LCMS: MH=286; Anal Calcd para C₁₅H₁₅N₃O₃+2H₂O: C, 56,07; H, 5,96; N, 13,08. Encontrado: C, 55,73; H, 5,75; N, 13,01.

5.2 2-Benciloxi-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-il]-acetamida



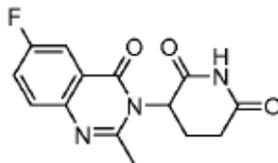
Etapa 1: A una mezcla agitada de anhídrido 5-amino-isoatoico (1,0 g, 5,6 mmoles) y trietil amina (0,8 ml, 9,0 mmoles) en acetonitrilo (15 ml), se añadió cloruro de benciloxiacetilo (0,87 ml, 5,6 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió trietilamina (3,1 ml, 22 mmoles), hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (0,92 g, 5,6 mmoles), y ácido acético (3,2 ml, 56 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 8 horas. A la mezcla, se añadió agua (75 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (75 ml) y acetato de etilo (75 ml) para proporcionar un sólido oscuro, que se purificó con cromatografía en columna (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno 0% a 10% en 15 min) para proporcionar 2-amino-5-(2-benciloxi-acetilamino)-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-benzamida como un sólido blanco (0,28 g, rendimiento 12%): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,92-2,18 (m, 2H, 2CHH), 2,50-2,55 (m, 1H, CHH), 2,72-2,84 (m, 1H, CHH), 4,03 (s, 2H, CH₂), 4,61 (s, 2H, CH₂), 4,68-4,77 (m, 1H, NCH), 6,19 (br, 2H, NH₂), 6,68 (d, J=9 Hz, 1H, Ar), 7,30-7,42 (m, 6H, Ar), 7,62 (d, J=2 Hz, 1H, Ar), 8,43 (d, J=8 Hz, 1H, NH), 9,44 (s, 1H, NH), 10,84 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 24,09, 30,96, 49,12, 69,37, 72,35, 114,27, 116,23, 121,11, 125,99, 126,13, 127,64, 127,77, 128,27, 137,68, 146,19, 167,28, 168,36, 172,35, 173,01.

Etapa 2: Una disolución de 2-amino-5-(2-benciloxi-acetilamino)-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-benzamida (0,26 g, 0,6 mmoles) y ortoformato de trimetilo (2 ml) y ácido p-tolueno sulfónico (60 mg) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a reflujo durante 21 horas. A la mezcla, se añadió agua (25 ml) y éter (25 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) para proporcionar 2-benciloxi-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-il]-acetamida como un sólido blanco (180 mg, rendimiento 72%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5

µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 2.87 min (99,3%); mp: 248-250°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,14-2,16 (m, 1H, CHH), 2,62-2,87 (m, 3H, CH₂, CHH), 4,15 (s, 2H, CH₂), 4,64 (s, 2H, CH₂), 5,49-5,50 (m, 1H, NCH), 7,31-7,41 (m, 5H, Ar), 7,68 (d, J=9 Hz, 1H, Ar), 8,06-8,10 (m, 1H, NH), 8,28 (s, 1H, CH), 8,55 (br, 1H, Ar), 10,24 (s, 1H, NH), 11,16 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 23,05, 31,48, 58 (br), 69,87, 72,92, 115,69, 122,15, 127,30, 128,16, 128,28, 128,34, 128,77, 137,98, 138,14, 144,06, 146,48, 160,10, 168,93, 170,43, 172,90; LCMS: MH=421; Anal Calcd para C₂₂H₂₀N₄O₅: C, 62,85; H, 4,79; N, 13,33. Encontrado: C, 60,60; H, 4,29; N, 12,54.

5

5.3 3-(6-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



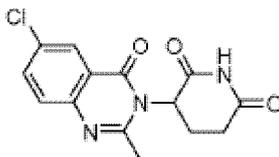
A una mezcla agitada de ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (1,2 g, 7,8 mmoles) e imidazol (0,63 g, 9,3 mmoles) en acetonitrilo (15 ml), se añadió cloruro de acetilo (0,66 ml, 9,3 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (1,3 g, 7,7 mmoles), imidazol (1,2 g, 17 mmoles) y trifenil fosfito (2,2 ml, 8,5 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×50 ml), acetato de etilo (2×50 ml), y agua (50 ml) para proporcionar 3-(6-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (1,2 g, rendimiento 53%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min. 240 nm, 20/80 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 5,99 min (99,3%); mp: 273-275°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,13-2,23 (m, 1H, CHH), 2,57-2,71 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,75-2,95 (m, 1H, CHH), 5,30 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,70-7,73 (m, 3H, Ar), 11,06 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,82, 23,31, 30,58, 56,63, 110,54 (d, J_{C-F}=23 Hz), 121,40 (d, J_{C-F}=8 Hz), 123,24 (d, J_{C-F}=24 Hz), 129,47 (d, J_{C-F}=8 Hz), 143,75, 154,45, 159,83 (d, J_{C-F}=245 Hz), 159,86 (d, J_{C-F}=3 Hz), 169,37, 172,58; LCMS: MH=290; Anal Calcd para C₁₄H₁₂N₃O₃F + 1,3 H₂O: C, 53,78; H, 4,71; N, 13,44. Encontrado: C, 53,75; H, 4,61; N, 13,50,

10

15

20

5.4 3-(6-cloro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



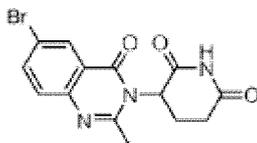
A una mezcla agitada de ácido 2-amino-5-clorobenzoico (2,0 g, 12 mmoles) e imidazol (1,0 g, 14 mmoles) en acetonitrilo (30 ml), se añadió cloruro de acetilo (1,0 ml, 14 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (1,9 g, 12 mmoles), imidazol (1,8 g, 26 mmoles) y trifenil fosfito (3,7 ml, 26 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla, se añadió agua (60 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×50 ml), acetato de etilo (2×50 ml), y agua (50 ml) para proporcionar 3-(6-cloro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (2,9 g, rendimiento 80%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 6,65 min (98,5%); mp: 276-278°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,15-2,24 (m, 1H, CHH), 2,58-2,71 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,78-2,92 (m, 1H, CHH), 5,30 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,66 (d, J=9 Hz, 2H, Ar), 7,85 (dd, J=3, 9 Hz, 1H, Ar), 7,98 (d, J=2 Hz, 1H, Ar), 11,06 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,79, 23,45, 30,57, 56,71, 121,47, 124,89, 128,89, 130,77, 134,87, 145,57, 155,67, 159,53, 169,31, 172,56; LCMS: MH=306, 308; Anal Calcd para C₁₄H₁₂N₃O₃Cl+2H₂O: C, 49,20; H, 4,72; N, 12,30; Cl, 10,37. Encontrado: C, 49,34; H, 4,57; N, 12,20; Cl, 10,39.

25

30

35

5.5 3-(6-bromo-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



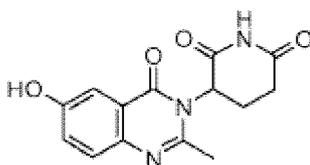
Etapa 1: Una mezcla agitada de anhídrido 5-bromo-isatoico (6,0 g, 25 mmoles), hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (4,1 g, 25 mmoles), trietilamina (18 ml, 129 mmoles), y ácido acético (15 ml, 262 mmoles) en acetonitrilo (60 ml) se calentó a 90°C durante 18 horas. La suspensión se filtró y se lavó con acetonitrilo (2×80 ml), agua (2×80 ml) y acetato de etilo (2×80 ml) para proporcionar 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-bromo-

40

benzamida como un sólido blanco (5,8 g, rendimiento 72%): LCMS: MH=326, 328. La muestra se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

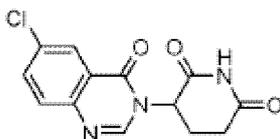
5 Etapa 2: Una disolución de 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-bromo-benzamida (1,0 g, 3 mmoles) y ortoacetato de trimetilo (1,6 ml) y ácido p-tolueno sulfónico (250 mg) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a reflujo durante 7 días. La suspensión se filtró y se lavó con acetato de etilo (10 ml), metanol (5 ml) y acetato de etilo (10 ml) para proporcionar 3-(6-bromo-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanquecino (108 mg, rendimiento 10%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 5,17 min (98,7%); mp: 273-275°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,14-2,27 (m, 1H, CHH), 2,56-2,69 (m, 2H, 2CHH), 2,64 (s, 3H, CH₃), 2,72-2,90 (m, 1H, CHH), 5,29 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,58 (d, J=9 Hz, 1H, Ar), 7,98 (dd, J=2, 9 Hz, 1H, Ar), 8,12 (d, J=2 Hz, 1H, Ar), 11,06 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,72, 23,42, 30,50, 56,64, 118,80, 121,77, 127,94, 128,95, 137,51, 145,76, 155,74, 159,32, 167,24, 172,49; LCMS: MH=350, 352; Anal Calcd para C₁₄H₁₂N₃O₃Br: C, 48,02; H, 3,45; N, 12,00, Encontrado: C, 48,02; H, 3,18; N, 11,76.

5.6 3-(6-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-quinolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



15 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-5-hidroxibenzoico (5,1 g, 33 mmoles) e imidazol (5,0 g, 73 mmoles) en acetonitrilo (60 ml), se añadió cloruro de acetilo (5,2 ml, 73 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (6,0 g, 37 mmoles), imidazol (5,0 g, 73 mmoles) y trifetil fosfito (10,5 ml, 40 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla, se añadió agua (100 ml) y hcl conc hasta ph~1. El disolvente se eliminó en vacío. Al residuo, se añadió agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). A la capa acuosa, se añadió acetato de etilo (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para proporcionar una suspensión. La suspensión se filtró para proporcionar un sólido, que se agitó en metanol (50 ml) toda la noche. La suspensión se filtró y se lavó con metanol (2×30 ml) y agua para proporcionar 3-(6-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanquecino (2,97 g, rendimiento 31%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 5/95 grad 95/5 en 5 min CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,50 min (96,8%); mp: 315-317°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,13-2,18 (m, 1H, CHH), 2,58 (s, 3H, CH₃), 2,62-2,71 (m, 2H, 2CHH), 2,78-2,91 (m, 1H, CHH), 5,22 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,24-7,32 (m, 2H, Ar), 7,49 (d, J=9 Hz, 1H, Ar), 10,07 (s, 1H, OH), 11,00 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,97, 23,10, 30,59, 56,36, 108,59, 121,24, 124,13, 128,19, 140,14, 151,39, 155,89, 160,24, 169,58, 172,63; LCMS: MH=288; Anal Calcd para C₁₄H₁₃N₃O₄+1H₂O: C, 55,08; H, 4,95; N, 13,76. Encontrado: C, 54,82; H, 4,74; N, 13,54.

30 5.7 3-(6-cloro-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona

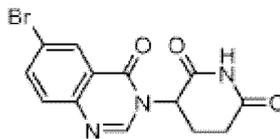


35 Etapa 1: Una mezcla agitada de anhídrido 5-cloroisatoico (0,51 g, 2,5 mmoles), hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (0,42 g, 2,5 mmoles), trietilamina (1,8 ml, 12,7 mmoles), y ácido acético (1,5 ml, 25,3 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 150°C en un horno microondas durante 5 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con agua (50 ml) y acetato de etilo (20 ml) para proporcionar 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-cloro-benzamida como un sólido blanco (0,31 g, rendimiento 42%): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,91-2,12 (m, 2H, 2CHH), 2,50-2,56 (m, 1H, CHH), 2,72-2,80 (m, 1H, CHH), 4,71-4,76 (m, 1H, NCH), 6,58 (brs, 2H, NH₂), 6,74 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 7,19 (dd, J=2, 9 Hz, 1H, Ar), 7,58 (t; J=2 Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, J=8 Hz, 1H, NH), 10,86 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 23,99, 30,89, 49,00, 114,62, 117,60, 118,04, 127,25, 131,63, 148,61, 167,37, 172,20, 172,93; LCMS: MH=282, 284.

40 Etapa 2: Una disolución de 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-cloro-benzamida (0,31 g, 1,1 mmoles) y ortoformato de trimetilo (4 ml) y ácido p-tolueno sulfónico (50 mg) se calentó hasta 150°C en un horno microondas durante 10 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con acetato de etilo (10 ml), metanol (5 ml) y acetato de etilo (10 ml) para proporcionar 3-(6-cloro-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (230 mg, rendimiento 74%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,01 min (100%); mp: 302-305°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,13-2,20 (m, 1H, CHH), 2,62-2,93 (m, 3H, CH₂, CHH), 5,52 (br, 1H, NCH), 7,76 (d, J=9 Hz, 1H, Ar), 7,91 (dd, J=2, 9 Hz, 1H, Ar), 8,10 (d, J=2 Hz, 1H, Ar), 8,41 (s, 1H, CH), 11,19

(s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 22,39, 30,87, 56,29 (br), 122,56, 125,05, 129,47, 131,59, 134,82, 146,19, 147,75, 158,73, 169,68, 172,39; LCMS: MH=292, 294; Anal Calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$: C, 53,53; H, 3,46; N, 14,41. Encontrado: C, 53,43; H, 3,21; N, 14,27.

5.8 3-(6-bromo-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



5

Etapa 1: Una mezcla agitada de anhídrido 5-bromo-isatoico (6,0 g, 25 mmoles), hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (4,1 g, 25 mmoles), trietilamina (18 ml, 129 mmoles), y ácido acético (15 ml, 262 mmoles) en acetonitrilo (60 ml) se calentó a 90°C for 18 horas. La suspensión se filtró y se lavó con acetonitrilo (2×80 ml), agua (2×80 ml) y acetato de etilo (2×80 ml) para proporcionar 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-bromo-benzamida como un sólido blanco (5,8 g, rendimiento 72%); LCMS: MH=326,328. La muestra se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

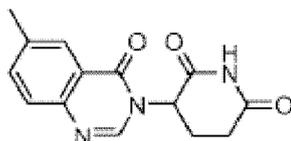
10

Etapa 2: Una disolución de 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-bromo-benzamida (0,51 g, 1,5 mmoles) y ortoformato de trimetilo (2 ml) y ácido p-tolueno sulfónico (150 mg) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. A la mezcla, se añadió agua (70 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se filtró y se lavó con acetato de etilo (10 ml). El sólido en NMP (3 ml) se calentó a 80°C . A la disolución, se añadió agua (1,5 ml), y se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con NMP (1 ml) y acetato de etilo (10 ml) para proporcionar 3-(6-bromo-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (350 mg, rendimiento 68%); HPLC: Waters Symmetry C_{18} , 5 μm , $3,9\times 150$ mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$ H_3PO_4 , 4,18 min (99,9%); mp: $312-314^\circ\text{C}$; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 2,14-2,21 (m, 1H, CHH), 2,60-2,74 (m, 2H, 2CHH), 2,83-2,93 (m, 1H, CHH), 5,51 (brs, 1H, NCH), 7,68 (d, J=9 Hz, 1H, Ar), 8,03 (dd, J=2, 9 Hz, 1H, Ar), 8,24 (d, J=2 Hz, 1H, Ar), 8,42 (m 1H, CH), 11,19 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 22,45, 30,93, 55,49, 119,83, 122,96, 128,23, 129,65, 137,61, 146,52, 147,94, 158,66, 169,75, 172,46; LCMS: MH=336, 338; Anal Calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}+0,3\text{H}_2\text{O}$: C, 45,72; H, 3,13; N, 12,30; Br, 23,39. Encontrado: C, 45,46; H, 2,75; N, 12,15; Br, 22,81.

