

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 402**

51 Int. Cl.:

C07D 239/91 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2009 E 09770937 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2346837**

54 Título: **Métodos de preparación de derivados de quinazolinona**

30 Prioridad:

26.06.2008 US 75952 P

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

26.03.2015

73 Titular/es:

**RESVERLOGIX CORPORATION (100.0%)
300, 4820 Richard Road SW
Calgary, AB T3E 6L1, CA**

72 Inventor/es:

**HANSEN, HENRIK, C.;
CHOPADE, SHUBHAM, P.;
CITINENI, JANAKIRAM, R.;
SHORT, ROBERT, P. y
YIANNIKOUROS, GEORGE, P.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 532 402 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

Métodos de preparación de derivados de quinazolinona

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 61/075.952, presentada el 26 de Junio de 2008.

5 La presente descripción se refiere a métodos para la preparación de derivados de quinazolinona, que son útiles para la regulación de la expresión de la apolipoproteína AI (ApoA-I) y en el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares y estados de enfermedad relacionados, tales como, por ejemplo, la aterosclerosis.

10 Los datos epidemiológicos demuestran una relación inversa entre los niveles circulantes de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y la incidencia de aterosclerosis clínicamente significativa. Cada incremento de 1 mg/dL en el nivel en suero de C-HDL se asocia con una reducción de 2-3% en el riesgo cardiovascular; una reducción de 1% en el C-LDL redujo el riesgo cardiovascular en 2% (Gordon et al. (1997) *Am. J. Med.* **62**, 707-714). La evidencia experimental apoya adicionalmente el efecto protector de C-HDL contra las enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en sujetos con niveles bajos de C-HDL, la administración de gemfibrozilo dio lugar a un aumento de 6% en el nivel de C-HDL y una correspondiente reducción de 22% de la enfermedad coronaria (CHD) (Rubins et al. (1999) *N. Engl. J. Med.* **341**, 410-418). Las observaciones en los trastornos genéticos asociados con niveles bajos de C-HDL, debido a la reducción de la expresión de ApoA-I también indican un vínculo entre el riesgo elevado de CHD y bajo nivel de C-HDL.

20 El C-HDL parece ejercer su efecto anti-aterogénico por la mediación del transporte inverso de colesterol (RCT), en el que el colesterol es reclutado de los tejidos periféricos y transportado al hígado. Además, el C-HDL también posee propiedades biológicas pleiotrópicas que contribuyen a sus efectos antiaterogénicos, tales como actividades anti-inflamatoria, anti-oxidante, y anti-trombótica. El C-HDL existe en dos formas principales, una que contiene tanto apolipoproteína AI (ApoA-I) como apolipoproteína A-II (ApoA-II), y otra que contiene ApoA-I sin ApoA-II (Schultz et al. (1993) *Nature* **365**, 762-764). El efecto cardioprotector de C-HDL es principalmente, pero no exclusivamente, atribuible a ApoA-I.

25 Los datos clínicos y experimentales sugieren que la producción de ApoA-I es un determinante importante del C-HDL circulante. Por ejemplo, las personas con hiperalfalipoproteinemia familiar (ApoA-I elevada) parecen estar protegidas de la aterosclerosis, mientras que las deficientes en ApoA-I (hipoalfalipoproteinemia) muestran una enfermedad cardiovascular acelerada. Además, diversas manipulaciones experimentales para aumentar la producción de ApoA-I se asocian con una aterogenicidad reducida. Por ejemplo, la ApoA-I humana es protectora en modelos de animales transgénicos (Shah et al. (1998) *Circulation* **97**, 780-785; Rubin et al. (1991) *Nature* **353**, 265-267), y el tratamiento con ApoA-I^{Milano} evita las lesiones ateroscleróticas y conduce a la regresión de las placas ateroscleróticas en pacientes humanos (Nissen et al. (2003) *JAMA* **290**, 2292-2300). Otras líneas de investigación demuestran que la ApoA-I juega un papel en la mejora del transporte inverso del colesterol, la atenuación del estrés oxidativo, el aumento de la actividad paraoxonasa, la mejora de la actividad anticoagulante, y el aumento de la actividad anti-inflamatoria (Andersson (1997) *Curr. Opin. Lipidol.* **8**, 225-228). Por consiguiente, la ApoA-I es una diana atractiva para la intervención terapéutica.

40 Los agentes terapéuticos disponibles en la actualidad que aumentan la concentración plasmática de ApoA-I, por ejemplo, ApoA-I recombinantes o péptidos que imitan ApoA-I, tienen inconvenientes potenciales con respecto a, por ejemplo, la estabilidad durante el almacenamiento, la liberación del producto activo, y la media vida *in vivo*. De este modo, los compuestos de molécula pequeña que regulan al alza la producción de ApoA-I endógena, tales como, por ejemplo, los reguladores al alza de la expresión de ApoA-I, serían atractivos como nuevos agentes terapéuticos para las enfermedades cardiovasculares.

45 Los métodos de la presente invención proporcionan procedimientos mejorados para preparar reguladores al alza de la expresión de ApoA-I. Para los compuestos descritos de fórmulas I, VI y VIII, la alquilación del material de partida fenólico con carbonato de etileno, en lugar de los agentes alquilantes de los procedimientos conocidos, es más eficaz, y por lo tanto menos costosa a gran escala. Los procedimientos de acoplamiento de la invención descritos en la presente memoria para formar las quinazolinonas dan como resultado niveles más bajos de impurezas y un mayor rendimiento de los compuestos finales.

Definiciones

50 Se debe observar que, según se utiliza en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno", "una" y "el", "la" incluyen los referentes en plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a un método que contiene "un compuesto" incluye una mezcla de dos o más compuestos. También se debe observar que el término "o" se emplea generalmente en su sentido que incluye "y/o" a menos que el contenido indique claramente lo contrario. A menos que se especifique lo contrario, los grupos químicos se refieren a sus formas sustituidas y no sustituidas.

