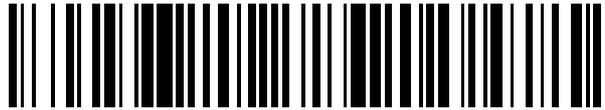


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 062**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 239/91 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2013 PCT/US2013/035004**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13154870**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2013 E 13775887 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2836484**

54 Título: **Inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC)**

30 Prioridad:

10.04.2012 US 201261622127 P

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

17.08.2017

73 Titular/es:

**ANNJI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5F., No.25-1, Sec.4, Ren-ai Rd., Da-an Dist.
Taipei City 10685, Taiwan, CN**

72 Inventor/es:

**CHERN, JI-WANG;
YU, CHAO-WU y
CHANG, PEI-TEH**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 630 062 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

Inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC)

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a inhibidores de histona desacetilasas.

5 Antecedentes de la invención

WO2008040934, WO2008068170, WO/2008/087514, WO/2009/026446, WO/2009/045440, WO/2011/011186, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 8,188,138; 8,058,273, y 7,803,800 describen inhibidores de la histona desacetilasas (HDAC) que tienen actividades antitumorales y actividades antineurodegenerativas.

10 La publicación de la Patente de los Estados Unidos No. 20060052345 describe compuestos de quinazolinona como calcifílicos. Los compuestos calcifílicos son compuestos capaces de inhibir la actividad del receptor de calcio.

La publicación de la Patente de los Estados Unidos No. 20070032502 describe derivados de quinazolinona útiles en el tratamiento del cáncer.

La Patente de los Estados Unidos No. 4,054,658 describe composiciones terapéuticas que contienen metacualona.

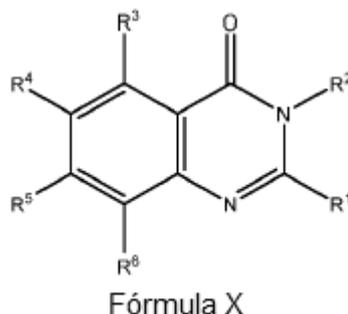
15 La Patente de los Estados Unidos No.4,276,295 describe nuevos derivados de -4-(3H)-quinazolinona sustituidos con unidad estructural 3-aromático útiles como agentes vasodilatadores, hipotensores y anti-ateroscleróticos.

La publicación de la Patente de los Estados Unidos No. 20090082365 describe derivados de quinazolinona trisustituidos como antagonistas de vaniloideas.

El documento EP 1524262 A1 describe inhibidores de la histona desacetilasa.

Sumario de la invención

20 En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula X:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(I) en la que

R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o cicloalquilo (C₃-C₆);

25 R² es arilo (C₆-C₁₈), arilo (C₆-C₁₈) alquilo (C₁-C₆), heteroarilo (C₃-C₁₈) alquilo (C₁-C₆), halo arilo (C₆-C₁₈) alquilo (C₁-C₆), o alcoxi (C₁-C₆) arilo (C₆-C₁₈) alquilo (C₁-C₆);

R³ es N-hidroxiamino-oxo-alqueno (C₂-C₆);

R⁴ es hidrógeno, halógeno, N-hidroxiamino-oxo-alqueno (C₂-C₆), o N-hidroxiaminocarbonilarilo (C₆-C₁₈) alqueno (C₁-C₆);

30 R⁵ es hidrógeno, halógeno, N-hidroxiamino-oxo-alqueno (C₂-C₆), N-hidroxiaminocarbonilarilo (C₆-C₁₈) alqueno (C₁-C₆), o aminoarilo (C₆-C₁₈)-oxo-alqueno (C₂-C₆); y

R⁶ es hidrógeno, N-hidroxiamino-oxo-alqueno (C₂-C₆), N-hidroxiaminoarilo (C₆-C₁₈) alqueno (C₁-C₆), 4-(N-hidroxiaminocarbonil) fenilo, o N-hidroxiaminocarbonilarilo (C₆-C₁₈) alqueno (C₁-C₆);

o (II) en la que:

R¹, R², R⁵ y R⁶ son cada uno como se define en (I) anteriormente;

5 R³ es hidrógeno o N-hidroxiamino-oxo-alqueno (C₂-C₆); y

R⁴ es N-hidroxiamino-oxo-alqueno (C₂-C₆), o N-hidroxiaminocarbonilarilo (C₆-C₁₈) alqueno (C₁-C₆);

o (III) en la que:

R¹, R², R⁴ y R⁶ son cada uno como se define en (I) anteriormente;