15

20

5.9 3-(6-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



25

Etapa 1: Una mezcla de ácido 2-amino-5-metilbenzoico (1,0 g, 6,6 mmoles) y CDI (1,0 g, 6,1 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la suspensión, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (1,0 g, 6,1 mmoles) e hidrógeno carbonato de sodio (0,45 g, 3,6 mmoles), y la mezcla se calentó a 50°C durante 21 horas. Se dejó que la suspensión se enfriara hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró y se lavó con acetonitrilo (20 ml), agua (2×20 ml) y acetato de etilo (20 ml) para proporcionar 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-metil-benzamida como un sólido azul (1,1 g, rendimiento 63%); ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,91-1,98 (m, 1H, CHH), 2,05-2,14 (m, 1H, CHH), 2,17 (s, 3H, CH_3), 2,50-2,56 (m, 1H, CHH), 2,73-2,85 (m, 1H, CHH), 4,69-4,77 (m, 1H, NCH), 6,20 (br, 2H, NH_2), 6,63 (d, J=9 Hz, 1H, Ar), 7,00 (dd, J=2, 8 Hz, 1H, Ar), 7,34 (d, J=2 Hz, 1H, Ar), 8,43 (d, J=8 Hz, 1H, NH), 10,84 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 19,89, 24,13, 30,92, 48,93, 113,87, 116,48, 122,81, 127,87, 132,72, 147,40, 168,55, 172,40, 172,97.

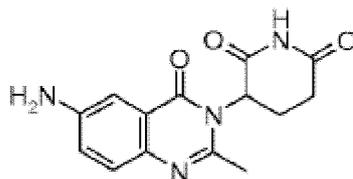
30

35

Etapa 2: Una disolución de 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-5-metil-benzamida (0,45 g, 1,7 mmoles) y ortoformato de trimetilo (4 ml) y ácido p-tolueno sulfónico (80 mg) se calentó hasta 160°C en un horno microondas durante 8 minutos. A la suspensión, se añadió metanol (20 ml), cloruro de metileno (20 ml), y Celite (5 ml). El disolvente se eliminó en vacío. El residuo se puso en un SIM y se purificó con cromatografía en columna (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno 0% gradiente 10% en 15 min) para proporcionar 3-(6-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido azul (50 mg, rendimiento 9%); HPLC: Waters Symmetry C_{18} , 5 μm , $3,9\times 150$ mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$ H_3PO_4 , 2,78 min (96,1%); mp: $285-287^\circ\text{C}$; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 2,11-2,18 (m, 1H, CHH), 2,46 (s, 3H, CH_3), 2,56-2,74 (m, 2H, 2CHH), 2,82-2,93 (m, 1H, CHH), 5,48 (br, 1H, NCH), 7,61 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 7,70 (dd, J=2, 8 Hz 1H, Ar), 7,94 (br, 1H, Ar), 8,33 (s, 1H, CH), 11,15 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 20,72, 22,51, 30,91, 57,00 (br), 121,09, 125,38, 127,00, 135,89, 137,07, 145,46, 146,45, 159,60, 169,88, 172,44; LCMS: MH=272; Anal Calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 61,99; H, 4,83; N, 15,49. Encontrado: C, 61,78; H, 4,57; N, 15,34.

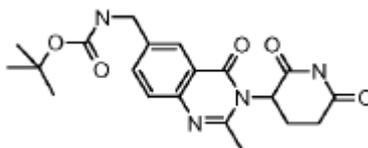
40

45

5.10 3-(6-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona

5 Etapa 1: A una mezcla agitada de ácido 2-amino-5-nitrobenzoico (5,0 g, 28 mmoles) e imidazol (2,2 g, 33 mmoles) en acetonitrilo (50 ml), se añadió cloruro de acetilo (2,3 ml, 33 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (4,5 g, 28 mmoles), imidazol (4,1 g, 60 mmoles) y trifetil fosfito (8,7 ml, 33 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla, se añadió agua (60 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×50 ml), acetato de etilo (2×50 ml), y agua (50 ml) para proporcionar 3-(2-metil-6-nitro-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanquecino (5,3 g, rendimiento 61%): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,19-2,26 (m, 1H, CHH), 2,60-2,69 (m, 2H, 2CHH), 2,72 (s, 3H, CH₃), 2,79-2,87 (m, 1H, CHH), 5,37 (dd, J=5, 11 Hz, 1H, NCH), 7,83 (d, J=9 Hz, 1H, Ar), 8,56 (dd, J=3, 9 Hz, 1H, Ar), 8,74 (dt, J=3 Hz 1H, Ar), 11,12 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,69, 23,82, 30,57, 56,98, 119,46, 120,20, 122,21, 128,45, 128,74, 144,90, 150,85, 159,13, 159,78, 169,12, 172,53.

15 Etapa 2: Una suspensión de 3-(2-metil-6-nitro-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (4,1 g, 13 mmoles) y 20% Pd(OH)₂/C (0,9 g) en ciclohexeno (20 ml) y DMF (60 ml) se calentó en un baño de aceite a 125°C toda la noche. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se lavó con DMF (30 ml). La disolución de DMF y Carbón (4 g) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite. El disolvente se eliminó en vacío. Al residuo, se añadió DMF (20 ml), y agua (80 ml) para proporcionar una suspensión. La suspensión se filtró y se lavó con agua (50 ml), acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) para proporcionar un sólido marrón, que se purificó con HPLC preparativa (C18 5/95 durante 2 minutos y gradiente hasta 50/50 en 18 min CH₃CN/H₂O) para proporcionar 3-(6-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (1,15 g, rendimiento 31%): HPLC: Waters Xterra C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% NH₄HCO₂, 5,31 min (99,8%); mp: 314-316°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,08-2,14 (m, 1H, CHH), 2,54 (s, 3H, CH₃), 2,55-2,67 (m, 2H, 2CHH), 2,75-2,90 (m, 1H, CHH), 5,16 (dd, J=5, 11 Hz, 1H, NCH), 5,59 (brs, 2H, NH₂), 7,04-7,08 (m, 2H, Ar), 7,31-7,34 (m, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 21,06, 22,96, 30,62, 56,22, 105,89, 121,34, 122,61, 127,35, 137,89, 147,63, 149,24, 160,39, 169,68, 172,66; LCMS: MH=287; Anal Calcd para C₁₄H₁₄N₄O₃+1H₂O: C, 55,26; H, 5,30; N, 18,41. Encontrado: C, 54,99; H, 5,22; N, 18,35.

5.11 Éster butílico del ácido [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-carbámico

30 Etapa 1: Una mezcla de éster metílico del ácido 5-metil-2-nitro-benzoico (93,95 g, 481,35 mmoles), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (75,70 g, 264,74 mmoles), en acetato de metilo (550 ml) se calentó a 78°C durante 40 minutos mientras se agitaba con un agitador mecánico. Se añadió una disolución de 2,2'-azobisisobutiro-nitrilo (3,95 g, 24,07 mmoles) en acetato de metilo (80 ml), y la mezcla se calentó a aproximadamente 75°C durante 13 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta 15°C y se agitó durante 2 horas para envejecer el precipitado. La suspensión se filtró, se lavó con acetato de metilo a 10°C (2×50 ml) para proporcionar un filtrado marrón. Al filtrado, se añadió heptano (500 ml). La capa orgánica se lavó con 2% disolución salina concentrada (2×500 ml) y agua (2×500 ml), y se concentró hasta aproximadamente 2 volúmenes. A la mezcla, se añadió éter t-butil metílico (o MTBE, 300 ml). La mezcla se calentó a aproximadamente 70°C durante 15 minutos, se enfrió hasta aproximadamente 53°C durante una hora, se sembró con el producto (aproximadamente 250 mg, o simplemente se re-cristalizó) a 45°C, y a 20-25°C, mientras se soplabla nitrógeno con una pipeta de vidrio toda la noche. El sólido resultante se filtró mediante un embudo con tamaño de poro medio, se lavó con una mezcla de disolvente pre-enfriada a 10°C de heptano/MTBE (1/2 vol/vol) y se secó con succión en una campana toda la noche para proporcionar éster metílico del ácido 5-bromometil-2-nitro-benzoico como un sólido blanquecino (58,3 g, rendimiento 44,0%). El sólido se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

45 Etapa 2: Una mezcla agitada de éster metílico del ácido 5-bromometil-2-nitro-benzoico (50,5 g, 184 mmoles), iminodicarboxilato di-terc-butilo (40,15 g, 185 mmoles), carbonato de cesio (123,1 g, 377,7 mmoles), y yoduro de litio (1,23 g, 9,21 mmoles) en 2-butanona (556 ml) se calentó a reflujo en un baño de aceite a 100°C durante 12 horas

mientras se agitaba con un agitador mecánico. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente. A la mezcla, se añadió disolución salina concentrada (300 ml), agua (300 ml), y acetato de etilo (750 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite. Las dos capas se separaron, y la capa orgánica se evaporó hasta un volumen menor. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2×150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución salina concentrada (500 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio mientras se decoloraban al mismo tiempo con carbón a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La mezcla negra se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se evaporó para proporcionar éster metílico del ácido 5-(di-terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-nitro-benzoico como un aceite marrón (74,18 g, rendimiento 98%). El producto se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

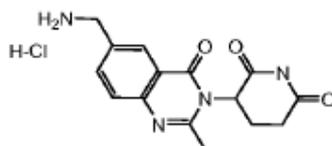
Etapa 3: A una disolución marrón agitada de éster metílico del ácido 5-(di-terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-nitro-benzoico (74,18 g, 180,7 mmoles) en cloruro de metileno (700 ml) se añadió ácido trifluoroacético (26,2 ml, 352,4 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió bicarbonato de sodio sat. (400 ml) a la disolución, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para proporcionar éster metílico del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-nitro-benzoico como un aceite marrón (52,5 g, rendimiento crudo 94%). El producto se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapa 4: Una mezcla de éster metílico del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-nitro-benzoico (52,5 g, 169,3 mmoles), hidróxido de litio (4,86 g, 203,1 mmoles) en metanol (546 ml) y agua (273 ml) se agitó con un agitador mecánico a temperatura ambiente toda la noche. El metanol se evaporó, y a la disolución acuosa, se añadió 1 N hcl (270 ml) para formar el precipitado. Se añadió éter (350 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó. Al residuo, se añadió agua (500 ml). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3×100 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron para proporcionar ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-nitro-benzoico como un aceite marrón (21,0 g, rendimiento 41%). El producto se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapa 5: Una mezcla de ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-nitro-benzoico (21,0 g, 70,9 mmoles) en metanol (210 ml) y paladio/carbón (2 g) se hidrogenó con un agitador Parr toda la noche a 51 psi. La mezcla negra se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se evaporó para proporcionar un aceite marrón, que se agitó en éter (300 ml) toda la noche. La suspensión de sólidos de éter se filtró para proporcionar ácido 2-amino-5-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-benzoico como un sólido marrón (9,3 g, rendimiento 49%). El producto se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapa 6: A una disolución agitada de ácido 2-amino-5-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-benzoico (9,3 g, 34,9 mmoles), imidazol (2,85 g, 41,9 mmoles) en acetonitrilo (120 ml), se añadió cloruro de acetilo (3,0 ml, 41,9 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (5,74 g, 34,9 mmoles), imidazol (4,76 g, 69,8 mmoles) y trifenil fosfito (11,0 ml, 41,9 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente, y se añadió agua (aproximadamente 400 ml). La suspensión se filtró, se lavó con agua (50 ml), acetato de etilo (20 ml), éter (50 ml), y se secó con succión para proporcionar éster terc-butílico del ácido [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-carbámico como un sólido blanquecino (9,7 g, rendimiento 70%): HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, grad. Hasta 95/5 en 5 min. Mantenido 5 min, 5,95 min (96,7%); mp, 212,5-214,5°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,40 (s, 9H, cme₃), 2,15-2,18 (m, 1H, CHH), 2,57-2,86 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,23 (d, J=6 Hz, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, CH), 7,52 (t, J=6 Hz, 1H, CH₂NH), 7,56-7,88 (m, 3H, Ar), 11,03 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,92, 23,40, 28,20, 30,62, 42,97, 56,52, 77,94, 119,98, 123,50, 126,51, 133,74, 138,76, 145,75, 154,52, 155,79, 160,44, 169,47, 172,61, LCMS MH=401; Anal Calcd Para C₂₀H₂₄N₄O₅: C, 59,99; H, 6,04; N, 13,99. Encontrado: C, 59,83; H, 5,98; N, 13,85.

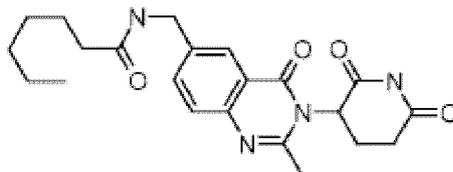
5.12 Hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



Etapa 1: A una disolución marrón agitada de éster terc-butílico del ácido [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-carbámico (3,5 g, 8,7 mmoles) en metanol (36 ml) y cloruro de metileno (36 ml), se añadió 2 M hcl en éter (102 ml), y la mezcla se agitó toda la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se agitó en éter (100 ml) durante 2 horas. La suspensión se filtró para proporcionar hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido amarillo claro (3,2 g, rendimiento crudo 109%). El producto se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

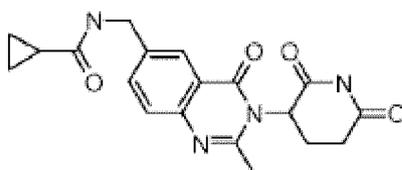
Etapa 2: Se disolvió hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,95 g) en agua (100 ml). La disolución se lavó con acetato de etilo (2×100 ml). La capa acuosa se evaporó para proporcionar hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanquecino (0,79 g, rendimiento 84%); HPLC, Waters Xterra RP 18, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, Waters LC Módulo 1, 05/95 CH₃CN/0,1% (HCO₂)NH₄ is ° C.rat, 4,67 min (98,5%); mp, 299-301°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 2,18-2,24 (m, 1H, CHH), 2,59-2,89 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,14-4,19 (m, 2H, arch₂), 5,34 (dd, J=5, 11 Hz, 1H, CH), 7,71-8,20 (m, 3H, Ar), 8,54 (brs, 3H, cln_{h3}), 11,08 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,86, 22,97, 30,60, 41,61, 56,75, 119,85, 125,75, 126,83, 132,81, 135,80, 145,35, 156,51, 159,96, 169,23, 172,59. LCMS MH=301; Anal Calcd Para C₁₅H₁₇N₄O₃Cl+1,0 H₂O y +0,8 hcl: C, 46,92; H, 5,20; N, 14,59; Cl, 16,62. Encontrado: C, 46,72; H, 5,15; N, 14,29; Cl, 16,59.

5.13 [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-amida del ácido heptanoico



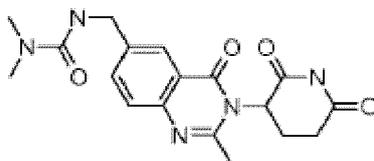
A una suspensión agitada de hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,49 g, 1,5 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), se añadió cloruro de heptanoilo (0,34 ml, 2,2 mmoles) y N,N-diisopropil etilamina (0,60 ml, 3,7 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna (Gel de sílice, metanol/cloruro de metileno 4%/96%) para proporcionar [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-amida del ácido heptanoico como un sólido blanquecino (349 mg, rendimiento 58%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, gradiente hasta 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,12 min (96,3%); mp, 223-225°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 0,84 (t, J=6 Hz, 3H, CH₃ de cadena larga), 1,24-2,20 (m, 11H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CHH), 2,57-2,86 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,36 (d, J=6 Hz, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, CH), 7,56-7,88 (m, 3H, Ar), 8,41 (t, J=6 Hz, 1H, CH₂NH), 11,03 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 13,86, 20,92, 21,95, 23,39, 25,23, 28,31, 30,61, 30,99, 35,33, 41,57, 56,51, 119,99, 123,79, 126,51, 133,96, 138,38, 145,74, 154,53, 160,40, 169,47, 172,25, 172,60. LCMS MH=413; Anal Calcd Para C₂₂H₂₈N₄O₄: C, 64,06; H, 6,84; N, 13,58. Encontrado: C, 63,76; H, 6,68; N, 13,42.