Se pretende que los términos "compuesto de Fórmula I", "compuesto de Fórmula VI", y "compuesto de Fórmula VIII" incluyan cualquier estereoisómero, tautómero, y/o sal farmacéuticamente aceptable según se define en la presente

5 memoria. Los compuestos de Fórmula I, Fórmula VI, y la Fórmula VIII incluyen también formas cristalinas y amorfas de esos compuestos, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhídratos), polimorfos conformacionales, y formas amorfas de los compuestos, así como mezclas de los mismos. "Forma cristalina", "polimorfo", y "forma novedosa" se pueden usar indistintamente en la presente memoria, y se pretende que incluyan todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhídratos), polimorfos conformacionales, y formas amorfas, así como mezclas de los mismos, a menos que se haga referencia a un forma cristalina o amorfa concreta. Los compuestos de Fórmula I, Fórmula VI, y Fórmula VIII también incluyen las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos citados, incluyendo quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos.

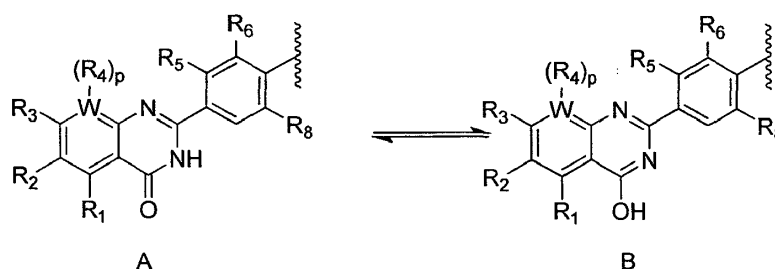
10 Como se señaló anteriormente, los profármacos también entran dentro del alcance de los compuestos de Fórmula I, Fórmula VI, y Fórmula VIII. En algunas realizaciones, los "profármacos" descritos en la presente memoria incluyen cualquier compuesto que se convierte en un compuesto de Fórmula I, Fórmula VI y/o Fórmula VIII cuando se administra a un paciente, p. ej., tras el procesamiento metabólico del profármaco. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de grupos funcionales, tales como un grupo ácido carboxílico, en los compuestos de Fórmula I, de Fórmula VI y/o de Fórmula VIII. Los profármacos ilustrativos de un grupo de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a, ésteres de ácidos carboxílicos tales como ésteres alquílicos, ésteres hidroxialquílicos, ésteres arilalquílicos y ésteres ariloxialquílicos.

15 Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. Se pretende que los términos "compuesto de Fórmula I", "compuesto de Fórmula VI", y "compuesto de Fórmula VIII" incluyan los solvatos de los compuestos. Del mismo modo, "sales" incluye solvatos de las sales. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluyendo monohidratos y hemi-hidratos.

20 Un "quelato" está formado mediante la coordinación de un compuesto con un ion metálico en dos (o más) puntos. Se pretende que el término "compuesto" incluya los quelatos de los compuestos. Del mismo modo, "sales" incluye quelatos de sales.

25 Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en donde no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede producirse a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno, e interacciones electrostáticas (también denominado enlace iónico). Tales complejos no covalentes están incluidos en el término "compuesto".

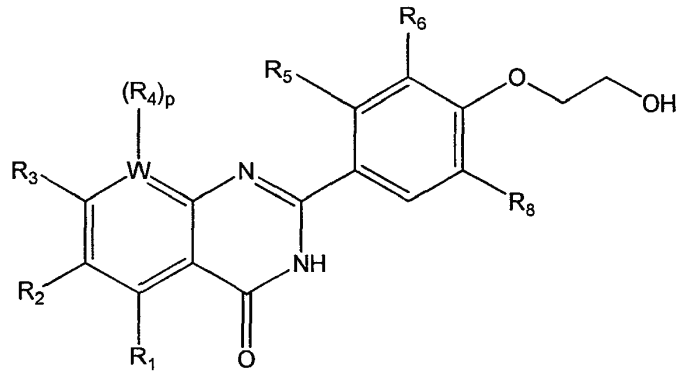
30 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en forma de tautómeros y se pretende que ambas formas tautoméricas estén incluidas en el alcance de la invención, incluso aunque solo se represente una estructura tautomérica. Por ejemplo, se entiende que cualquier afirmación sobre el compuesto A de más abajo incluye la estructura tautomérica B y viceversa, así como las mezclas de las mismas.



35 Según se utilizan en la presente memoria, los términos tienen el significado proporcionado en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. 2006/0205767 en las págs. 3-7, cuya descripción se incorpora a la presente memoria como referencia. El término "radical" utilizado en estas definiciones se refiere a un grupo sustituyente o a un grupo variable.

40 Además, el término "imido" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-C(O)NC(O)-R_z$, donde R_z se puede seleccionar entre alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, y heterociclo.

Una realización proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

y los solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

5 R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre alcoxi, alquilo, amido, ariloxi, cicloalquilo, halógeno, heterociclilo, hidrógeno y nitro;

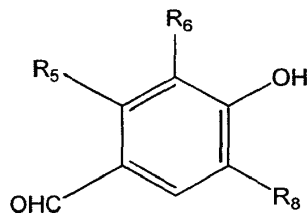
R₆ se selecciona entre alquilo, alcoxi, y halógeno;

R₅ es hidrógeno, o R₅ y R₆ se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos, para formar un anillo seleccionado entre arilo, cicloalquilo, y heterociclilo;

R₈ se selecciona entre alquilo, alcoxi y halógeno;

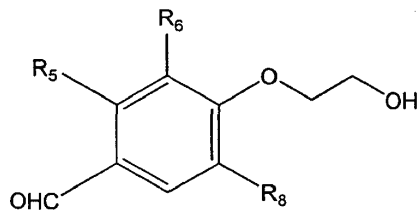
10 W es C o N, donde si W es N, p es 0, y si W es C, p es 1; que comprende

a) hacer reaccionar un aldehído de Fórmula II:



Fórmula II

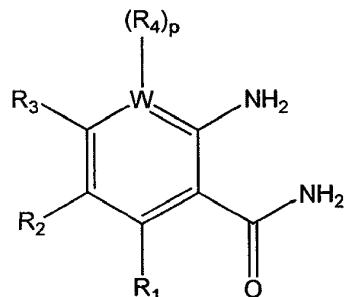
en donde R₅, R₆ y R₈ se definen como antes, con carbonato de etileno para formar un compuesto de Fórmula III:



Fórmula III

;y

b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con un compuesto de Fórmula IV:



Fórmula IV

en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen como antes, para formar el compuesto de Fórmula I.