R³ es como se define en (II) anteriormente; y

10 R⁵ es N-hidroxiamino-oxo-alqueno (C₂-C₆), N-hidroxiaminocarbonilarilo (C₆-C₁₈) alqueno (C₁-C₆), o aminoarilo (C₆-C₁₈)-oxo-alqueno (C₂-C₆);

o (IV) en la que:

R¹, R², R⁴, R⁵ son cada uno como se define en (I) anteriormente;

R³ es como se define en (II) anteriormente; y

15 R⁶ es N-hidroxiamino-oxo-alqueno (C₂-C₆), N-hidroxiaminoarilo (C₆-C₁₈) alqueno (C₁-C₆), 4-(N-hidroxiaminocarbonil) fenilo, o N-hidroxiaminocarbonilarilo (C₆-C₁₈) alqueno (C₁-C₆).

En una realización de la invención,

(A) en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, o isopropilo;

20 R² es fenilo, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo, 2-(4-fluorofenil)etilo, o 2-(4-metoxifenil) etilo;

R³ (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo;

R⁴ es hidrógeno, fluoro, (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, o 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo;

R⁵ es hidrógeno, cloro, fluoro, (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo, o (2E)-3-N-(2-aminofenil)-3-oxo-propenilo; y

25 R⁶ es hidrógeno, (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, 4-(N-hidroxiaminocarbonil)fenilo, o 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo, o una sal de los mismos;

o (B) en la que:

R¹, R², R⁵ y R⁶ son cada uno como se define en (A) anteriormente;

R³ es hidrógeno o (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo; y

30 R⁴ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, o 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo;

o (C) en la que:

R¹, R², R⁴ y R⁶ son cada uno como se define en (A) anteriormente;

R³ es como se define en (B) anteriormente; y

35 R⁵ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo, o (2E)-3-N-(2-aminofenil)-3-oxo-propenilo;

o (D) en la que:

R¹, R², R⁴ y R⁵ son cada uno como se define en (A) anteriormente;

R³ es como se define en (B) anteriormente; y

R⁶ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, 4-(N-hidroxiaminocarbonil)fenilo, o 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo, o una sal de los mismos.

5 En otra realización de la invención,

(i) en la que

R¹ es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, o isopropilo;

R² es fenilo, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo, 2-(4-fluorofenil)etilo, o 2-(4-metoxifenil)etilo;

R³ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo;

10 R⁴ es hidrógeno, (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, o 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo;

R⁵ es hidrógeno, (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo, o (2E)-3-N-(2-aminofenil)-3-oxo-propenilo; y

R⁶ es hidrógeno, (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, 4-(N-hidroxiaminocarbonil)fenilo, o 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo, o una sal de los mismos;

15 o (ii) en la que:

R¹, R², R⁵ y R⁶ son cada uno como se define en (i) anteriormente;

R³ es hidrógeno o (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo; y

R⁴ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, o 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo;

o (iii) en la que:

20 R¹, R², R⁴ y R⁶ son cada uno como se define en (i) anteriormente;

R³ es como se define en (ii) anteriormente; y

R⁵ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo, o (2E)-3-N-(2-aminofenil)-3-oxo-propenilo;

o (iv) en la que:

25 R¹, R², R⁴ y R⁵ son cada uno como se define en (i) anteriormente;

R³ es como se define en (ii) anteriormente; y

R⁶ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, 4-(N-hidroxiaminocarbonil)fenilo, o 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo, o una sal de los mismos.

En otra realización de la invención, en la que

30 R¹ es etilo;

R² es 2-feniletilo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es flúor;

R⁵ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo; y

35 R⁶ es hidrógeno, o una sal de los mismos.

En otra realización adicional de la invención, en la que

R¹ es etilo;

R² es 2-feniletilo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es (2E)-3-N-hidroxi-amino-3-oxo-propenilo;

5 R⁵ es cloro o flúor; y

R⁶ es hidrógeno, o una sal de los mismos.

En otra realización adicional de la invención, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en (2E)-3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenilquinazolin-5-il)-N-hidroxiacrilamida, (2E)-3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenilquinazolin-6-il)-N-hidroxiacrilamida, (2E)-3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida, (2E)-3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenilquinazolin-8-il)-N-hidroxiacrilamida, (2E)-3-(3-bencil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida, (2E)-3-(3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida, (2E)-3-(3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida, (2E)-3-(2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida, (2E)-3-(2-ciclopropil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida, (2E)-3-(3,4-dihidro-2-isopropil-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida, (2E)-3-(3-(4-metoxifenetil)-2-etil-3,4-dihidro-4-oxoquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida, (2E)-3-(3-(4-fluorofenetil)-2-etil-3,4-dihidro-4-oxoquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida, 4-((2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-6-il)metil)-N-hidroxibenzamida, 4-((2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)metil)-N-hidroxibenzamida, 4-((2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-8-il)metil)-N-hidroxibenzamida, 4-(2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-8-il)-N-hidroxibenzamida, y (2E)-N-(2-aminofenil)-3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)acrilamida.