5.14 [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



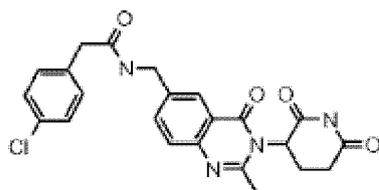
A una suspensión agitada de hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,51 g, 1,5 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,21 ml, 2,3 mmoles) y N,N-diisopropil etilamina (0,62 ml, 3,8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna (Gel de sílice, metanol/cloruro de metileno 4%/96%) para proporcionar [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico como un sólido blanquecino (233 mg, rendimiento 42%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, gradiente hasta 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 5,01 min (98,4%); mp, 281-283°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 0,64-0,74 (m, 4H, CH₂CH₂ de anillo ciclopropano), 1,57-1,66 (m, 1H, CH de anillo ciclopropano), 2,15-2,21 (m, 1H, CH), 2,57-2,89 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,39 (d, J=5 Hz, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, CH), 7,57-7,89 (m, 3H, Ar), 8,68 (t, J=6 Hz, 1H, CH₂NH), 11,03 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 6,31, 13,55, 20,93, 23,40, 30,61, 41,77, 56,53, 120,01, 123,78, 126,58, 134,02, 138,34, 145,78, 154,55, 160,44, 169,47, 172,62, 172,70. LCMS MH=413; Anal Calcd Para C₁₉H₂₀N₄O₄: C, 61,95; H, 5,47; N, 15,21. Encontrado: C, 61,86; H, 5,49; N, 15,04.

5.15 3-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-1,1-dimetil-urea



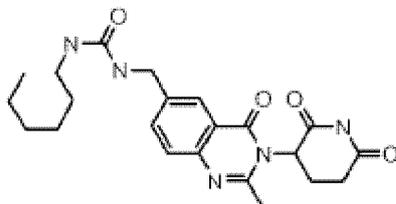
5 A una suspensión agitada de hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,5 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), se añadió cloruro de dimetil carbamilo (0,21 ml, 2,2 mmoles) y N,N-diisopropil etilamina (0,62 ml, 3,8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna (Gel de sílice, metanol/cloruro de metileno 4%/96%) para proporcionar 3-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-1,1-dimetil-urea como un sólido blanquecino (290 mg, rendimiento 52%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, gradiente hasta 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 4,66 min (98,7%); mp, 264-268°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 2,14-2,20 (m, 1H, CH), 2,56-2,86 (m, 12H, N(CH₃)₂, CHCH₂, CH₃), 4,31 (d, J=5 Hz, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, CH), 7,00 (t, J=5 Hz, 1H, CH₂NH), 7,54-7,89 (m, 3H, Ar), 11,03 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,95, 23,38, 30,61, 35,85, 43,20, 56,49, 119,88, 123,54, 126,30, 133,91, 139,98, 145,59, 154,27, 158,09, 160,50, 169,49, 172,62. LCMS MH=372; Anal Calcd Para C₁₈H₂₁N₅O₄+0,5 H₂O: C, 56,83; H, 5,83; N, 18,41. Encontrado: C, 56,71; H, 5,81; N, 18,18.

15 5.16 2-(4-cloro-fenil)-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-acetamida



20 A una disolución agitada de ácido (4-cloro-fenil)-acético (0,30 g, 1,8 mmoles) en DMF (8 ml) en un baño de aceite a 40°C, se añadió 1.1' carbonildiimidazol (0,31 g, 1,9 mmoles), y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,59 g, 1,7 mmoles), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna (Gel de sílice, metanol/cloruro de metileno 4%/96%) para proporcionar 2-(4-cloro-fenil)-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-acetamida como un sólido blanco (550 mg, rendimiento 70%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, gradiente hasta 95/5 en 5 min, mantenido 5 min, 6,00 min (98,7%); mp, 229,5-231,5°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 2,15-2,21 (m, 1H, CHH), 2,57-2,89 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 3,50 (s, 2H, arch₂), 4,37 (d, J=5 Hz, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, CH), 7,27-7,90 (m, 7H, Ar), 8,67 (t, J=5 Hz, 1H, CH₂NH), 11,03 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,92, 23,40, 30,63, 41,39, 41,87, 56,53, 120,02, 123,99, 126,57, 128,13, 130,87, 131,09, 134,03, 135,21, 137,97, 145,81, 154,61, 160,38, 169,47, 169,85, 172,61. LCMS MH=453, 455; Anal Calcd Para C₂₃H₂₁N₄O₄Cl: C, 61,00; H, 4,67; N, 12,37; Cl, 7,83. Encontrado: C, 60,88; H, 4,60; N, 12,27; Cl, 7,89.

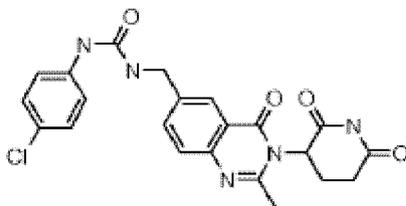
30 5.17 1-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-hexil-urea



35 A una suspensión agitada de hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,5 mmoles) y trietilamina (0,29 ml, 2,1 mmoles) en THF (12 ml) a 5~10°C, se añadió isocianato de hexilo (0,25 g, 1,9 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se paró con metanol (~1 ml), y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (Gel de sílice, metanol/cloruro de metileno 4%/96%) para proporcionar 1-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-hexil-urea como un sólido blanquecino (410 mg, rendimiento 65%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, grad. Hasta 95/5 en 5 min, mantenido 5 min, 6,05 min (99,0%); mp, 220-222°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J=6 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂), 1,24-1,38 (m, 8H,

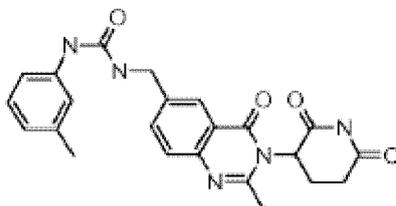
$CH_2CH_2CH_2CH_2$), 2,15-2,20 (m, 1H, CHH), 2,56-3,03 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,30 (d, J=6 Hz, 2H, arch₂nh), 5,26 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, CH), 5,97 (t, J=5 Hz, 1H, CH₂NH), 6,40 (t, J=6 Hz, 1H, arch₂nh), 7,55-7,89 (m, 3H, Ar), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 13,88, 20,93, 22,05, 23,38, 26,03, 29,94, 30,63, 31,02, 39,35, 42,44, 56,51, 119,96, 123,46, 126,40, 133,81, 139,87, 145,64, 154,36, 157,99, 160,46, 169,47, 172,60. LCMS MH=428; Anal Calcd Para C₂₂H₂₉N₅O₄: C, 61,81; H, 6,84; N, 16,38. Encontrado: C, 61,50; H, 6,82; N, 16,23.

5.18 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-urea

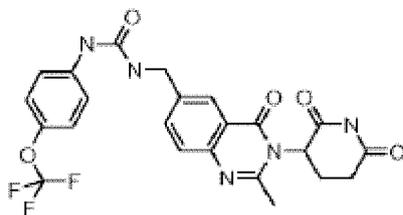


A una suspensión agitada de hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,47 g, 1,4 mmoles) y trietilamina (0,27 ml, 2,0 mmoles) en THF (8 ml) a 5~10°C, se añadió isocianato 4-clorofenilo (0,28 g, 1,8 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se paró con metanol (~1 ml), y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (Gel de sílice, metanol/cloruro de metileno 4%/96%) para proporcionar 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-urea como un sólido blanquecino (400 mg, rendimiento 63%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, grad. Hasta 95/5 en 5 min. Mantenido 5 min, 6,18 min (98,9%); mp, 225-227°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 2,15-2,20 (m, 1H, CHH), 2,56-2,91 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,41 (d, J=5 Hz, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, CH), 6,81 (t, J=6 Hz, 1H, CH₂NH), 7,23-7,95 (m, 7H, Ar), 8,80 (s, 1H, NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,93, 23,38, 30,61, 42,33, 56,54, 119,23, 120,01, 123,67, 124,57, 126,53, 128,42, 133,95, 139,05, 139,37, 145,74, 154,53, 155,09, 160,46, 169,47, 172,60. LCMS MH=454, 456; Anal Calcd Para C₂₂H₂₀N₅O₄Cl+0,8 H₂O: C, 56,43; H, 4,65; N, 14,95; Cl, 7,57. Encontrado: C, 56,45; H, 4,56; N, 14,87; Cl, 7,69.

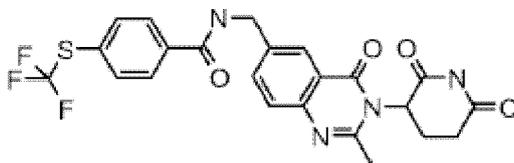
5.19 1-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-m-tolil-urea



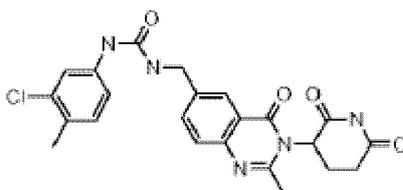
A una suspensión agitada de hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,5 mmoles) y trietilamina (0,29 ml, 2,1 mmoles) en THF (12 ml) a 5~10°C, se añadió isocianato de m-toluido (0,25 ml, 1,9 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se paró con metanol (~1 ml), y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (Gel de sílice, metanol/cloruro de metileno 4%/96%) para proporcionar 1-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-m-tolil-urea como un sólido blanquecino (437 mg, rendimiento 68%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, grad. Hasta 95/5 en 5 min, mantenido 5 min, 5,95 min (99,0%); mp, 200-202°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 2,07-2,24 (m, 4H, arch₃, CHH), 2,56-2,88 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,40 (d, J=5 Hz, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, CH), 6,70-7,95 (m, 8H, Ar y CH₂NH), 8,54 (s, 1H, NH), 11,01 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,92, 21,19, 23,39, 30,61, 42,30, 56,53, 114,93, 118,27, 120,00, 121,87, 123,63, 126,53, 128,44, 133,94, 137,70, 139,23, 140,26, 145,73, 154,50, 155,22, 160,46, 169,48, 172,61. LCMS MH=434; Anal Calcd Para C₂₃H₂₃N₅O₄+1,4 H₂O: C, 60,23; H, 5,67; N, 15,27. Encontrado: C, 60,18; H, 5,44; N, 15,09.

5.20 1-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea

5 A una suspensión agitada de hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,49 g, 1,5 mmoles) y trietilamina (0,28 ml, 2,1 mmoles) en THF (12 ml) a 5~10°C, se añadió isocianato de trifluorometoxi-fenilo (0,29 ml, 1,9 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se paró con metanol (~1 ml), y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (Gel de sílice, metanol/cloruro de metileno 4%/96%) para proporcionar 1-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea como un sólido blanquecino (490 mg, rendimiento 67%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, grad. Hasta 95/5 en 5 min, mantenido 5 min, 6,47 min (98,6%); mp, 201-203°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 2,15-2,20 (m, 1H, CHH), 2,56-2,90 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,42 (d, J=5 Hz, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, CH), 6,84 (t, J=6 Hz, 1H, CH₂NH), 7,21-7,96 (m, 7H, Ar), 8,88 (s, 1H, NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,93, 23,39, 30,61, 42,33, 56,53, 118,81, 120,01, 120,17 (q, J_{C-F}=255 Hz), 121,54, 123,66, 126,54, 133,93, 139,04, 139,69, 142,08, 145,76, 154,52, 155,12, 160,46, 169,48, 172,60. LCMS MH=504; Anal Calcd Para C₂₃H₂₀N₅O₅F₃+0,2 H₂O: C, 54,48; H, 4,06; N, 13,81; F, 11,24. Encontrado: C, 54,25; H, 4,00; N, 13,59; F, 11,24.

5.21 N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-4-trifluorometilsulfanil-benzamida

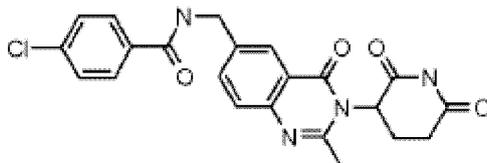
20 A una suspensión agitada de hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,47 g, 1,4 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), se añadió cloruro de 4-trifluorometiltio-benzoilo (0,35 ml, 2,1 mmoles) y N,N-diisopropil etilamina (0,58 ml, 3,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna (Gel de sílice, metanol/cloruro de metileno 4%/96%) para proporcionar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-4-trifluorometil-sulfanil-benzamida como un sólido blanquecino (470 mg, rendimiento 66%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, gradiente hasta 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,63 min (96,8%); mp, 169-171°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 2,15-2,20 (m, 1H, CHH), 2,56-2,86 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,60 (d, J=5 Hz, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, CH), 7,59-8,03 (m, 7H, Ar), 9,35 (t, J=5 Hz, 1H, CH₂NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,89, 23,41, 30,60, 42,38, 56,52, 120,01, 123,90, 126,33, 126,64, 128,64, 129,46 (q, J_{C-F}=307 Hz), 134,09, 135,91, 136,69, 137,86, 145,85, 154,64, 160,41, 165,28, 169,47, 172,62. LCMS MH=505; Anal Calcd Para C₂₃H₁₉N₄O₄F₃S+0,8 H₂O: C, 53,24; H, 4,00; N, 10,80; F, 10,98; S, 6,18. Encontrado: C, 53,17; H, 3,83; N, 10,60; F, 10,74; S, 6,14.

5.22 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-urea

35 A una suspensión agitada de hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,46 g, 1,4 mmoles) y trietilamina (0,27 ml, 1,9 mmoles) en THF (10 ml) a 5~10°C, se añadió isocianato de 3-cloro-4-metil-fenilo (0,24 ml, 1,8 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se paró con metanol (~1 ml), y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (Gel

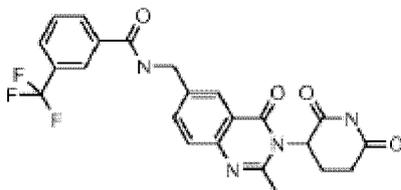
de sílice, metanol/cloruro de metileno 4%/96%) para proporcionar 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-urea como un sólido blanquecino (450 mg, rendimiento 70%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, grad. Hasta 95/5 en 5 min, mantenido 5 min, 6,38 min (98,4%); mp, 186-188°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 2,15-2,23 (m, 4H, CHH y CH₃Ar), 2,56-2,86 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,40 (d, J=6 Hz, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, CH), 6,81 (t, J=5 Hz, 1H, CH₂NH), 7,11-7,95 (m, 6H, Ar), 8,75 (s, 1H, NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 18,71, 20,93, 23,39, 30,61, 42,34, 56,53, 116,45, 117,66, 120,01, 123,67, 126,54, 127,39, 130,99, 132,96, 133,95, 139,05, 139,58, 145,76, 154,51, 155,08, 160,47, 169,47, 172,60. LCMS MH=468, 470; Anal Calcd Para C₂₃H₂₂N₅O₄Cl+0,6 H₂O: C, 57,71; H, 4,88; N, 14,63; Cl, 7,41. Encontrado: C, 57,63; H, 4,96; N, 14,50; Cl, 7,64.

10 **5.23 4-cloro-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-benzamida**



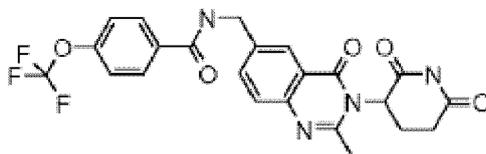
A una suspensión agitada de hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,54 g, 1,6 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), se añadió cloruro de 4-dicloro-benzoilo (0,31 ml, 2,4 mmoles) y N,N-diisopropil etilamina (0,66 ml, 4,0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna (Gel de sílice, metanol/cloruro de metileno 4%/96%) para proporcionar 4-cloro-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-benzamida como un sólido blanco (298 mg, rendimiento 42%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, gradiente hasta 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,00 min (99,0%); mp, 267-269°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 2,15-2,18 (m, 1H, CHH), 2,57-2,85 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,59 (d, J=5 Hz, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, CH), 7,54-7,95 (m, 7H, Ar), 9,24 (t, J=5 Hz, 1H, CH₂NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,91, 23,40, 30,60, 42,33, 56,52, 120,01, 123,89, 126,62, 128,44, 129,15, 132,84, 134,09, 136,16, 138,02, 145,83, 154,60, 160,43, 165,23, 169,45, 172,60. LCMS MH=439, 441; Anal Calcd Para C₂₂H₁₉N₄O₄Cl+0,3 H₂O: C, 59,48; H, 4,45; N, 12,61; Cl, 7,98. Encontrado: C, 59,32; H, 4,10; N, 12,50; Cl, 7,99.