5 En una realización, R_1 y R_3 se pueden seleccionar cada uno independientemente entre alcoxi, alquilo, halógeno, e hidrógeno. En otra realización, R_1 y R_3 se pueden seleccionar cada uno independientemente entre cloro, hidrógeno, metoxi, y metilo. En una realización adicional, R_1 y R_3 pueden ser cada uno metoxi.

En una realización, R_2 se puede seleccionar entre bromo, hidrógeno, metoxi, y metilamido. En una realización adicional, R_2 puede ser hidrógeno. En una realización, W puede ser N. En otra realización, W puede ser C y R_4 puede ser hidrógeno.

10 En una realización, R_6 se puede seleccionar entre cloro, metoxi, y metilo. En otra realización, R_6 puede ser metilo. En otra realización, R_6 y R_8 se pueden seleccionar cada uno independientemente de alquilo y halógeno. En una realización, R_8 se puede seleccionar entre cloro, metoxi, y metilo. En una realización adicional, R_6 y R_8 pueden ser cada uno metilo.

En una realización, el compuesto de Fórmula I se puede seleccionar entre:

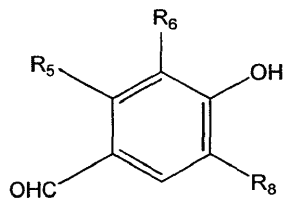
- 15 2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)ona;
 2-(3-cloro-4-(2-hidroxiatoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)ona;
 2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3-metoxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)ona;
 2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)ona;
 2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)ona;
- 20 2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido [2,3-d]pirimidin-4(3H)ona;
 N-(2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acetamida;
 2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetilquinazolin-4(3H)ona;
 5,7-dicloro-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)ona;
 2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)ona;
- 25 2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-4(3H)ona;
 6-bromo-2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)ona; y
 2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3-metilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,

y los solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 En otra realización, el compuesto de Fórmula I es 2-(4-(2-hidroxiatoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona, o un solvato, hidrato, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

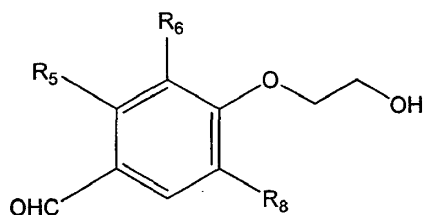
En una realización, se puede llevar a cabo una etapa de reacción a gran escala. En una realización, "gran escala" se refiere al uso de al menos 50 gramos de una sustancia de partida, intermedio o reactivo, tal como el uso de al menos 100 gramos, al menos 500 g, al menos 1 kg, al menos 10 kg, al menos 25 kg, al menos 50 kg, al menos 100 kg, al menos 250 kg, o al menos 500 kg.

En una realización, el aldehído de Fórmula II:



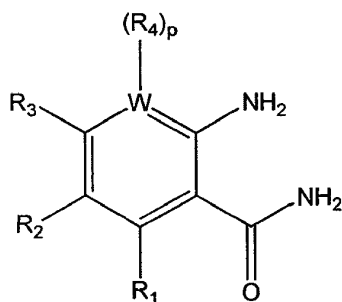
Fórmula II

- 5 se puede combinar con carbonato de etileno en un disolvente, tal como dimetilformamida, diclorometano, isopropanol, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, xileno y agua, y agitar a temperatura elevada, tal como 110°C, para formar el compuesto alquilado de Fórmula III. Este compuesto se puede purificar por cristalización en, por ejemplo, diclorometano/heptano. El uso de carbonato de etileno permite un mejor control del procedimiento de alquilación y es mucho más rentable que otros métodos conocidos.



Fórmula III

- 10 El compuesto de Fórmula III se puede combinar después con un compuesto de Fórmula IV en *N,N*-dimetilacetamida (DMAC). Otros disolventes adecuados incluyen acetonitrilo, benceno y metanol.



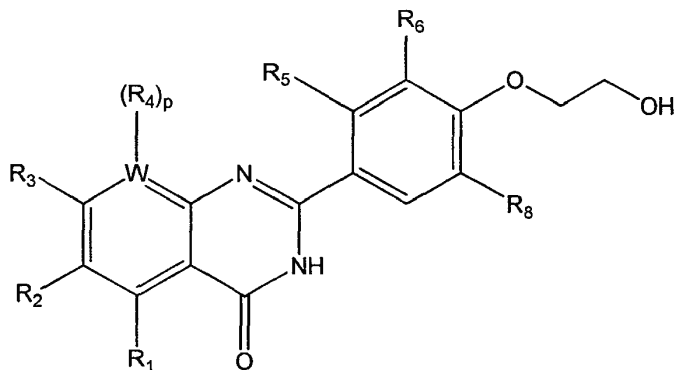
Fórmula IV

- 15 A continuación se puede añadir bisulfito de sodio en porciones, tal como porciones de una tercera parte, calentando, p. ej., a aproximadamente 115°C. Se puede añadir un ácido, tal como monohidrato de ácido p-toluenosulfónico, con la primera porción de bisulfito de sodio. La reacción se puede agitar a continuación durante al menos aproximadamente 90 minutos, tal como 90-105 minutos, entre la adición de las porciones. La adición gradual de las porciones a lo largo de un período de al menos 4 horas reduce significativamente la cantidad de impurezas presentes en el compuesto final de Fórmula I, algunas de las cuales son de otro modo difíciles de eliminar durante la fase de purificación del procedimiento.

20

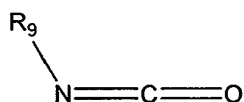
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se puede enfriar y el producto resultante se puede recrystalizar en, por ejemplo, DMAC/heptano. Alternativamente, el producto no purificado se puede triturar con acetona. En otra realización, se puede omitir esta primera etapa de purificación. Después de la primera etapa de purificación, el producto se puede recrystalizar a continuación en etanol/agua para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

5



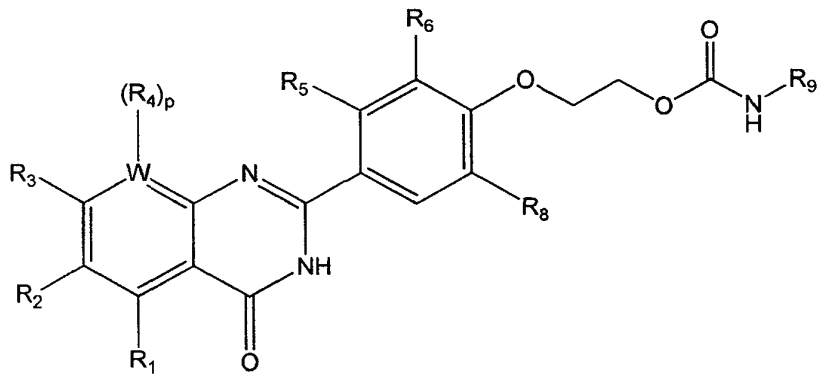
Fórmula I

En una realización adicional, el compuesto de Fórmula I se puede tratar con un isocianato de Fórmula V



Fórmula V

y una base, tal como trietilamina o base de Hunig, para formar un compuesto carbamato de Fórmula VI.