En otra realización de la invención, el compuesto es (2E)-3-(2-etil-6-fluoro-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida, o una sal del mismo.

En otra realización de la invención, el compuesto es (2E)-3-(2-etil-7-fluoro-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-6-il)-N-hidroxiacrilamida, (2E)-3-(7-cloro-2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-6-il)-N-hidroxiacrilamida, o una sal de los mismos.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se menciona anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se refiere a la composición mencionada anteriormente para uso en el tratamiento del tumor asociado con la desregulación de la actividad de histona desacetilasas en un paciente con cáncer.

En una realización de la invención, el tumor es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en carcinoma pancreático, carcinoma hepatocelular, tumor de colon, tumor de mama, tumor de próstata, linfoma y tumor cutáneo.

La enfermedad tumoral cutánea se puede seleccionar del grupo que consiste en melanomas y carcinomas basales.

Además, en otro aspecto, la invención se refiere a una composición mencionada anteriormente para uso en la mejora de capacidad de aprendizaje en un sujeto con enfermedad de Alzheimer.

En otra realización de la invención, el tumor se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón de células grandes, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, cáncer de hígado, adenocarcinoma de ovario, carcinoma del páncreas, carcinoma de próstata, leucemia promielocítica, leucemia mielocítica crónica y leucemia linfocítica aguda.

Estos y otros aspectos resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de la realización preferida tomada en conjunción con los siguientes dibujos.

Los dibujos adjuntos ilustran una o más realizaciones de la invención y, junto con la descripción escrita, sirven para explicar los principios de la invención. Siempre que sea posible, se utilizan los mismos números de referencia a lo largo de los dibujos para referirse a los mismos o elementos similares de una realización.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra los resultados de la prueba de rotarod en el modelo animal de la enfermedad de Alzheimer tratada con vehículo o compuestos de acuerdo con una realización de la invención.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

- A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende por un experto en el arte al que pertenece esta invención. En el caso de conflicto, el presente documento llevará el control, incluyendo definiciones.
- Los valores específicos y preferidos enumerados a continuación para radicales, sustituyentes y rangos, son sólo ilustrativos; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.
- Un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para una unidad estructural o sustituyente. Por ejemplo, la unidad estructural $-\text{CONH}_2$ está unido a través del átomo de carbono.
- El término "amino" se refiere a $-\text{NH}_2$. El grupo amino puede estar opcionalmente sustituido como se define en este documento por el término "sustituido".
- El término "hidroxiamino" se refiere a $-\text{NHOH}$. El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Ejemplos son metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo (iso-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butil(sec-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propil (tert-butil, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo.
- El alquilo puede ser un radical hidrocarburo monovalente, como se ha descrito y ejemplificado anteriormente, o puede ser un radical hidrocarburo divalente (es decir, alquileno).
- El término alqueno se refiere a un hidrocarburo $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, esto es, un doble enlace carbono-carbono, sp^2 . Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etileno o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), ciclopentenilo ($-\text{C}_5\text{H}_7$) y 5-hexenilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). El alqueno puede ser un radical hidrocarburo monovalente, como se ha descrito y ejemplificado anteriormente, o puede ser un radical hidrocarburo divalente (esto es, alquilenilo).
- El término "alquileno"
- se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada o cíclico de 1-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos o diferentes átomos de carbono de un alcano original. Los radicales alquileno típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-\text{CH}_2-$), 1,2-etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,3-propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-butileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), y similares.
- El término "alcoxi" se refiere al grupo alquilo-O-, donde alquilo se define en este documento. Los grupos alcoxi preferidos incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi y similares.
- El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados), en el que al menos un anillo es aromático (por ejemplo, naftilo, dihidrofenantrenilo, fluorenilo o antrilo). Los arilos preferidos incluyen fenilo, naftilo y similares. El arilo puede ser opcionalmente un radical divalente, proporcionando así un arileno.
- El arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, alqueno, alcoxi, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanilo, alcoxycarbonilo, amino, imino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, ciano, acetamido, acetoxi, acetilo, benzamido, bencenosulfino, bencenosulfonamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilamino, benzoilo, benzoilamino, benzoiloxi, bencilo, benciloxi, benciloxycarbonilo, benciltio, carbamoilo, carbamato, isocianato, sulfamoilo, sulfinamilo, sulfino, sulfo, sulfoamino, tiosulfo, NR^xR^y y/o COOR^x , en donde cada R^x y R^y son independientemente H, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o hidroxio.
- Los términos "ariloxi" y "arilalcoxi" se refieren, respectivamente, a un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno y un grupo aralquilo unido al átomo de oxígeno en la unidad estructural alquilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fenoxi, naftiloxi, y benciloxi.
- El término "carboxilo" se refiere a $-\text{OOH}$.