25 **5.24 N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida**



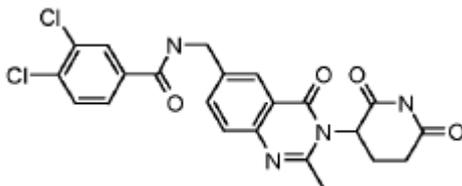
A una disolución agitada de ácido 3-trifluorometil-benzoico (0,30 g, 1,6 mmoles) en DMF (8 ml) en un baño de aceite a 40°C, se añadió 1.1' carbonildiimidazol (0,28 g, 1,7 mmoles), y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,53 g, 1,6 mmoles), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna (Gel de sílice, metanol/cloruro de metileno 4%/96%) para proporcionar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida como un sólido blanquecino (430 mg, rendimiento 59%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, grad. Hasta 95/5 en 5 min, mantenido 5 min. 6,20 min (98,5%); mp, 220-222°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 2,15-2,20 (m, 1H, CHH), 2,56-2,91 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,62 (d, J=5 Hz, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, CH), 7,59-8,25 (m, 7H, Ar), 9,42 (t, J=5 Hz, 1H, CH₂NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,90, 23,41, 30,60, 42,45, 56,53, 120,02, 123,79 (q, J_{C-F}=11 Hz), 123,79 (d, J_{C-F}=3 Hz), 123,95 (q, J_{C-F}=275 Hz), 124,04, 126,67, 127,96 (d, J_{C-F}=3 Hz), 129,19 (d, J_{C-F}=32 Hz), 129,74, 131,38, 134,18, 134,88, 137,81, 145,88, 154,65, 160,43, 164,73, 169,45, 172,59. LCMS MH=473; Anal Calcd Para C₂₃H₁₉N₄O₄F₃+0,3 H₂O: C, 57,81; H, 4,13; N, 11,73; F, 11,93. Encontrado: C, 57,77; H, 4,11; N, 11,69; F, 11,97.

40 **5.25 N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida**



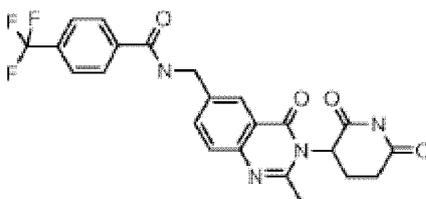
A una suspensión agitada de hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,49 g, 1,4 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), se añadió cloruro de 4-trifluorometoxi-benzoilo (0,34 ml, 2,2 mmoles) y N,N-diisopropil etilamina (0,63 ml, 3,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna (Gel de sílice, metanol/cloruro de metileno 4%/96%) para proporcionar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida como un sólido blanquecino (500 mg, rendimiento 71%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, gradiente hasta 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,40 min (99,5%); mp, 165-167°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 2,15-2,20 (m, 1H, CHH), 2,56-2,88 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,60 (d, J=5 Hz, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, CH), 7,458-8,04 (m, 7H, Ar), 9,28 (t, J=5 Hz, 1H, CH₂NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,90, 23,40, 30,60, 42,35, 56,53, 119,93 (q, J_{C-F}=257 Hz), 120,01, 120,67, 123,87, 126,62, 129,56, 133,19, 134,17, 134,07, 137,97, 145,83, 150,35, 154,61, 160,43, 165,06, 169,45, 172,59. LCMS MH=489; Anal Calcd Para C₂₃H₁₉N₄O₅F₃+1,1 H₂O: C, 54,36; H, 4,20; N, 11,02; F, 11,21. Encontrado: C, 54,40; H, 3,89; N, 10,67; F, 11,06.

5.26 3,4-dicloro-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-benzamida

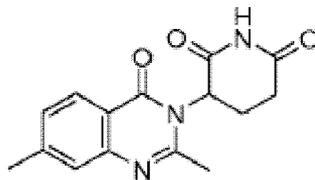


A una suspensión agitada de hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,45 g, 1,4 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), se añadió cloruro de 3,4-dicloro-benzoilo (0,34 g, 1,6 mmoles) y N,N-diisopropil etilamina (0,54 ml, 3,2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna (Gel de sílice, metanol/cloruro de metileno 4%/96%) para proporcionar 3,4-dicloro-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-benzamida como un sólido blanquecino (290 mg, rendimiento 46%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, gradiente hasta 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,45 min (99,6%); mp, 177-179°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 2,16-2,18 (m, 1H, CHH), 2,56-2,84 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,59 (d, J=5 Hz, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J=5, 9 Hz, 1H, CH), 7,58-8,14 (m, 6H, Ar), 9,34 (t, J=5 Hz, 1H, CH₂NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,91, 23,41, 30,61, 42,47, 56,54, 120,01, 124,04, 126,66, 127,56, 129,20, 130,77, 131,32, 134,17, 134,37, 137,71, 145,88, 154,65, 160,42, 164,00, 169,45, 172,60. LCMS MH=473, 475; Anal Calcd Para C₂₂H₁₈N₄O₄Cl₂+1,0 CH₂Cl₂: C, 53,78; H, 4,10; N, 11,40; Cl, 14,43. Encontrado: C, 53,44; H, 4,11; N, 11,27; Cl, 14,80.

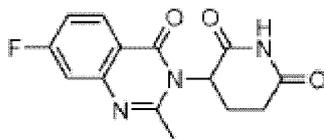
5.27 N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-4-trifluorometil-benzamida



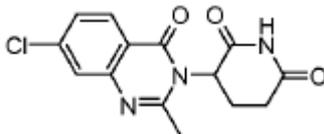
A una disolución agitada de ácido 4-trifluorometil-benzoico (0,30 g, 1,6 mmoles) en DMF (8 ml) en un baño de aceite a 40°C, se añadió 1.1' carbonildiimidazol (0,29 g, 1,8 mmoles), y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió hidrógeno cloruro de 3-(6-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,54 g, 1,6 mmoles), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna (Gel de sílice, metanol/cloruro de metileno 4%/96%) para proporcionar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-4-trifluorometil-benzamida como un sólido blanquecino (500 mg, rendimiento 67%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, grad. Hasta 95/5 en 5 min, mantenido 5 min, 6,33 min (99,1%); mp, 221-223°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 2,14-2,20 (m, 1H, CHH), 2,56-2,88 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,62 (d, J=5 Hz, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, CH), 7,59-8,11 (m, 7H, Ar), 9,40 (t, J=5 Hz, 1H, CH₂NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,90, 23,41, 30,60, 42,41, 56,53, 120,03, 123,90 (q, J_{C-F}=253 Hz), 123,95, 125,36 (d, J_{C-F}=3 Hz), 125,45 (d, J_{C-F}=3 Hz), 126,65, 128,14, 131,23 (d, J_{C-F}=31 Hz), 134,11, 137,83, 145,87, 154,64, 160,42, 165,12, 169,45, 172,59. LCMS MH=473; Anal Calcd Para C₂₃H₁₉N₄O₄F₃: C, 58,48; H, 4,05; N, 11,86; F, 12,06. Encontrado: C, 58,36; H, 3,96; N, 11,75; F, 11,84.

5.28 3-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona

5 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-4-metilbenzoico (2,0 g, 13 mmoles) e imidazol (1,1 g, 16 mmoles) en acetonitrilo (20 ml), se añadió cloruro de acetilo (1,1 ml, 16 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (2,2 g, 13 mmoles), imidazol (2,0 g, 30 mmoles) y trifenil fosfito (4,2 ml, 16 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla, se añadió agua (60 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×50 ml), acetato de etilo (2×50 ml), y agua (50 ml) para proporcionar 3-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (2,52 g, rendimiento 67%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 5,13 min (99,9%); mp: 305°C (descomp); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,08-2,24 (m, 1H, CHH), 2,45 (s, 3H, CH₃), 2,56-2,75 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,81-2,91 (m, 1H, CHH), 5,24 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,32 (dd, J=1,8 Hz 1H, Ar), 7,43 (s, 1H, Ar), 7,91 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 11,00 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 21,00, 21,35, 23,45, 30,61, 56,43, 117,94, 125,80, 126,10, 127,97, 145,21, 146,98, 154,96, 160,34, 169,56, 172,62; LCMS: MH=286; Anal Calcd para C₁₅H₁₅N₃O₃: C, 63,15; H, 5,21; N, 14,73. Encontrado: C, 63,14; H, 5,21; N, 14,76.

15 5.29 3-(7-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona

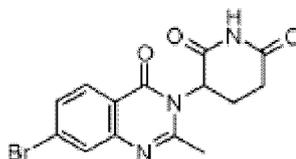
20 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (2,5 g, 16 mmoles) e imidazol (1,3 g, 19 mmoles) en acetonitrilo (25 ml), se añadió cloruro de acetilo (1,4 ml, 19 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (2,7 g, 16 mmoles), imidazol (2,4 g, 36 mmoles) y trifenil fosfito (5,1 ml, 19 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla, se añadió agua (60 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×50 ml), acetato de etilo (2×50 ml), y agua (50 ml) para proporcionar 3-(7-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (2,5 g, rendimiento 52%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,83 min (100%); mp: 243-245°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,15-2,22 (m, 1H, CHH), 2,58-2,71 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,79-2,86 (m, 1H, CHH), 5,28 (dd, J=5, 11 Hz, 1H, NCH), 7,34-7,44 (m, 2H, Ar), 8,10 (dd, J=6, 9 Hz, 1H, Ar), 11,05 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,89, 23,50, 30,58, 56,59, 111,62 (d, J_{C-F}=22 Hz), 115,26 (d, J_{C-F}=24 Hz), 117,32, 129,19 (d, J_{C-F}=11 Hz), 148,97 (d, J_{C-F}=13 Hz), 156,65, 159,77, 165,83 (d, J_{C-F}=252 Hz), 169,41, 172,59; LCMS: MH=290; Anal Calcd para C₁₄H₁₂N₃O₃F: C, 58,13; H, 4,18; N, 14,53; F, 6,57. Encontrado: C, 58,09; H, 4,08; N, 14,42; F, 6,72.

30 5.30 3-(7-cloro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona

35 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-4-clorobenzoico (5,0 g, 29 mmoles) e imidazol (2,4 g, 35 mmoles) en acetonitrilo (50 ml), se añadió cloruro de acetilo (2,5 ml, 35 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (4,8 g, 29 mmoles), imidazol (4,4 g, 64 mmoles) y trifenil fosfito (8,4 ml, 32 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. La suspensión se filtró y se lavó con acetonitrilo (50 ml) y agua (2×50 ml) para proporcionar 3-(7-cloro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (6,5 g, rendimiento 73%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,36 min (99,9%); mp: 291-293°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,16-2,23 (m, 1H, CHH), 2,59-2,72 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,79-2,92 (m, 1H, CHH), 5,29 (dd, J=5, 11 Hz, 1H, NCH), 7,53 (dd, J=2,9 Hz, 1H, Ar), 7,69 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 8,03 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 11,07 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,84, 23,53, 30,58, 56,65, 19,06, 125,70, 126,91, 128,07, 139,30, 147,89, 156,74,

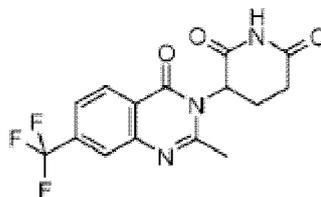
159,89, 169,35, 172,58; LCMS: MH=306, 308; Anal Calcd para C₁₄H₁₂N₃O₃Cl: C, 55,00; H, 3,96; N, 13,74; Cl, 11,60. Encontrado: C, 55,24; H, 3,78; N, 13,74; Cl, 12,01.

5.31 3-(7-bromo-2-metil-4H-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



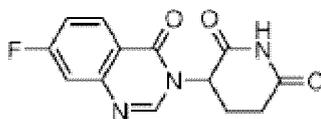
- 5 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-4-bromobenzoico (2,0 g, 9,3 mmoles) e imidazol (0,8 g, 11 mmoles) en acetonitrilo (20 ml), se añadió cloruro de acetilo (0,8 ml, 11 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (1,5 g, 9,3 mmoles), imidazol (1,4 g, 20 mmoles) y trifenil fosfito (2,9 ml, 11 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla, se añadió agua (30 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×50 ml), acetato de etilo (2×50 ml), y agua (50 ml) para proporcionar 3-(7-bromo-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (2,4 g, rendimiento 75%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 18,65 min (98,9%); mp: 315-317°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,08-2,22 (m, 1H, CHH), 2,62-2,79 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,80-2,91 (m, 1H, CHH), 5,28 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,66 (dd, J=2, 8 Hz, 1H, Ar), 7,84 (d, J=2 Hz 2H, Ar), 7,95 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 11,05 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,83, 23,53, 24,02, 30,58, 56,67, 119,36, 128,06, 128,29, 128,80, 129,67, 147,93, 156,69, 160,02, 169,33, 172,57; LCMS: MH=350, 352; Anal Calcd para C₁₄H₁₂N₃O₃Br: C, 48,02; H, 3,45; N, 12,00; Br, 22,82. Encontrado: C, 47,94; H, 3,17; N, 11,85; Br, 20,65.

5.32 3-(2-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



- 20 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-4-(trifluorometil)benzoico (3,0 g, 15 mmoles) e imidazol (1,2 g, 18 mmoles) en acetonitrilo (30 ml), se añadió cloruro de acetilo (1,3 ml, 18 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (2,4 g, 15 mmoles), imidazol (2,2 g, 32 mmoles) y trifenil fosfito (4,6 ml, 18 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla, se añadió agua (100 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×50 ml), acetato de etilo (2×50 ml), hidrógeno carbonato de sodio (sat, 50 ml) y agua (50 ml) para proporcionar un sólido blanco, que se disolvió en DMSO (10 ml). A la disolución, se añadió agua (3 ml) para proporcionar una suspensión. La suspensión se filtró y se lavó con DMSO (2 ml) para proporcionar un sólido blanco. El sólido se agitó en agua (50 ml) a 60°C durante 2 horas, y a temperatura ambiente toda la noche. La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×50 ml) para proporcionar 3-(2-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (1,17 g, rendimiento 24%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 8,14 min (99,9%); mp: 277-279°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,18-2,25 (m, 1H, CHH), 2,59-2,74 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,81-2,88 (m, 1H, CHH), 5,34 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,80 (dd, J=2, 8 Hz, 1H, Ar), 7,96 (s, 1H, Ar), 8,24 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 11,09 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,73, 23,54, 30,57, 56,82, 122,30 (q, J_{C-F}=3 Hz), 122,99, 123,45 (q, J_{C-F}=273 Hz), 123,74 (q, J_{C-F}=4 Hz), 127,85, 134,22 (q, J_{C-F}=32 Hz), 146,84, 156,98, 159,80, 169,24, 172,56; LCMS: MH=340; Anal Calcd para C₁₅H₁₂N₃O₃F₃: C, 53,10; H, 3,57; N, 12,39; F, 16,80. Encontrado: C, 52,55; H, 3,42; N, 12,21; F, 17,18.