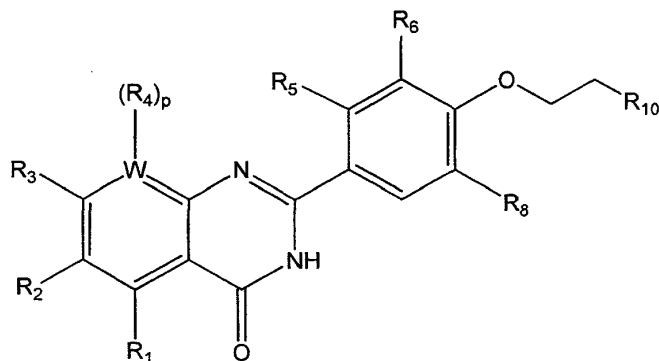
Fórmula VI

10

En una realización, R_9 se puede seleccionar de entre alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo. En otra realización, R_9 puede ser arilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alcoxi, alquilo, y halógeno. En otra realización, el compuesto de Fórmula VI es ciclohexilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo, o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

En otra realización, el compuesto de Fórmula I se puede tratar con un reactivo para formar un grupo eliminable R_{10} , como se muestra en la Fórmula VII. El grupo eliminable R_{10} se puede seleccionar entre halógeno, sulfonilo, y fosfonio, tal como cloruro, metanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo, y trifenilfosfonio. El reactivo se puede seleccionar entre cloruro de tionilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, y PPh_3 /azodicarboxilato de dietilo.

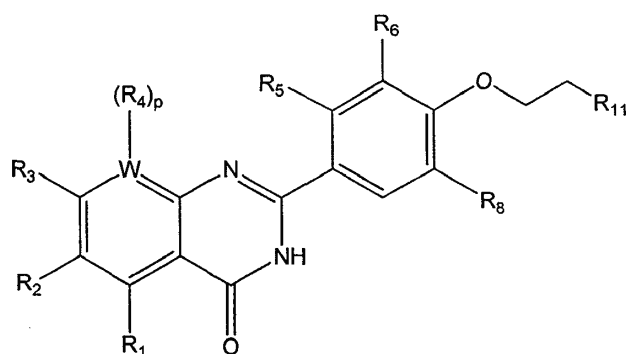


Fórmula VII

5

El compuesto de Fórmula VII se puede tratar a continuación con un reactivo nucleófilo, tal como un alcóxido, una amina, o un heterociclo que tiene al menos un nitrógeno, incluyendo compuestos imido, para proporcionar un compuesto de Fórmula VIII. Alternativamente, cuando R_{10} es trifenilfosfonio, el compuesto de Fórmula VII se puede tratar in situ con HN_3 seguido de reducción con reactivos tales como Pd-C/ H_2 para formar una amina intermedia, que se puede tratar a continuación con un agente de acilación para formar el compuesto de Fórmula VIII que tiene un grupo amido o un grupo imido. Como se muestra en la Fórmula VIII, R_{11} se pueden seleccionar entre alcoxi, amido, amino, imido, y heterociclilo. En una realización, R_{11} se selecciona de metoxi, metilamino, morfolino, piperazino, y piperidino.

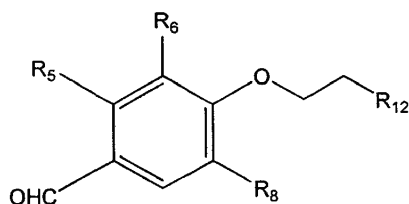
10



Fórmula VIII

15 En una realización, un compuesto de Fórmula I se puede tratar con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en diclorometano, para formar el correspondiente mesilato. El mesilato se puede tratar a continuación con una amina, tal como metilamina, en etanol a reflujo para proporcionar el compuesto de Fórmula VIII. En una realización adicional, el compuesto de Fórmula VIII es 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxi-quinazolin-4(3*H*)-ona, o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otra realización, se puede preparar un compuesto de Fórmula VIII haciendo reaccionar el aldehído de Fórmula II con carbonato de etileno para proporcionar el compuesto de Fórmula III. El compuesto de Fórmula III se puede hacer reaccionar con un reactivo para crear un grupo eliminable R_{12} en el compuesto de Fórmula IX.

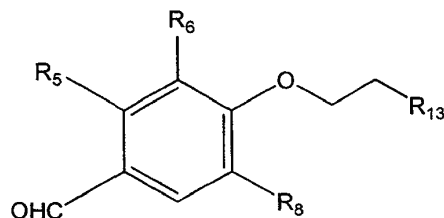


Fórmula IX

En una realización, R_{12} se puede seleccionar entre halógeno, sulfonilo, y fosfonio, tal como cloruro, metanosulfonilo,

p-toluenosulfonilo, y trifenilfosfonio. En otra realización, el reactivo se selecciona entre cloruro de tionilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, y PPh₃/azodicarboxilato de dietilo.

El compuesto de Fórmula IX se puede tratar con un reactivo nucleófilo, tal como un alcóxido, amina o un heterociclo que tiene al menos un nitrógeno, incluyendo compuestos imido, para proporcionar un compuesto de Fórmula X. Alternativamente, cuando R₁₂ es trifenilfosfonio, el compuesto de Fórmula VII se puede tratar in situ con HN₃ seguido de reducción con reactivos tales como Pd-C/H₂ para formar una amina intermedia, que se puede tratar con un agente de acilación para formar el compuesto de Fórmula VIII que tiene un grupo amido o un grupo imido.



Fórmula X

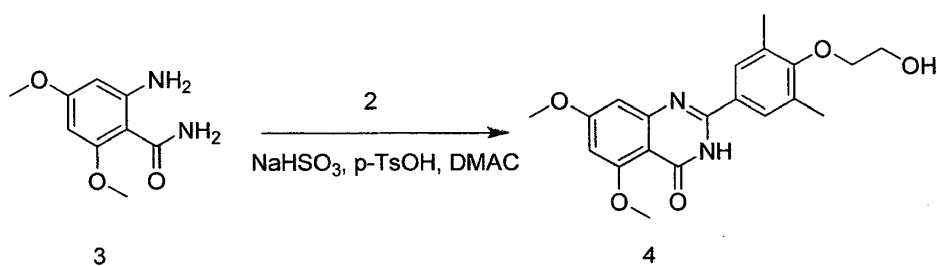
Como se muestra en la Fórmula X, R₁₃ se pueden seleccionar entre alcoxi, amido, amino, imido, y heterociclilo. En una realización, R₁₃ se selecciona de metoxi, metilamino, morfolino, piperazino, y piperidino.

El compuesto de Fórmula X se puede condensar a continuación con un compuesto de Fórmula IV para formar el compuesto de Fórmula VIII. En una realización, R₆ y R₈ son cada uno metilo. En otra realización, R₁ y R₃ son cada uno hidrógeno. En una realización adicional, el compuesto de Fórmula VIII es 2-(3,5-dimetil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona, o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en donde las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, tiene su significado generalmente aceptado.

Las abreviaturas utilizadas en la presente memoria indican los siguientes compuestos, reactivos y sustituyentes: acetonitrilo (MeCN); diisopropiletilamina (DIPEA); *N,N*-dimetilacetamida (DMAC); dimetilformamida (DMF); acetato de etilo (EtOAc); anhídrido metanosulfónico (Ms₂O); cloruro de metanosulfonilo (MsCl); ácido p-toluenosulfónico (p-TsOH); y trietilamina (Et₃N).



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

La sustancia de partida 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído (1; 70 kg), K₂CO₃ (9,8 kg) y DMF (133 kg) se mezclaron y agitaron a 110°C en nitrógeno. Se añadió carbonato de etileno (45,6 kg) en DMF (46 kg) a la mezcla durante un período de 4 horas, utilizando una bomba de diafragma. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 12 horas, hasta que quedó menos de 5% de la sustancia de partida 1. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se añadió agua (1.300 kg) seguido por una mezcla de diclorometano y heptano (3V/2V; 1.300 kg). La mezcla se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo de nuevo con una mezcla de diclorometano y heptano (3V/2V; 1.300 kg). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio acuoso (3 M; 460 kg), seguido de tres lavados con agua (3 x 710 kg), y se secaron sobre sulfato de sodio (60 kg). El diclorometano se eliminó de la capa orgánica secada por destilación, manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. Se añadieron heptano (260 kg) y cristales de siembra para iniciar la cristalización y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla se filtró, se lavó con heptano (60 kg), y se secó a vacío hasta un peso constante para proporcionar el intermedio 2 (71,3 kg, 78,8%). RMN H¹ (DMSO-d₆): δ 9,82 (1H), 7,54 (2H), 4,96 (1H), 3,85 (2H), 3,74 (2H), 2,29 (6H).

El intermedio 2 (58,74 kg), *N,N*-dimetilacetamida (280 kg), y la sustancia de partida 3 (56,00 kg) se combinaron y se

añadieron monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (5,90 kg) y 1/3 del bisulfito de sodio requerido (24,1 kg). La mezcla se calentó a 115°C y se agitó durante 90-105 minutos antes de añadir el segundo tercio del bisulfito de sodio requerido (24,1 kg). Se añadió el bisulfito de sodio restante (24,1 kg) después de otros 90-105 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 115°C hasta que la reacción se hubo completado según se determinó mediante HPLC (aproximadamente 1 hora, quedando menos de 4% de intermedio **2**). La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se añadió a agua (1.770 kg). La mezcla se agitó a 20°C durante 6 horas para completar la cristalización. La sustancia bruta se aisló mediante filtración, se lavó con agua (234 kg) y se secó a vacío hasta un peso constante. La sustancia bruta se disolvió en *N,N*-dimetilacetamida (252 kg) a 80°C hasta que toda la sustancia se hubo disuelto. La disolución se enfrió a 60°C y se añadió lentamente heptano (918 kg) a lo largo de un período de 1 hora, manteniendo una temperatura por encima de 35°C. La disolución se enfrió a 35°C y se agitó a 35°C durante un mínimo de 1 hora. El sólido se aisló por filtración, se lavó con heptano (250 kg) y se secó hasta un peso constante a vacío. Rendimiento: 92,5%; pureza: 98,6%. El sólido seco (83,1 kg) se añadió a una mezcla 1:1 de etanol y agua (1V/1V; 1.670 kg), y la mezcla se calentó a aproximadamente 84°C (reflujo) hasta que toda la sustancia estuvo en disolución. La disolución se enfrió a 70°C y se filtró para refinar, y después se enfrió a 30°C durante 2 horas. La disolución se enfrió a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante al menos 1 hora, antes de aislar la sustancia por filtración, se lavó con etanol/agua (1V/1V; 33 kg) y se secó bajo vacío hasta un peso constante. La sustancia se pasó a través de un tamiz de malla 60 para proporcionar 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (**4**). Rendimiento: 66,4 kg; 79,9%.

Ejemplo 2

20 Compuestos que se pueden preparar similar al del Ejemplo 1

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

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

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

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)ona;

25 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)ona;

N-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acetamida;

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

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

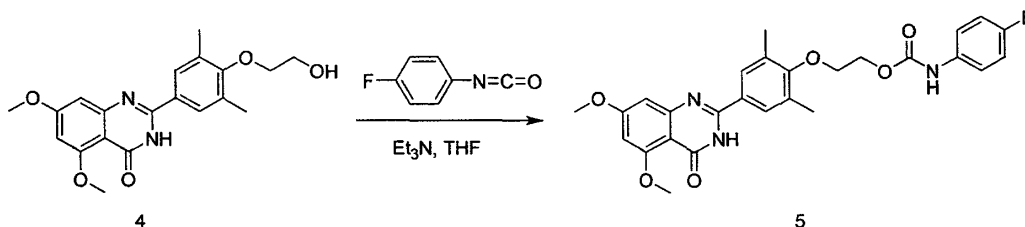
2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)ona;

30 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-4(3H)ona;

6-bromo-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)ona; y

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona.