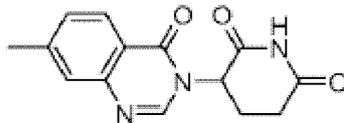
5.33 3-(7-fluoro-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



Etapa 1: Una mezcla de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (2,5 g, 16 mmoles) y CDI (2,4 g, 15 mmoles) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la suspensión, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (2,4 g, 15 mmoles) e hidrógeno carbonato de sodio (1,6 g, 19 mmoles), y la mezcla se calentó a 50°C durante 21 horas. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró y se lavó con acetonitrilo (5 ml) y agua (2×20 ml). El sólido se agitó en metanol (15 ml) toda la noche. La suspensión se filtró y se lavó con metanol (15 ml) para proporcionar 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-fluorobenzamida como un sólido blanquecino (1,9 g, rendimiento 45%): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,91-1,96 (m, 1H, CHH), 2,04-2,18 (m, 1H, CHH), 2,50-2,56 (m, 1H, CHH), 2,73-2,85 (m, 1H, CHH), 4,67-4,76 (m, 1H, NCH), 6,35 (dt, J=2, 9 Hz, 1H, Ar), 6,48 (dd, J=2, 12 Hz, 1H, Ar), 6,76 (brs, 2H, NH₂), 7,58 (dd, J=7, 8 Hz, 1H, Ar), 8,50 (d, J=8 Hz, 1H, NH), 10,84 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 24,06, 30,91, 48,98, 101,30 (d, J_{C-F}=23 Hz), 101,60 (d, J_{C-F}=22 Hz), 110,60, 130,66 (d, J_{C-F}=11 Hz), 152,16 (d, J_{C-F}=12 Hz), 164,46 (d, J_{C-F}=246 Hz), 167,80, 172,30, 172,94.

Etapa 2: Una disolución de 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-fluoro-benzamida (0,9 g, 3,4 mmoles) y ortoformato de trimetilo (4 ml) y ácido p-tolueno sulfónico (110 mg) se calentó hasta 160°C en un horno microondas durante 15 minutos. A la mezcla, se añadió metanol (10 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con metanol para proporcionar 3-(7-fluoro-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (650 mg, rendimiento 70%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 2,45 min (96,1%); mp: 296-298°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,13-2,19 (m, 1H, CHH), 2,63-2,73 (m, 2H, 2CHH), 2,82-2,93 (m, 1H, CHH), 5,50 (br, 1H, NCH), 7,46 (dt, J=3, 9 Hz, 1H, Ar), 7,53 (dd, J=3,10 Hz, 1H, Ar), 8,22 (dd, J=6, 9 Hz, 1H, Ar), 8,42 (s, 1H, CH), 11,18 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 22,45, 30,88, 56,43, 112,3 (d, J_{C-F}=22 Hz), 115,91 (d, J_{C-F}=23 Hz), 118,38, 129,32 (d, J_{C-F}=11 Hz), 148,71, 149,65 (d, J_{C-F}=14 Hz), 159,00, 165,70 (d, J_{C-F}=252 Hz), 169,76, 172,41; LCMS: MH=276; Anal Calcd para C₁₃H₁₀N₃O₃F: C, 56,73; H, 3,66; N, 15,27. Encontrado: C, 56,39; H, 3,60; N, 15,16.

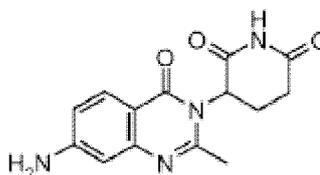
5.34 3-(7-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



Etapa 1: Una mezcla de ácido 2-amino-4-metilbenzoico (2,0 g, 13 mmoles) y CDI (2,0 g, 12 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la suspensión, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (2,0 g, 12 mmoles) e hidrógeno carbonato de sodio (1,3 g, 16 mmoles), y la mezcla se calentó a 50°C durante 21 horas. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró y se lavó con agua (50 ml) y acetato de etilo (20 ml). El sólido se secó en un horno de vacío toda la noche para proporcionar 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metil-benzamida como un sólido blanco (2,2 g, rendimiento 69%): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,90-1,96 (m, 1H, CHH), 2,05-2,14 (m, 1H, CHH), 2,18 (s, 3H, CH₃), 2,49-2,55 (m, 1H, CHH), 2,72-2,84 (m, 1H, CHH), 4,67-4,75 (m, 1H, NCH), 6,36 (dd, J=2, 8 Hz, 1H, Ar), 6,43 (br, 2H, NHH, Ar), 6,51 (s, 1H, NHH), 7,43 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 8,38 (d, J=8 Hz, 1H, NH), 10,83 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 21,05, 24,21, 30,99, 48,97, 111,26, 115,74, 116,48, 128,09, 141,71, 149,96, 168,54, 172,50, 173,04; LCMS: MH=262.

Etapa 2: Una disolución de 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metil-benzamida (1,0 g, 3,8 mmoles) y ortoformato de trimetilo (10 ml) y ácido p-tolueno sulfónico (250 mg) se calentó hasta 160°C en un horno microondas durante 30 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con metanol (20 ml), agua (20 ml) y metanol (20 ml) para proporcionar 3-(7-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanquecino (880 mg, rendimiento 85%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 5,14 min (97,1%); mp: 313-315°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,11-2,18 (m, 1H, CHH), 2,48 (s, 3H, CH₃), 2,61-2,74 (m, 2H, 2CHH), 2,82-2,92 (m, 1H, CHH), 5,46 (br, 1H, NCH), 7,41 (dd, J=1, 8 Hz, 1H, Ar), 7,53 (s, 1H, Ar), 8,03 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 8,33 (s, 1H, CH), 11,15 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 21,23, 22,51, 30,91, 56,74, 118,95, 125,93, 126,74, 128,66, 145,27, 147,35, 147,59, 159,54, 169,88, 172,44; LCMS: MH=272; Anal Calcd para C₁₄H₁₃N₃O₃+0,1 H₂O: C, 61,58; H, 4,87; N, 15,39. Encontrado: C, 61,41; H, 4,87; N, 15,15.

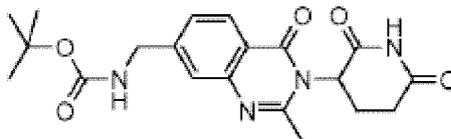
5.35 3-(7-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



Etapa 1: A una mezcla agitada de ácido 2-amino-4-nitrobenzoico (5,0 g, 28 mmoles) e imidazol (2,2 g, 33 mmoles) en acetonitrilo (50 ml), se añadió cloruro de acetilo (2,3 ml, 33 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (4,5 g, 28 mmoles), imidazol (4,1 g, 60 mmoles) y trifetil fosfito (8,7 ml, 33 mmoles), y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla, se añadió agua (60 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×50 ml), acetato de etilo (2×50 ml), y agua (50 ml) para proporcionar 3-(2-metil-7-nitro-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanquecino (4,8 g, rendimiento 55%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 5,69 min (95,4%); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,15-2,25 (m, 1H, CHH), 2,59-2,69 (m, 2H, 2CHH), 2,70 (s, 3H, CH₃), 2,79-2,87 (m, 1H, CHH), 5,35 (dd, J=6, 12 Hz, 1H, NCH), 8,20-8,29 (m, 2H, Ar), 8,34 (d, J=2 Hz, 1H, Ar), 11,10 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,60, 23,53, 30,49, 56,85, 120,26, 121,58, 124,35, 128,30, 147,08, 151,30, 157,61, 159,52, 160,09, 172,48; LCMS: MH=317.

Etapa 2: Una suspensión de 3-(2-metil-7-nitro-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (4,8 g, 13 mmoles) y 20% Pd(OH)₂/C (1,0 g) en ciclohexeno (15 ml) y DMF (60 ml) se calentó en un baño de aceite a 125°C toda la noche. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se lavó con DMF (30 ml). Al filtrado, se añadió agua (150 ml) para proporcionar una suspensión. La suspensión se filtró y se lavó con agua (50 ml) para proporcionar 3-(7-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanquecino (3,07 g, rendimiento 71%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 5/95 grad 95/5 en 5 min CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,08 min (97,3%) [la muestra se disolvió en 0,1% H₃PO₄]; mp: 305-307°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,05-2,16 (m, 1H, CHH), 2,53 (s, 3H, CH₃), 2,58-2,69 (m, 2H, 2CHH), 2,75-2,86 (m, 1H, CHH), 5,10 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, NCH), 6,11 (brs, 2H, NH₂), 6,54 (d, J=2 Hz, 1H, Ar), 6,68 (dd, J=2, 8 Hz, 1H, Ar), 10,93 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 21,36, 23,43, 30,63, 55,97, 106,12, 109,17, 114,70, 127,28, 148,95, 154,42, 154,61, 159,85, 169,87, 172,67; LCMS: MH=287; Anal Calcd para C₁₄H₁₄N₄O₃: C, 58,74; H, 4,93; N, 19,57. Encontrado: C, 58,60; H, 4,83; N, 19,40.

5.36 Éster terc-butílico del ácido [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilmetil]-carbámico



Etapa 1: A una disolución agitada de éster metílico del ácido 4-metil-2-nitro-benzoico (108,5 g, 555,7 mmoles) en acetonitrilo (750 ml), se añadió NBS (97,9 g, 550,1 mmoles). La mezcla se calentó hasta un reflejo suave con una bombilla de 200 W encendida durante 5,5 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (1.500 ml). La disolución se lavó con agua (2×600 ml) y disolución salina concentrada (300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para proporcionar un aceite marrón. Al aceite, se añadió éter t-butil metílico (300 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 15 minutos. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta aproximadamente 53°C durante una hora, y a 45°C, y a 20~25°C, mientras se sopla nitrógeno con una pipeta de vidrio toda la noche. La suspensión se filtró mediante un embudo con poro de tamaño medio. El sólido was se lavó con una mezcla de disolventes pre-enfriada a 10°C de heptano/MTBE (1/2 vol/vol) y se secó con succión en una campana toda la noche para proporcionar éster metílico del ácido 4-bromometil-2-nitro-benzoico como un sólido blanquecino (66 g, rendimiento 43%). El sólido se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapa 2: Una mezcla agitada de éster metílico del ácido 4-bromometil-2-nitro-benzoico (66,3 g, 241,9 mmoles), iminodicarboxilato de di-terc-butilo (52,72 g, 242,6 mmoles), carbonato de cesio (161,58 g, 495,9 mmoles), y yoduro de litio (1,62 g, 12 mmoles) en 2-butanona (700 ml) se calentó a reflujo en un baño de aceite a 100°C durante 12 horas mientras se agitaba con un agitador mecánico. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente. A la mezcla, se añadió disolución salina concentrada (300 ml), agua (300 ml), y acetato de etilo (600 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite. Las dos capas se separaron, y la capa orgánica se evaporó hasta un volumen menor. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2×150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución salina concentrada (1×500 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio mientras se decoloraban al mismo tiempo con carbón a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La mezcla negra se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se evaporó para proporcionar éster metílico del ácido 4-(di-terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-nitro-benzoico como un aceite marrón (96,0 g, rendimiento 96,7%). El producto se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapa 3: A una disolución marrón agitada de éster metílico del ácido 4-(di-terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-nitro-benzoico (95,97 g, 233,8 mmoles) en cloruro de metileno (800 ml), se añadió ácido trifluoroacético (33,87 ml, 455,9 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió bicarbonato de sodio sat. (500 ml) a la disolución, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para proporcionar éster metílico del ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-nitro-benzoico

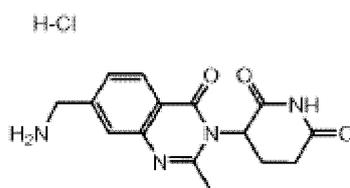
como un aceite marrón (64,36 g, rendimiento crudo 88%). El producto se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

5 Etapa 4: Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-nitro-benzoico (64,36 g, 207,4 mmoles), hidróxido de litio (5,96 g, 248,9 mmoles) en metanol (500 ml) y agua (250 ml) se agitó con un agitador mecánico a temperatura ambiente toda la noche. El metanol se evaporó, y a la disolución acuosa, se añadió 1 N hcl (300 ml) para formar el precipitado. Se añadió éter (350 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. No se formó la precipitación deseada. La mezcla se evaporó. A la mezcla, se añadió agua (500 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5×120 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron para proporcionar ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-nitro-benzoico como un aceite marrón (56,69 g, rendimiento 92%). El producto se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

15 Etapa 5: Una mezcla de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-nitro-benzoico (56,57, 190,9 mmoles) en metanol (250 ml) y paladio/carbón (5,66 g, 10% en peso) se hidrogenó con un agitador Parr toda la noche a 51 psi. La mezcla negra se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se evaporó para proporcionar un aceite marrón, que se agitó en éter (300 ml) toda la noche. La suspensión de sólidos de éter se filtró para proporcionar ácido 2-amino-4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-benzoico como un sólido marrón (42,0 g, rendimiento 84%). El producto se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

20 Etapa 6: A una disolución agitada de ácido 2-amino-4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-benzoico (24,75 g, 92,94 mmoles), imidazol (7,59 g, 111,53 mmoles) en acetonitrilo (300 ml), se añadió cloruro de acetilo (7,96 ml, 111,53 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (15,30 g, 92,94 mmoles), imidazol (12,66 g, 185,89 mmoles) y trifenil fosfito (29,23 ml, 111,53 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla marrón se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía flash en columna (Gel de sílice, metanol/cloruro de metileno 4%/96%) para proporcionar éster terc-butílico del ácido [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilmetil]-carbámico como un sólido amarillo claro (24,57 g, rendimiento 66%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, grad. Hasta 95/5 en 5 min, mantenido 5 min, 5,97 min (99,7%); mp, 240-242°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 1,29 (brs, 1H, CH del grupo BOC), 1,40 (s, 8H, 8CH del grupo BOC), 2,11-2,19 (m, 1H, CHH), 2,56-2,91 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,26 (d, J=6 Hz, 2H, CH₂NH), 5,25 (dd, J=5, 11 Hz, 1H, CH), 7,35-7,99 (m, 4H, Ar y NHCH₂), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,97, 23,49, 28,19, 30,60, 43,22, 56,48, 78,00, 118,84, 123,99, 125,41, 126,00, 146,93, 147,55, 155,15, 155,81, 160,29, 169,51, 172,61. LCMS MH=401; Anal Calcd Para C₂₀H₂₄N₄O₅: C, 59,99; H, 6,04; N, 13,99. Encontrado: C, 59,78; H, 5,78; N, 13,85.

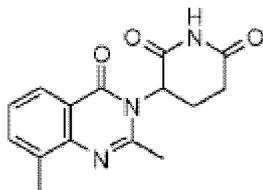
5.37 Hidrógeno cloruro de 3-(7-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



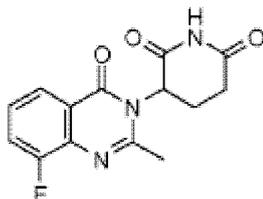
35 Etapa 1: A una disolución marrón agitada de éster terc-butílico del ácido [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilmetil]-carbámico (14,7 g, 36,8 mmoles) en metanol (200 ml) y cloruro de metileno (200 ml), se añadió 2 M hcl en éter (320 ml), y la mezcla se agitó toda la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se agitó en éter (100 ml) durante 2 horas. La suspensión se filtró para proporcionar hidrógeno cloruro de 3-(7-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido amarillo claro (13,2 g, rendimiento crudo 106%). El producto se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

40 Etapa 2: Se disolvió hidrocloreto de 3-(7-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (1,00 g) en agua (100 ml). La disolución se lavó con acetato de etilo (2×100 ml). La capa acuosa se evaporó para proporcionar hidrógeno cloruro de 3-(7-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanquecino (0,86 g, rendimiento 86%); HPLC, Waters Xterra RP 18, 5µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm. Waters LC Módulo 1, 05/95 CH₃CN/0,1% (HCO₂)NH₄, 6,27 min (98,7%); mp, 313-315°C; ¹HRMN (DMSO-d₆) δ 2,17-2,24 (m, 1H, CHH), 2,58-2,89 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,20 (q, J=5 Hz, 2H, arch₂), 5,34 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, CH, escondido bajo el pico de agua), 7,64-8,09 (m, 3H, Ar), 8,72 (brs, 3H, clnh₃), 11,07 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,88, 22,97, 30,57, 41,69, 56,71, 119,61, 125,38, 126,42, 127,25, 141,34, 145,36, 156,66, 159,83, 169,25, 172,57. LCMS MH=301; Anal Calcd Para C₁₅H₁₇N₄O₃Cl+1,0 H₂O y +0,9 hcl: C, 46,48; H, 5,17; N, 14,45; Cl, 17,38. Encontrado: C, 46,68; H, 5,15; N, 14,32; Cl, 17,05.