Ejemplo 3



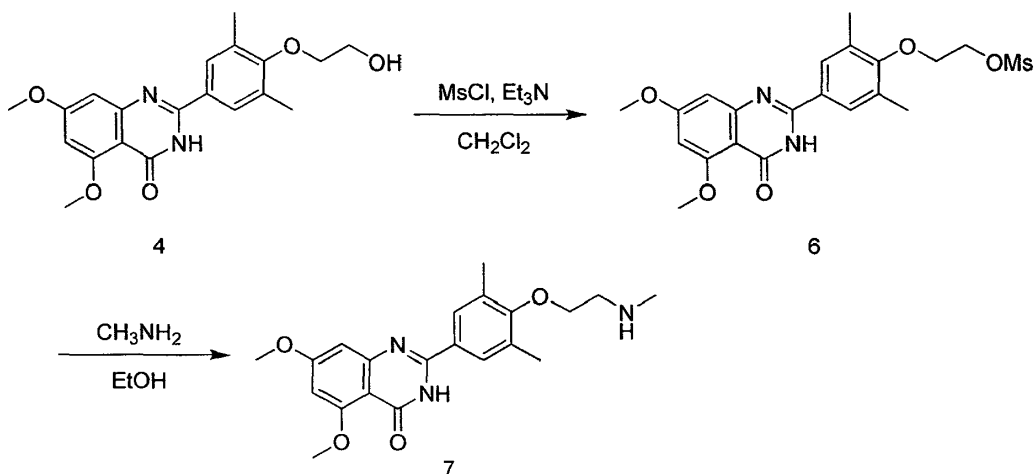
35 4-fluoro-fenilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo (**5**)

Una mezcla de isocianato de 4-fluorofenilo (0,138 ml, 1,14 mmoles), Et₃N (0,185 ml, 1,32 mmoles) y **4** (0,0700 g, 0,189 mmoles) en THF (1,00 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (3 × 75 ml), salmuera (75 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (12 g, CH₂Cl₂/MeOH) y el producto se liofilizó en MeCN/H₂O para proporcionar 4-fluorofenilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo (**5**) (0,0710 g, 74%) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,18-7,8 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 2,31 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,31 Hz, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,31 (s, 6H); EM (APCI) *m/z* 508 [C₂₇H₂₆FN₃O₆ + H]⁺.

Ejemplo 4

Se puede preparar ciclohexilcarbamato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etilo utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 3.

Ejemplo 5



5

2-(3,5-Dimetil-4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxi-quinazolin-4(3H)-ona (7)

A una mezcla de **4** (2,00 g, 5,40 mmoles) y Et₃N (0,977 ml, 7,02 mmoles) en CH₂Cl₂ (27,0 ml) se añadió lentamente MsCl (0,543 ml, 7,02 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 1 día, se añadió Et₃N adicional (0,977 ml, 7,02 mmoles) y MsCl (0,543 ml, 7,02 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas, después se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (3 x 75 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (75 ml), y salmuera (75 ml). Se recogió un sólido de color blanco insoluble por filtración para proporcionar el mesilato **6** (0,890 g, 37%): RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,84 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 6,74 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H), 4,59-4,48 (m, 2H), 4,15-4,4 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,32 (s, 6H).

10

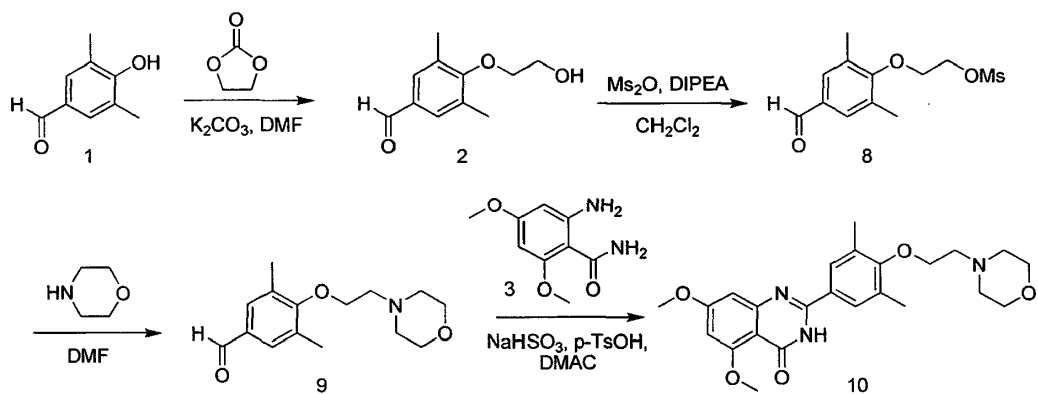
El mesilato (**6**) (0,200 g, 0,446 mmoles) y CH₃NH₂ en EtOH al 33% (5,00 ml) se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó sobre gel de sílice (12 g, CH₂Cl₂/CH₃OH) y el producto se liofilizó en MeCN/H₂O para proporcionar 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxi-quinazolin-4(3H)-ona (**7**) (0,0968 g, 57%) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 (s, 2H), 6,73 (d, *J* = 2,29 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,29 Hz, 1H), 3,94-3,80 (m, 8H), 2,98 (t, *J* = 5,46 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 8H); EM (APCI) *m/z* 384 [C₂₁H₂₅N₃O₄+H]⁺.

15

Ejemplo 6

Se puede preparar 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metoxi)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxi-quinazolin-4(3H)-ona utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 5, donde el mesilato (**6**) se trata con NaOMe en MeOH o MeOH/K₂CO₃ en lugar de CH₃NH₂.

Ejemplo 7



25

2-(3,5-dimetil-4-(2-(morfolino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxi-quinazolin-4(3H)-ona (10)

El intermedio **2** se obtiene a partir **1** de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. A una mezcla de **2** y

diisopropiletilamina en CH_2Cl_2 a 0°C se le añade Ms_2O . La mezcla de reacción se agita hasta que la reacción se completa, según se determina mediante cromatografía de capa fina (TLC). La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO_3 sat. frío y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentra para proporcionar el mesilato **8**.

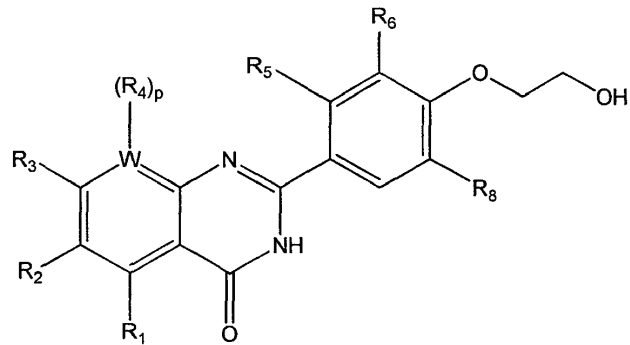
- 5 Una mezcla del compuesto **8** y morfolina en DMF se calienta a 50°C . La mezcla de reacción se agita hasta que se completa la reacción, según se determina mediante TLC. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade acetato de etilo. La mezcla se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra para proporcionar el producto intermedio **9** bruto. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna para proporcionar el intermedio **9** puro.
- 10 La sustancia de partida **3** y el intermedio **9** se combinan en DMAC seguido de la adición de p-TsOH y bisulfito de sodio. La mezcla de reacción se calienta a 115°C . La reacción se agita hasta que se completa según se determina mediante TLC. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade agua. La mezcla se extrae con CH_2Cl_2 tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica mediante cromatografía para proporcionar 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxi-quinazolin-4(3H)-ona (**10**).
- 15

Otras realizaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención descritas en la presente memoria. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos sean considerados meramente ilustrativos, estando indicado el verdadero alcance de la invención por las reivindicaciones siguientes.

20

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

y los solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

5 R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente entre alcoxi, alquilo, amido, ariloxi, cicloalquilo, halógeno, heterociclilo, hidrógeno y nitro;

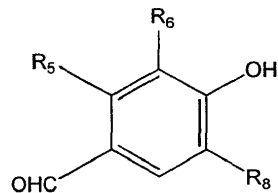
R_6 se selecciona entre alquilo, alcoxi, y halógeno;

R_5 es hidrógeno, o R_5 y R_6 se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos, para formar un anillo seleccionado entre arilo, cicloalquilo, y heterociclilo;

10 R_8 se selecciona entre alquilo, alcoxi, y halógeno;

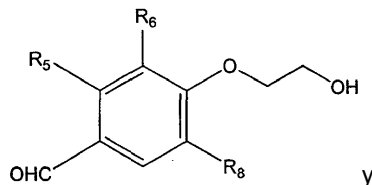
W es C o N, donde si W es N, p es 0, y si W es C, p es 1; que comprende

a) hacer reaccionar un aldehído de Fórmula II:



Fórmula II

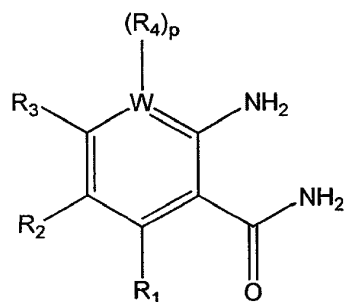
15 en donde R_5 , R_6 y R_8 se definen como antes, con carbonato de etileno para formar un compuesto de Fórmula III:



Fórmula III

y

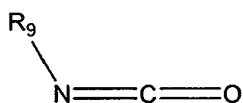
b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con un compuesto de Fórmula IV:



Fórmula IV

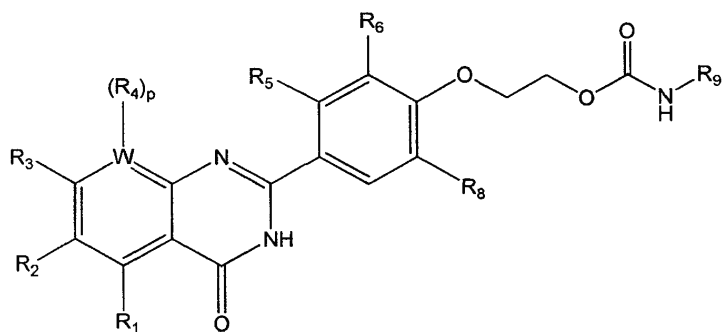
en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como antes, para formar el compuesto de Fórmula I.

- 5 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₆ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo y halógeno; preferiblemente en donde R₆ y R₈ son cada uno metilo.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R₁ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente entre alcoxi, alquilo, halógeno, e hidrógeno; preferiblemente en donde R₁ y R₃ son cada uno metoxi.
- 10 4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona entre:
- 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)ona;
 - 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)ona;
 - 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)ona;
 - 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)ona;
- 15 N-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acetamida;
- 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetilquinazolin-4(3H)ona;
 - 5,7-dicloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)ona;
 - 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)ona;
 - 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-4(3H)ona; y
- 20 6-bromo-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona,
- y los solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
- preferiblemente en donde el compuesto de Fórmula I es
- 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de Fórmula I con un compuesto de Fórmula V:



Fórmula V

en donde R_9 se selecciona entre alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo, para formar un compuesto de Fórmula VI:



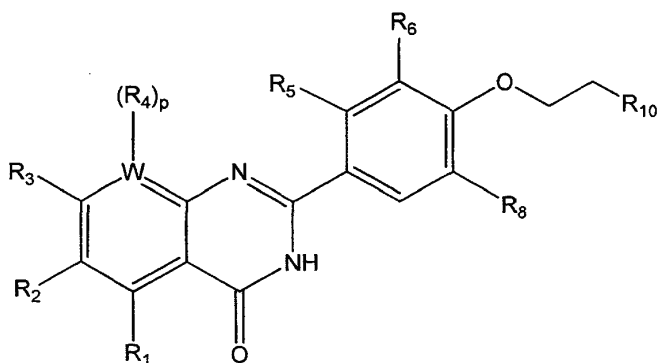
Fórmula VI

5 y los solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 y R_9 se definen como antes.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R_9 es arilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alcoxi, alquilo, y halógeno.