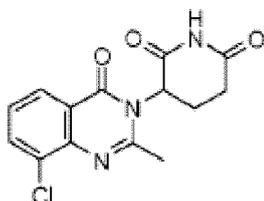
50

5.38 3-(2,8-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona

5 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (3,0 g, 20 mmoles) e imidazol (1,6 g, 24 mmoles) en acetonitrilo (30 ml), se añadió cloruro de acetilo (1,7 ml, 24 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (3,3 g, 20 mmoles), imidazol (3,0 g, 68 mmoles) y trifenil fosfito (6,2 ml, 24 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla, se añadió agua (60 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×100 ml), acetato de etilo (2×100 ml), hidrógeno carbonato de sodio (sat, 100 ml) y agua (100 ml) para proporcionar un sólido blanco, que se agitó en DMSO (20 ml) a 65°C. La mezcla se pulió por filtración y se lavó con DMSO (10 ml). Al filtrado, se añadió agua (100 ml) para proporcionar una suspensión. La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×50 ml) para proporcionar 3-(2,8-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (3,2 g, rendimiento 56%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 5,85 min (99,6%); mp: 296-298°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,12-2,24 (m, 1H, CHH), 2,51 (s, 3H, CH₃), 2,48-2,74 (m, 2H, 2CHH), 2,66 (s, 3H, CH₃), 2,76-2,91 (m, 1H, CHH), 5,27 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,38 (t, J=8 Hz, 1H, Ar), 7,67 (d, J=7 Hz, 1H, Ar), 7,86 (dd, J=0,6, 8 Hz, 1H, Ar), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 16,91, 20,91, 23,80, 30,60, 56,51, 120,23, 123,59, 126,05, 134,72, 134,94, 145,25, 153,82, 160,71, 169,51, 172,62; LCMS: MH=286; Anal Calcd para C₁₅H₁₅N₃O₃+0,2 H₂O: C, 62,36; H, 5,37; N, 14,54. Encontrado: C, 62,21; H, 5,31; N, 14,43.

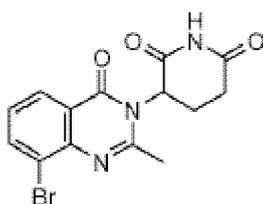
5.39 3-(8-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona

20 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-3-fluorobenzoico (3,0 g, 19 mmoles) e imidazol (1,6 g, 23 mmoles) en acetonitrilo (30 ml), se añadió cloruro de acetilo (1,7 ml, 23 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (3,2 g, 19 mmoles), imidazol (2,9 g, 43 mmoles) y trifenil fosfito (6,1 ml, 23 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla, se añadió agua (60 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×50 ml), acetato de etilo (2×50 ml), y agua (50 ml) para proporcionar un sólido blanco, que se purificó con HPLC preparativa (C18 20/80 CH₃CN/H₂O) para proporcionar un sólido blanco. El sólido blanco en DMSO (20 ml) se calentó a 60°C durante 30 minutos. A la disolución, se añadió agua (10 ml). La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con DMSO (4 ml) y agua (20 ml) para proporcionar 3-(8-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (3,11 g, rendimiento 67%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,7 min (99,7%); mp: 305°C. (descomp); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,16-2,23 (m, 1H, CHH), 2,43-2,76 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,79-2,92 (m, 1H, CHH), 5,32 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,46-7,53 (m, 1H, Ar), 7,67-7,73 (m, 1H, Ar), 7,84-7,94 (m, 1H, Ar), 11,06 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,80, 23,67, 30,58, 56,71, 120,04 (d, J_{C-F}=19 Hz), 121,71 (d, J_{C-F}=4 Hz), 122,31, 126,91 (d, J_{C-F}=8 Hz), 136,04 (d, J_{C-F}=12 Hz), 155,93 (d, J_{C-F}=254 Hz), 155,93, 159,62 (d, J_{C-F}=3 Hz), 169,32, 172,57; LCMS: MH=290; Anal Calcd para C₁₄H₁₂N₃O₃F: C, 58,13; H, 4,18; N, 14,53; F, 6,57. Encontrado: C, 57,87; H, 3,94; N, 14,35; F, 6,91.

5.40 3-(8-cloro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona

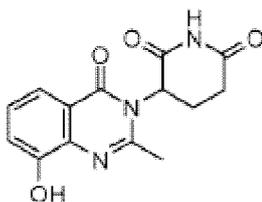
5 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-3-clorobenzoico (2,2 g, 13 mmoles) e imidazol (1,1 g, 16 mmoles) en acetonitrilo (30 ml), se añadió cloruro de acetilo (1,1 ml, 16 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (2,3 g, 14 mmoles), imidazol (1,9 g, 28 mmoles) y trifenil fosfito (4,0 ml, 15 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla, se añadió agua (60 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×50 ml), acetato de etilo (2×50 ml), y agua (50 ml) para proporcionar un sólido blanco, que se agitó en metanol (50 ml) toda la noche. La suspensión se filtró y se lavó con metanol (30 ml) y agua (30 ml) para proporcionar 3-(8-cloro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (1,5 g, rendimiento 38%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 6,51 min (99,6%); mp: 290-292°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,16-2,23 (m, 1H, CHH), 2,59-2,69 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,79-2,87 (m, 1H, CHH), 5,32 (dd, J=5, 11 Hz, 1H, NCH), 7,48 (t, J=8 Hz, 1H, Ar), 7,96-8,02 (m, 2H, Ar), 11,07 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,68, 23,75, 30,51, 56,68, 121,87, 125,08, 126,91, 130,03, 134,69, 143,14, 156,14, 159,88, 169,23, 172,51; LCMS: MH=306, 308; Anal Calcd para C₁₄H₁₂N₃O₃Cl: C, 55,00; H, 3,96; N, 13,74; Cl, 11,60. Encontrado: C, 54,73; H, 3,96; N, 13,58; Cl, 11,03.

5.41 3-(8-bromo-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



15
20
25 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-3-bromobenzoico (1,0 g, 4,6 mmoles) e imidazol (0,38 g, 5,5 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), se añadió cloruro de acetilo (0,6 ml, 8,3 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (0,76 g, 4,6 mmoles), imidazol (0,7 g, 10 mmoles) y trifenil fosfito (1,5 ml, 5,6 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla, se añadió agua (60 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×50 ml), acetato de etilo (2×50 ml), y agua (50 ml) para proporcionar 3-(8-bromo-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (0,34 g, rendimiento 21%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 9,47 min (99,6%); mp: 307-309°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,16-2,23 (m, 1H, CHH), 2,58-2,67 (m, 2H, 2CHH), 2,68 (s, 3H, CH₃), 2,76-2,92 (m, 1H, CHH), 5,31 (dd, J=5, 11 Hz, 1H, NCH), 7,41 (t, J=8 Hz, 1H, Ar), 8,04 (dd, J=2, 8 Hz 1H, Ar), 8,15 (dd, J=1, 8 Hz 1H, Ar), 11,07 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,73, 23,85, 30,57, 56,76, 121,09, 121,82, 125,86, 127,47, 138,08, 144,23, 156,23, 159,97, 169,29, 172,58; LCMS: MH=350, 352; Anal Calcd para C₁₄H₁₂N₃O₃Br: C, 48,02; H, 3,45; N, 12,00; Br, 22,82. Encontrado: C, 47,74; H, 3,23; N, 11,85; Br, 22,42.

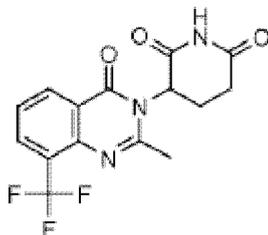
5.42 3-(8-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



30
35
40 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-3-hidroxibenzoico (2,0 g, 13,1 mmoles) e imidazol (2,0 g, 29,4 mmoles) en acetonitrilo (30 ml), se añadió cloruro de acetilo (2,0 ml, 28,7 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (2,2 g, 13,1 mmoles), imidazol (2,0 g, 29,4 mmoles) y trifenil fosfito (4,11 ml, 15,7 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla, se añadió agua (60 ml) y hcl conc hasta pH~1. El disolvente se eliminó en vacío. Al residuo, se añadió agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2×50 ml). A la capa acuosa, se añadió hidrógeno carbonato de sodio (1,8 g) hasta pH=7-8, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para proporcionar una suspensión. La suspensión se filtró para proporcionar 3-(8-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanquecino (0,6 g, rendimiento 16%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,03 min (99,3%); mp: 266-268°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,10-2,22 (m, 1H, CHH), 2,57-2,72 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,78-2,92 (m, 1H, CHH), 5,25 (dd, J=5, 11 Hz, 1H, NCH), 7,19 (dd, J=1, 8 Hz, 1H, Ar), 7,30 (t, J=8 Hz, 1H, Ar), 7,45 (dd, J=1, 8 Hz, 1H, Ar), 9,65 (s, 1H, OH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,92, 23,37, 30,59, 56,45, 115,62, 118,51, 121,19, 127,05, 135,91, 152,34, 153,09, 160,45, 169,52,

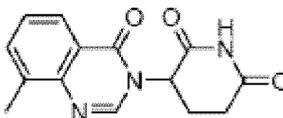
172,62; LCMS: MH=288; Anal Calcd para $C_{14}H_{13}N_3O_4+1 H_2O$: C, 55,08; H, 4,95; N, 13,76. Encontrado: C, 54,88; H, 4,97; N, 13,77.

5.43 3-(2-metil-4-oxo-8-trifluorometil-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona



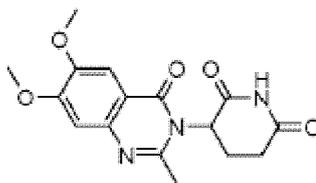
- 5 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-3-(trifluorometil)benzoico (2,0 g, 9,8 mmoles) e imidazol (0,8 g, 12 mmoles) en acetonitrilo (20 ml), se añadió cloruro de acetilo (0,83 ml, 12 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (1,6 g, 9,8 mmoles), imidazol (1,5 g, 22 mmoles) y trifenil fosfito (3,1 ml, 12 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla, se añadió agua (60 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×50 ml), acetato de etilo (2×50 ml), hidrógeno carbonato de sodio (sat, 50 ml) y agua (50 ml) para proporcionar 3-(2-metil-4-oxo-8-trifluorometil-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (0,32 g, rendimiento 10%): HPLC: Waters Symmetry C_{18} , 5 μ m, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 35/65 $CH_3CN/0,1\% H_3PO_4$, 7,57 min (99,8%); mp: 351-353°C; 1H RMN (DMSO- d_6) δ 2,19-2,26 (m, 1H, CHH), 2,59-2,70 (m, 5H, CH_3 , 2CHH), 2,81-2,93 (m, 1H, CHH), 5,34 (dd, J=5, 11 Hz, 1H, NCH), 7,64 (t, J=8 Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, J=8 Hz 1H, Ar), 8,31 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 11,09 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 20,67, 24,05, 30,57, 56,84, 121,48, 123,52 (q, $J_{C-F}=274$ Hz), 124,77 (q, $J_{C-F}=30$ Hz), 125,98, 130,74, 132,29 (q, $J_{C-F}=5$ Hz), 144,20, 156,71, 159,68, 169,28, 172,58; LCMS: MH=340; Anal Calcd para $C_{15}H_{12}N_3O_3F_3+0,3 H_2O+0,1 CH_3CN$: C, 52,34; H, 3,72; N, 12,45; F, 16,34. Encontrado: C, 52,71; H, 3,52; N, 12,31; F, 15,99.

5.44 3-(8-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona

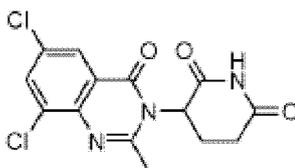


- 20 Etapa 1: Una mezcla de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (2,1 g, 14 mmoles) y cdl (1,9 g, 12 mmoles) en acetonitrilo (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la suspensión, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (2,3 g, 14 mmoles), trietilamina (7,2 ml, 66 mmoles) y ácido acético (8 ml, 132 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. A la mezcla, se añadió agua (75 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se filtró y se lavó con agua (50 ml) y acetato de etilo (20 ml) para proporcionar 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-3-metil-benzamida como un sólido blanco (1,9 g, rendimiento 61%): 1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,92-1,99 (m, 1H, CHH), 2,06 (s, 3H, CH_3), 2,04-2,14 (m, 1H, CHH), 2,51-2,56 (m, 1H, CHH), 2,73-2,85 (m, 1H, CHH), 4,69-4,78 (m, 1H, NCH), 6,22 (brs, 2H, NH_2), 6,50 (t, J=8 Hz, 1H, Ar), 7,10 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 7,40 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 8,47 (d, J=8 Hz, 1H, NH), 10,83 (s, 1H, NH); LCMS: MH=262.

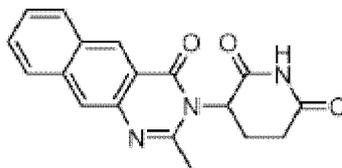
- 30 Etapa 2: Una disolución agitada de 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-3-metil-benzamida (0,9 g, 3,4 mmoles) y ortoformato de trimetilo (4,5 ml) y ácido p-tolueno sulfónico (250 mg) en acetonitrilo (20 ml) se calentó a reflujo durante 17 horas. A la mezcla, se añadió agua (75 ml) y se agitó durante 20 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con metanol (20 ml), agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) para proporcionar un sólido morado. El sólido en NMP (4 ml) se calentó a 80°C durante 30 minutos. A la disolución, se añadió agua (1 ml), y se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con agua (30 ml) para proporcionar 3-(8-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido morado claro (660 mg, rendimiento 72%): HPLC: Waters Symmetry C_{18} , 5 μ m, 3,9×150 mm, 1 ml/min. 240 nm, 30/70 $CH_3CN/0,1\% H_3PO_4$, 3,07 min (98,6%); mp: 290-292°C; 1H RMN (DMSO- d_6) δ 2,11-2,19 (m, 1H, CHH), 2,56 (s, 3H, CH_3), 2,62-2,93 (m, 3H, CH_2 , CHH), 5,48 (br, 1H, NCH), 7,46 (t, J=8 Hz, 1H, Ar), 7,73 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 7,99 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 8,38 (s, 1H, CH), 11,16 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 17,01, 22,53, 30,97, 56,22, 121,36, 123,79, 126,51, 126,86, 135,03, 135,47, 136,39, 145,96, 146,36, 159,97, 169,92, 172,52; LCMS: MH=272; Anal Calcd para $C_{14}H_{13}N_3O_3$: C, 61,99; H, 4,83; N, 15,49. Encontrado: C, 61,70; H, 4,68; N, 15,40.

5.45 3-(6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona

5 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-4,5-dimetoxibenzoico (5,0 g, 25 mmoles) e imidazol (2,1 g, 30 mmoles) en acetonitrilo (50 ml), se añadió cloruro de acetilo (2,2 ml, 30 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (4,2 g, 25 mmoles), imidazol (3,8 g, 56 mmoles) y trifenil fosfito (7,3 ml, 28 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. La suspensión se filtró y se lavó con acetonitrilo (50 ml) y agua (2×50 ml) para proporcionar un sólido. El sólido se agitó en hidrógeno carbonato de sodio (sat, 50 ml) y agua (50 ml) durante 1 hora. La suspensión se filtró y se lavó con agua (2×50 ml) y acetato de etilo (30 ml) para proporcionar 3-(6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (5,7 g, rendimiento 68%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min. 240 nm, 20/80 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 3,26 min (99,8%); mp: 325°C (descomp); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,15-2,19 (m, 1H, CHH), 2,56-2,88 (m, 6H, CH₃, CH₂, CHH), 3,85 (s, 3H, CH₃), 3,90 (s, 3H, CH₃), 5,22 (dd, J=5, 11 Hz, 1H, NCH), 7,09 (s, 1H, Ar), 7,35 (s, 1H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 21,12, 23,21, 30,62, 55,63, 55,97, 56,38, 104,98, 107,31, 113,27, 143,09, 148,40, 153,24, 154,83, 159,76, 169,61, 172,64; LCMS: MH=332; Anal Calcd para C₁₆H₁₇N₃O₅: C, 58,00; H, 5,17; N, 12,68. Encontrado: C, 57,88; H, 5,06; N, 12,77.

5.46 3-(6,8-dicloro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona

20 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-3,5-diclorobenzoico (5,0 g, 24 mmoles) e imidazol (1,9 g, 28 mmoles) en acetonitrilo (60 ml), se añadió cloruro de acetilo (2,0 ml, 28 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (3,9 g, 24 mmoles), imidazol (3,5 g, 52 mmoles) y trifenil fosfito (6,8 ml, 26 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. La suspensión se filtró y se lavó con acetonitrilo (30 ml), agua (2×30 ml), y acetato de etilo (30 ml) para proporcionar 3-(6,8-dicloro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (4,65 g, rendimiento 58%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,78 min (100%); mp: 238-240°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,15-2,22 (m, 1H, CHH), 2,55-2,69 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,78-2,91 (m, 1H, CHH), 5,33 (dd, J=6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,96 (d, J=2 Hz, 1H, Ar), 8,15 (d, J=2 Hz, 1H, Ar), 11,09 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,63, 23,85, 30,54, 56,92, 122,55, 24,24, 130,51, 131,72, 134,38, 142,25, 156,80, 159,07, 169,12, 172,53; LCMS: MH=340, 342; Anal Calcd para C₁₄H₁₁N₃O₃Cl₂: C, 49,43; H, 3,26; N, 12,35; Cl, 20,84. Encontrado: C, 49,21; H, 3,11; N, 12,30; Cl, 19,43.

5.47 3-(2-metil-4-oxo-4H-benzo[g]quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona

35 A una mezcla agitada de ácido 3-amino-2-naftóico (5,4 g, 29 mmoles) e imidazol (2 g, 29 mmoles) en acetonitrilo (60 ml), se añadió cloruro de acetilo (2,1 ml, 29 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla, se añadió hidrógeno cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona (4 g, 25 mmoles), imidazol (3,7 g, 54 mmoles) y trifenil fosfito (7,1 ml, 27 mmoles) y se calentó a reflujo durante 22 horas. La suspensión se filtró y se lavó con acetonitrilo (30 ml), agua (2×30 ml), y acetato de etilo (30 ml) para proporcionar 3-(2-metil-4-oxo-4H-benzo[g]quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido blanco claro (6,3 g, rendimiento 79%): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9×150 mm, 1 ml/min. 240 nm, 30/70 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, 4,59 min (99,7%); mp: 307°C (descomp); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,17-2,26 (m, 1H, CHH), 2,60-2,94 (m, 6H, CH₃, CH₂, CHH), 5,29 (dd, J=5, 11 Hz, 1H, NCH), 7,55-7,60 (m, 1H, Ar), 7,64-7,69 (m, 1H, Ar), 8,09 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 8,18-8,20 (m, 2H, Ar),

8,75 (s, 1H, Ar), 11,06 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 21,16, 23, 60, 30,71, 56,45, 119,52, 123,86, 126,25, 127,47, 127,77, 128,58, 129,24, 129,53, 136,26, 142,20, 153,87, 160,97, 169,70, 172,68; LCMS: MH=322; Anal Calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3 + 0,1 \text{ H}_2\text{O}$: C, 66,91; H, 4,74; N, 13,00. Encontrado: C, 66,78; H, 4,76; N, 12,95.

5.48 Ensayos

5 5.48.1 Ensayo de inhibición de $\text{tnf}\alpha$ en PMBC

Se obtienen células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes normales por centrifugación en densidad Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, EEUU). Las células se cultivan en RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, EEUU) suplementado con 10% AB+siero humano (Gemini Bio-products, Woodland, CA, EEUU), 2 mm L-glutamina, 100 U/ml penicilina, y 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ estreptomycin (Life Technologies).

10 Las PBMC (2×10^5 células) se siembran en placas de cultivo tisular de fondo redondo de 96 pocillos Costar (Corning, NY, EEUU) en triplicado. Las células se estimulan con LPS (de Salmonella abortus equi, Sigma cat. No. L-1887, St. Louis, MO, EEUU) a 1 ng/ml final en ausencia o presencia de compuestos. Los compuestos proporcionados en la presente memoria se disuelven en DMSO (Sigma) y se hacen diluciones adicionales en medio de cultivo inmediatamente antes del uso. La concentración final de DMSO en todos los ensayos puede ser
15 aproximadamente 0,25%. Los compuestos se añaden a las células 1 hora antes de la estimulación con LPS. Las células se incuban durante 18-20 horas a 37°C en 5% CO_2 , y los sobrenadantes se recogen, se diluyen con medio de cultivo y se ensayan para niveles de $\text{tnf}\alpha$ por ELISA (Endogen, Boston, MA, EEUU). Se calculan las CI_{50} usando regresión no lineal, respuesta a la dosis sigmoidal, restringiendo la parte superior a 100% y la inferior a 0%, permitiendo una pendiente variable (graphpad Prism v3.02).

20 5.48.2 Producción de IL-2 y MIP-3 α por células T

Las PBMC se deplecionan de monocitos adherentes poniendo 1×10^8 PBMC en 10 ml de medio completo (RPMI 1640 suplementado con 10% suero bovino fetal inactivado con calor, 2 mm L-glutamina, 100 U/ml penicilina, y 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ estreptomycin) por 10 cm de placa de cultivo tisular, en un incubador a 37°C , 5% CO_2 durante 30-60 minutos. La placa se lava con medio para eliminar todas las PBMC no adherentes. Las células T se purifican por selección
25 negativa usando la mezcla siguiente de anticuerpo (Pharmigen) y Dynabead (Dyna) para cada 1×10^8 PBMC no adherentes: 0,3 ml de lechos anti-igg de ratón de oveja, 15 μl anti-CD16, 15 μl anti-CD33, 15 μl anti-CD56, 0,23 ml lechos anti-CD19, 0,23 ml lechos anti-HLA clase II, y 56 μl lechos anti-CD14. Las células y la mezcla lecho/anticuerpo se rotan de arriba a abajo durante 30-60 minutos a 4°C . Las células T purificadas se retiran de los lechos usando un imán Dynal. El rendimiento típico es aproximadamente 50% células T, 87-95% $\text{CD}3^+$ por citometría de flujo.
30

Se recubren placas de cultivo tisular de fondo redondo de 96 pocillos con anticuerpo anti-CD3 OKT3 a 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en PBS, 100 μl por pocillo, se incuban a 37°C durante 3-6 horas, se lavan cuatro veces con medio completo 100 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$ justo antes de añadir las células T. Los compuestos se diluyen 20 veces de la final en una placa de cultivo tisular de fondo redondo de 96 pocillos. Las concentraciones finales son aproximadamente 10 μM a
35 aproximadamente 0,00064 μM . Una preparación madre 10 mm de los compuestos proporcionados en la presente memoria se diluye 1:50 en completo para la primera dilución 20x de 200 μM en 2% DMSO y se diluyen de forma seriada 1:5 en 2% DMSO. El compuesto se añade a 10 μl por 200 μl de cultivo, para proporcionar una concentración final de DMSO de 0,1%. Los cultivos se incuban a 37°C , 5% CO_2 , durante 2-3 días, y los sobrenadantes se analizan para IL-2 y MIP-3 α por ELISA (R&D Systems). Los niveles de IL-2 y MIP-3 α se normalizan respecto a la cantidad producida en presencia de una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria, y se calculan las CE_{50} usando regresión no lineal, respuesta a la dosis sigmoidal, restringiendo la parte superior a 100% y la inferior a 0%, permitiendo una pendiente variable (graphpad Prism v3.02).
40

45 5.48.3 Ensayo de proliferación celular

Las líneas celulares Namalwa, MUTZ-5 y UT-7 se obtienen de Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen gmbh (Braunschweig, Alemania). La línea celular KG-1 se obtiene de la American Type Culture Collection (Manassas, VA, EEUU). La proliferación celular, indicada por la incorporación de ^3H -timidina, se mide en todas las líneas celulares como sigue.

Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 6.000 células por pocillo en medio. Las células se pre-tratan con compuestos a aproximadamente 100, 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 y 0 μM en una concentración final de
50 aproximadamente 0,25% DMSO en triplicado a 37°C en un incubador humidificado a 5% CO_2 durante 72 horas. Se añade a cada pocillo un microcurio de ^3H -timidina (Amersham) y las células se incuban de nuevo a 37°C en un incubador humidificado a 5% CO_2 durante 6 horas. Las células se recogen en placas de filtro unitfilter GF/C (Perkin Elmer) usando un recolector celular (Tomtec) y se deja que las placas se sequen toda la noche. Se añade Microscint 20 (Packard) (25 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$) y las placas se analizan en topcount NXT (Packard). Cada pocillo se cuenta durante un
55 minuto. Se calcula el porcentaje de inhibición de la proliferación celular promediando todos los triplicados y normalizando respecto al control de DMSO (0% inhibición). Cada compuesto se ensaya en cada línea celular en tres experimentos separados. Se calculan las CI_{50} finales usando regresión no lineal, respuesta a la dosis sigmoidal,

restringiendo la parte superior a 100% y la inferior a 0%, permitiendo una pendiente variable. (graphpad Prism v3.02).

5.48.4 Inmunoprecipitación e inmunotransferencia

- 5 Se tratan células Namalwa con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria durante 1 hora, se estimulan con 10 U/ml de Epo (R&D Systems) durante 30 minutos. Se preparan lisados celulares y bien se inmunoprecipitan con Ab de receptor Epo o se separan inmediatamente por SDS-PAGE. Las inmunotransferencias se ensayan con Abs Akt, fosfo-Akt (Ser473 o Thr308), fosfo-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, actina e IRF-1 y se analizan en un Storm 860 Imager usando software imagequant (Molecular Dynamics).

5.48.5 Análisis del ciclo celular

- 10 Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria toda la noche. Se realiza la tinción con yoduro de propidio para el ciclo celular usando cycletest PLUS (Becton Dickinson) según el protocolo del fabricante. Después de la tinción, las células se analizan por un citómetro de flujo facscalibur usando software modfit LT (Becton Dickinson).

5.48.6 Análisis de apoptosis

- 15 Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria a varios puntos de tiempo, se lavan con tampón de lavado anexina-V (BD Biosciences). Las células se incuban con proteína de unión de anexina-V y yoduro de propidio (BD Biosciences) durante 10 minutos. Las muestras se analizan usando citometría de flujo.

5.48.7 Ensayo de luciferasa

- 20 Se transfectan células Namalwa con 4 µg de API-luciferasa (Stratagene) por 1×10^6 células y 3µl de reactivo Lipofectamina 2000 (Invitrogen) según las instrucciones del fabricante. Seis horas después de la transfección, las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria. La actividad luciferasa se ensaya usando tampón de lisis y sustrato de luciferasa (Promega) y se mide usando un luminómetro (Turner Designs).

25 5.48.8 Ensayo anti-proliferación

Día 1: Las células se siembran en placa de 96 pocillos con 50µl/pocillo en 10%FBS RPMI (con Glutamina, sin penestrep) toda la noche. Se usan las células siguientes:

Célula de cáncer colorrectal: Colo 205 3.200 células/pocillo; control positivo irinotecán

Célula de cáncer pancreático: BXPC-3 1.200 células/pocillo; control positivo gemcitabina

- 30 Célula de cáncer de próstata: PC3 1.200 células/pocillo; control positivo docetaxel

Célula de cáncer de mama: MDA-MB-231 2.400 células/pocillo; control positivo paclitaxel

Día 2: Los compuestos se diluyen de forma seriada de 0,00001 µm~10µm (ó 0,000001~1µM) con 50 µl/pocillo (de 2x) y se añaden a las placas en duplicado con control positivo relativo. Las placas de incuban a 37°C durante 72 horas.

- 35 Día 5: Los resultados se detectan por el método celltiter Glo. Se añaden 100 µl/pocillo de reactivo celltiter Glo a las placas y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente y se analiza en el lector topcount. La CI_{50} de cada compuesto se basa típicamente en el resultado de dos o más experimentos individuales.

5.49 Inhibición de tnfa

- 40 Las capacidades de determinados compuestos para inhibir tnfa se determinaron usando procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la Sección 5.48.1, anterior.

- 45 Los compuestos ensayados incluyeron: 3-(7-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(2,8-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(6,7-dimetoxi-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(7-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(7-cloro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(7-bromo-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(8-bromo-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(8-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(2-metil-4-oxo-8-trifluorometil-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-amida del ácido heptanoico; [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico; 2-(4-cloro-fenil)-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-acetamida; 1-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-hexil-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-urea; 1-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-

quinazolin-6-ilmetil]-3-m-tolil-urea; 1-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea; N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-4-trifluorometil-sulfanil-benzamida; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-urea; 4-cloro-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-benzamida; N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida; N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida; 3,4-dicloro-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-benzamida; y N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-4-trifluorometil-benzamida. A partir de los ensayos, se determinó que los valores de Cl_{50} de los compuestos ensayados estaban en el intervalo de 0,01 a 25 μm .

10 5.50 Producción de IL-2

Las capacidades de determinados compuestos para estimular la producción de IL-2 se determinaron usando procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la Sección 5.48.2, anterior.

Los compuestos ensayados incluyeron: 3-(6-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(7-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(7-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(7-cloro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(7-bromo-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(6-hidroxi-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 1-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-hexil-urea; y 1-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea. A partir de los ensayos, se determinó que los valores de CE_{50} de los compuestos ensayados estaban en el intervalo de 0,1 a 3,5 μm .

20 5.51 Proliferación celular

Las capacidades de determinados compuestos para inhibir la proliferación de células Namalwa AG4 se determinaron usando procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la Sección 5.48.3, anterior.

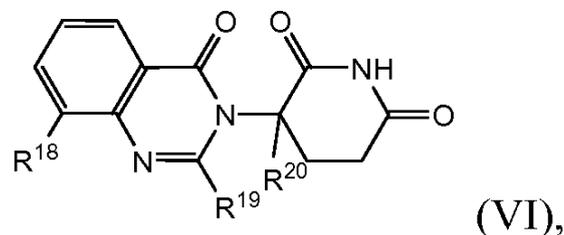
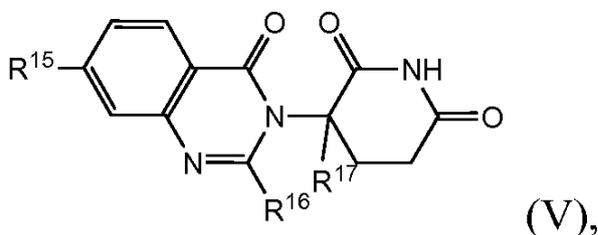
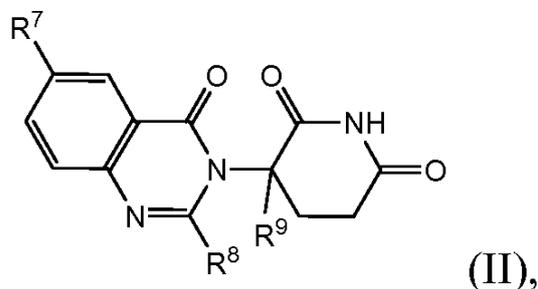
Los compuestos ensayados incluyeron: 3-(6-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(7-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(7-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(7-cloro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; 3-(7-bromo-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona; [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-amida del ácido heptanoico; 2-(4-cloro-fenil)-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-acetamida; 1-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-hexil-urea; 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-urea; 1-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-m-tolil-urea; 1-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea; N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-4-trifluorometil-sulfanil-benzamida; 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-urea; N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida; N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida; 3,4-dicloro-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-benzamida; y N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-ilmetil]-4-trifluorometil-benzamida. A partir de los ensayos, se determinó que los valores de Cl_{50} de los compuestos ensayados estaban en el intervalo de 0,01 a 5,5 μm .