7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende adicionalmente

10 c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula I con un reactivo para crear un grupo eliminable R_{10} para formar un compuesto de Fórmula VII;

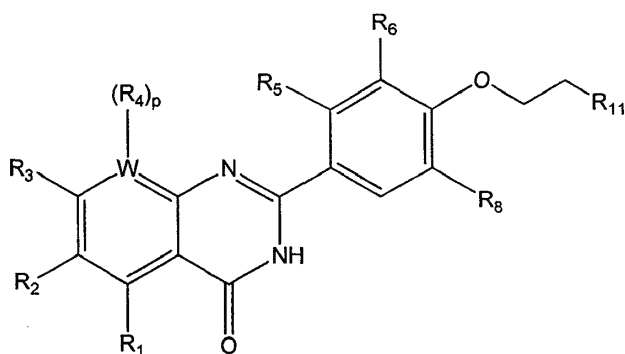


Fórmula VII

en donde R_{10} se selecciona de halógeno, sulfonilo, y fosfonio;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_8 se definen como antes; y

15 d) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VII con un reactivo nucleófilo para formar un compuesto de Fórmula VIII:



Fórmula VIII

y los solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R₁₁ se selecciona entre alcoxi, amido, amino, imido, y heterociclilo; y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₈ se definen como antes.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde

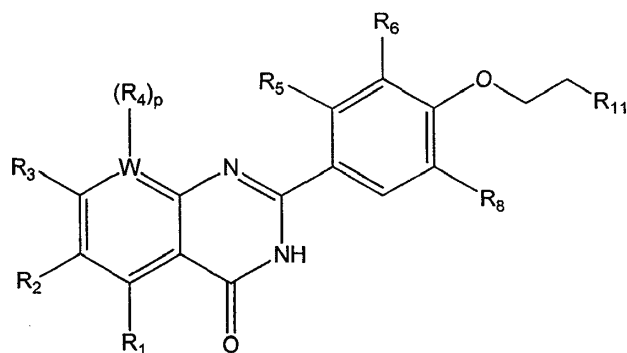
- 5 a) el reactivo que crea el grupo eliminable se selecciona entre cloruro de tionilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y PPh₃/azodicarboxilato de dietilo; y/o
 b) R₁₀ se selecciona entre cloruro, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, y trifenilfosfonio.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en donde

- a) el reactivo nucleófilo se selecciona entre un alcóxido, una amina, una azida, y un heterociclo que tiene al menos un nitrógeno; y/o
 10 b) R₁₁ se selecciona de metoxi, metilamino, morfolino, piperazino, y piperidino.

10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el compuesto de Fórmula VIII es 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxi-quinazolin-4(3H)-ona, o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un método de preparación de un compuesto de Fórmula VIII:



Fórmula VIII

15 y los solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre alcoxi, alquilo, amido, arilo, cicloalquilo, halógeno, heterociclilo, hidrógeno y nitro;

R₆ se selecciona entre alquilo, alcoxi, y halógeno;

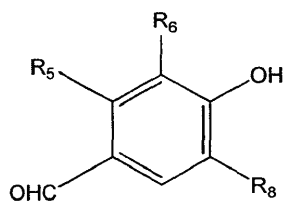
20 R₅ es hidrógeno, o R₅ y R₆ se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos, para formar un anillo seleccionado entre arilo, cicloalquilo, y heterociclilo;

R₈ se selecciona entre alcoxi, alquilo, y halógeno;

R₁₁ se selecciona entre alcoxi, amido, amino, imido, y heterociclilo;

W es C o N, donde si W es N, p es 0, y si W es C, p es 1; que comprende

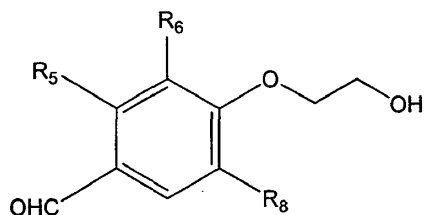
25 a) hacer reaccionar un aldehído de Fórmula II:



Fórmula II

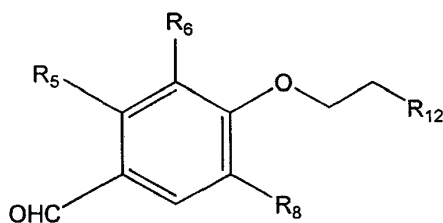
en donde R₅, R₆ y R₈ se definen como antes, con carbonato de etileno para formar un compuesto de

Fórmula III:



Fórmula III

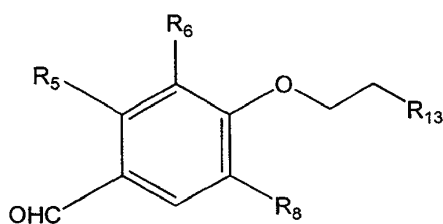
5 b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con un reactivo para crear un grupo eliminable R_{12} para formar un compuesto de Fórmula IX:



Fórmula IX

en donde R_{12} se selecciona de halógeno, sulfonilo, y fosfonio;

c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VIII con un reactivo nucleófilo para formar un compuesto de Fórmula X:

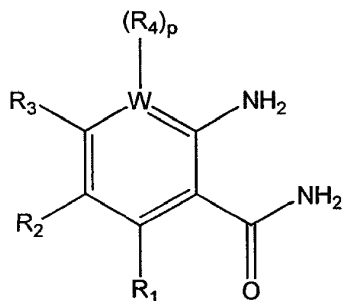


Fórmula X

10

en donde R_{13} se selecciona entre alcoxi, amido, amino, imido, y heterociclilo; y

d) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula X con un compuesto de Fórmula IV:



Fórmula IV

15 en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen como antes, para formar el compuesto de Fórmula VIII.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde

a) el reactivo que crea el grupo eliminable se selecciona entre cloruro de tionilo, cloruro de metanosulfonilo,

cloruro de p-toluenosulfonilo, y PPh_3 /azodicarboxilato de dietilo; y/o

b) R_{12} se selecciona entre cloruro, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, y trifenilfosfonio.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde

5 a) el reactivo nucleófilo se selecciona entre un alcóxido, una amina, una azida, y un heterociclo que tiene al menos un nitrógeno; y/o

b) R_{13} se selecciona entre metoxi, metilamino, morfolino, piperazino, y piperidino.

14. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde R_6 y R_8 son cada uno metilo; y/o R_1 y R_3 son cada uno hidrógeno.

10 15. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde el compuesto de Fórmula VIII es 2-(3,5-dimetil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)quinazolin-4(3H)-ona, o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.