Se pretende que las realizaciones de la invención descritas anteriormente sean meramente ejemplares, y los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de deducir usando sólo experimentación rutinaria, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos. Se considera que todos dichos equivalentes están en el alcance de la invención y están englobados por las reivindicaciones adjuntas.

La cita o identificación de cualquier referencia en esta solicitud no es una admisión de que dicha referencia está disponible como técnica anterior a esta invención. El alcance completo de la invención se entiende mejor con referencia a las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II), (V), o (VI):



O una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o estereoisómero de éste, en el que:

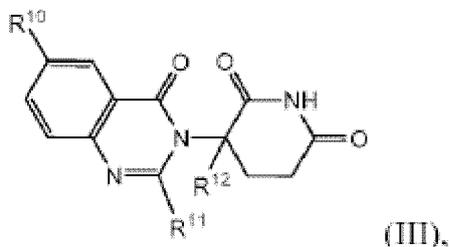
- 5 R^7 es: halo; $-(CH_2)_nOH$; alquilo(C_1-C_6), sustituido opcionalmente con uno o más halo; o $-(CH_2)_nNHR^d$, en el que R^d es:
Hidrógeno;
 $-C(O)-(CH_2)_n$ -(arilo de 6 a 10 miembros), en el que el arilo está sustituido opcionalmente con uno o más de: halo; $-SCF_3$; alquilo(C_1-C_6), sustituido en sí mismo opcionalmente con uno o más halo; o alcoxi(C_1-C_6), sustituido en sí mismo opcionalmente con uno o más halo;
- 10 $-C(O)$ -alquilo(C_1-C_8), en el que el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más halo;
 $-C(O)-(CH_2)_n$ -(cicloalquilo- C_3-C_{10});
 $-C(O)-(CH_2)_nNR^eR^f$, en el que R^e y R^f son cada uno independientemente:
Hidrógeno;
Alquilo(C_1-C_6), sustituido opcionalmente con uno o más halo; o
- 15 Arilo de 6 a 10 miembros, sustituido opcionalmente con uno o más de: halo; alquilo(C_1-C_6), sustituido en sí mismo opcionalmente con uno o más halo; o alcoxi(C_1-C_6), sustituido en sí mismo opcionalmente con uno o más halo;
 $-C(O)-(CH_2)_nO$ -alquilo(C_1-C_6); o
 $-C(O)-(CH_2)_nO-(CH_2)_n$ -(arilo de 6 a 10 miembros);
 R^8 es: hidrógeno o alquilo(C_1-C_6), sustituido opcionalmente con uno o más halo;
- 20 R^9 es hidrógeno;
 R^{15} es: halo; $-(CH_2)_nOH$; alquilo(C_1-C_6), sustituido opcionalmente con uno o más halo; o $-(CH_2)_nNHR^j$, en el que R^j es:
Hidrógeno; o
 $-C(O)$ -alquilo(C_1-C_8), en el que el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más halo;
 R^{16} es: hidrógeno o alquilo(C_1-C_6), sustituido opcionalmente con uno o más halo;
- 25 R^{17} es: hidrógeno;
 R^{18} es: halo; $-(CH_2)_nOH$; o alquilo(C_1-C_6), sustituido opcionalmente con uno o más halo;

R¹⁹ es: hidrógeno o alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo;

R²⁰ es: hidrógeno; y

N es 0, 1, ó 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura de fórmula (III):



5

O una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o estereoisómero de éste, en el que:

R¹⁰ es: halo; -(CH₂)_nOH; o alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo;

R¹¹ es: hidrógeno; o alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo;

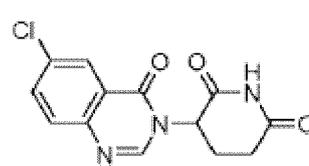
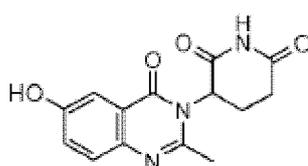
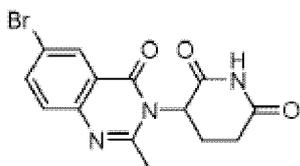
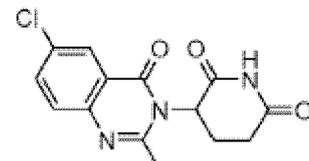
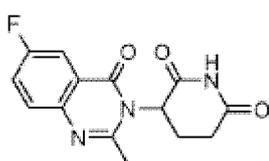
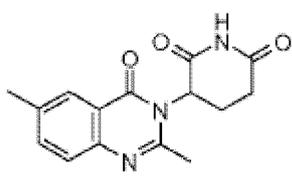
R¹² es: hidrógeno; y

10 N es 0, 1, ó 2.

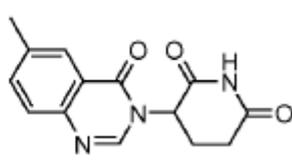
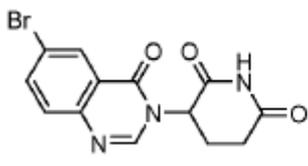
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R¹⁰ es un halógeno, metilo o hidroxilo; o en el que R¹¹ es hidrógeno o metilo; o

En el que R¹² es hidrógeno; o

En el que el compuesto es:

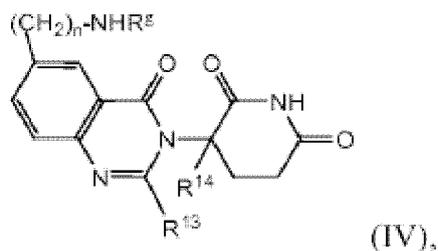


15



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o estereoisómero de éste.

4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura de fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o estereoisómero de éste, en el que:

R⁹ es:

hidrógeno;

- 5 -C(O)-(CH₂)_n-(arilo de 6 a 10 miembros), en el que el arilo está sustituido opcionalmente con uno o más de: halo; -SCF₃; alquilo(C₁-C₆), sustituido en sí mismo opcionalmente con uno o más halo; o alcoxi(C₁-C₆), sustituido en sí mismo opcionalmente con uno o más halo;

-C(O)-alquilo(C₁-C₆), en el que el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más halo;

-C(O)-(CH₂)_n-(cicloalquilo-C₃-C₁₀);

- 10 -C(O)-(CH₂)_n-NR^hRⁱ, en el que R^h y Rⁱ son cada uno independientemente:

hidrógeno;

alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo; o

arilo de 6 a 10 miembros, sustituido opcionalmente con uno o más de: halo; alquilo(C₁-C₆), sustituido en sí mismo opcionalmente con uno o más halo; o alcoxi(C₁-C₆), sustituido en sí mismo opcionalmente con uno o más halo;

- 15 -C(O)-(CH₂)_n-O-alquilo(C₁-C₆); o

-C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(arilo de 6 a 10 miembros);

R¹³ es: alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con uno o más halo;

R¹⁴ es: hidrógeno; y

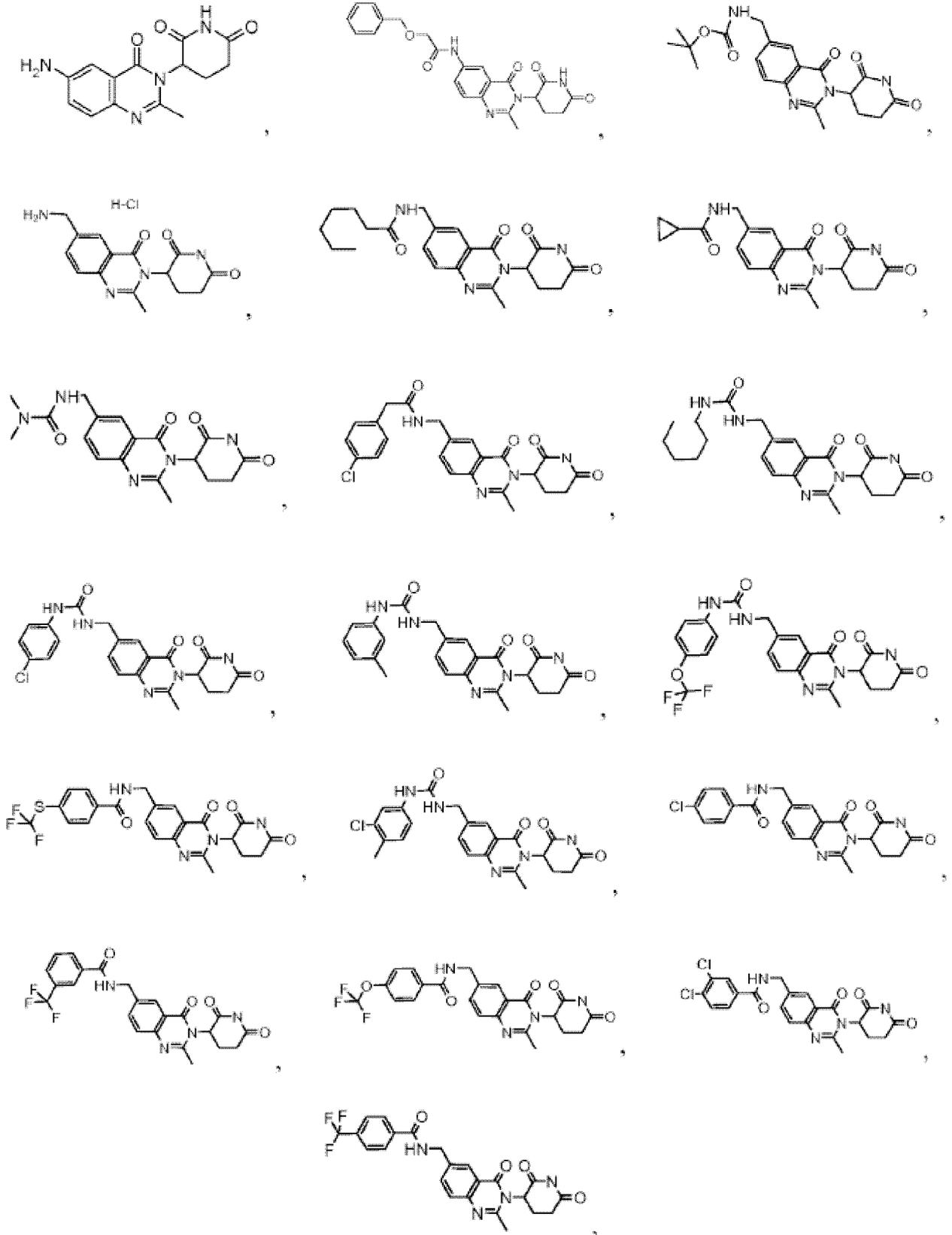
n es 0, 1, ó 2.

- 20 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R⁹ es hidrógeno; o

en el que R⁹ es -C(O)-alquilo(C₁-C₆); o

en el que R⁹ es -C(O)-fenilo, sustituido opcionalmente con uno o más de metilo, halo, y alquilo(C₁-C₆); o

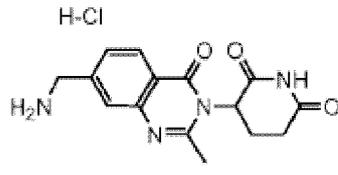
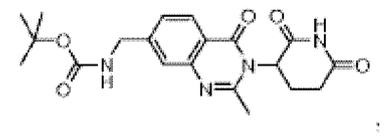
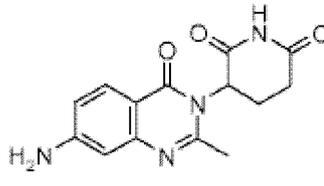
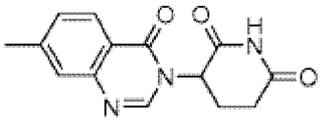
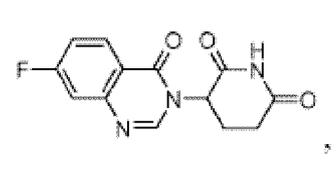
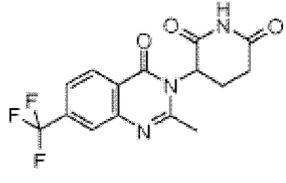
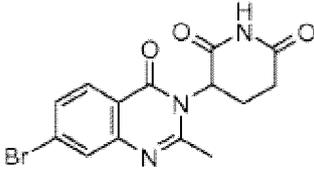
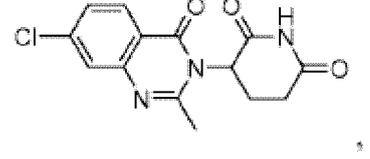
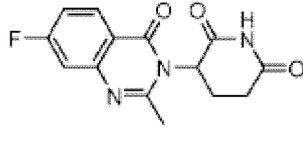
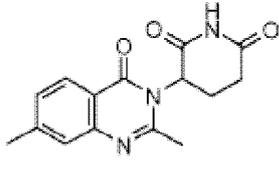
en el que el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o estereoisómero de éste.

- 5 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{15} es un halógeno o metilo; o en el que R^{15} es $-(CH_2)_nNHR^1$, opcionalmente en el que R^1 es hidrógeno o $-C(O)-O$ -alquilo(C_1-C_6); o en el que R^{16} es hidrógeno o metilo; o

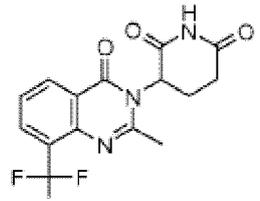
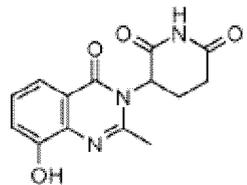
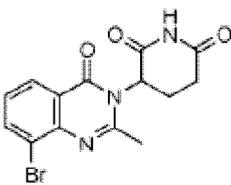
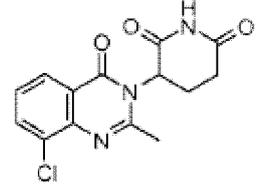
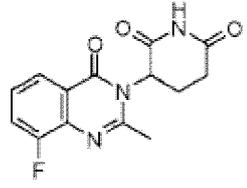
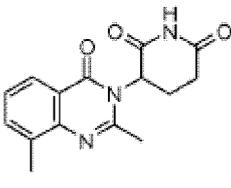
en el que el compuesto es:

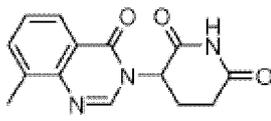


o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o estereoisómero de éste.

5 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹⁸ es un halógeno, metilo, hidroxilo, o -CF₃; o en el que R¹⁹ es hidrógeno o metilo; o

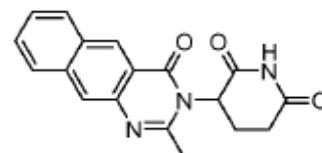
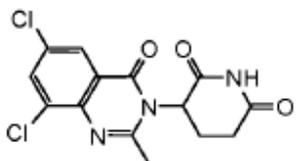
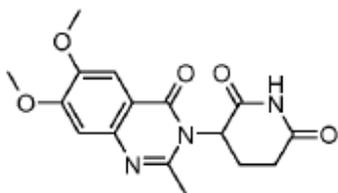
en el que el compuesto es:





o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o estereoisómero de éste.

8. Un compuesto que es:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o estereoisómero de éste.

9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o estereoisómero de éste.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o estereoisómero de éste para uso en el tratamiento, gestión o prevención de una enfermedad o trastorno, en el que la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con la angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con asbestos, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, aterosclerosis o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con $\text{TNF}\alpha$.