La frase "compuestos de la divulgación" se refiere a compuestos de fórmula (X) y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables. De manera similar, las referencias a intermedios, están destinadas a abarcar sus sales cuando el contexto lo permite.

5 El "compuesto" se refiere a una combinación química de dos o más elementos que pueden tener un impacto sobre cualquier sistema vivo tal como una célula, nervio o tejido.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo único tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares, o estructuras de anillo múltiples tales como adamantanilo y similares.

10 El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, alqueno, alcoxi, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanilo, alcoxicarbonilo, amino, imino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tio, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, ciano, acetamido, acetoxi, acetilo, benzamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilamino, benzoilo, benzoilamino, benzoiloxi, bencilo, benciloxi, benciloxicarbonilo, benciltio, carbamoilo, carbamato, isocianato, sulfamoilo, sulfamamilo, sulfino, sulfo, sulfoamino, tiosulfo, NR^xR^y y/o COOR^x, en donde cada R^x y R^y son independientemente H, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o hidroxilo.

Como se usa en este documento, los términos "halógeno" o "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo. De forma similar, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

20 Como se usa en este documento, el término "heteroarilo" se define en este documento como un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene uno, dos o tres anillos aromáticos y que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en un anillo aromático, y que puede estar no sustituido o sustituido. El heteroarilo puede opcionalmente ser un radical divalente, proporcionando de este modo un heteroarileno.

25 Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4H-quinolizino, 4nH-carbazolilo, acridinilo, benzo[b]tienilo, benzotiazolilo, β-carbolinilo, carbazolilo, cromenilo, cinaolinilo, dibenzo[b,d]furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolisino, indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, nafto[2,3-b], oxazolilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazino, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y xantenilo. En una realización, el término "heteroarilo" indica un anillo aromático monocíclico que contiene cinco o seis átomos en el anillo que contienen carbono y 1,2,3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo oxígeno no peróxido, azufre y N(Z), en el que Z está ausente o es H, O, alquilo, fenilo o bencilo. En otra realización, heteroarilo indica un heterociclo bicíclico orto-fusionado de aproximadamente ocho a diez átomos en el anillo derivados de los mismos, particularmente un derivado de benzo o uno derivado por fusión de un propileno, o dirradical de tetrametileno para el mismo.

35 El heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, alqueno, alcoxi, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanilo, alcoxicarbonilo, amino, imino, alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tio, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, ciano, acetamido, acetoxi, acetilo, benzamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilamino, benzoilo, benzoilamino, benzoiloxi, bencilo, benciloxi, benciloxicarbonilo, benciltio, carbamoilo, carbamato, isocianato, sulfamoilo, sulfamanoilo, sulfino, sulfo, sulfoamino, tiosulfo, NR^xR^y y/o COOR^x, en el que R^x y R^y son independientemente H, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o hidroxilo.

El término "oxo" se refiere a =O.

45 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento se pueden sintetizar a partir del compuesto original, que contiene una unidad estructural básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido libre o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de ambos; generalmente se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de muchas sales apropiadas se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, (2005).

55 El término "sustituido" pretende indicar que uno o más hidrógenos del átomo indicado en la expresión que usa "sustituido" se sustituye por una selección del grupo o grupos indicados, con la condición de que la valencia normal del átomo indicado no se exceda, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable. Los grupos indicados apropiados incluyen, por ejemplo, alquilo, alqueno, alquilideno, alquencilideno, alcoxi, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alcanilo, aciloxi, alcoxicarbonilo, amino, imino,

- 5 alquilamino, acilamino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carboxialquilo, ceto, tioxo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, ciano, acetamido, acetoxi, acetilo, benzamido, bencenosulfinilo, bencenosulfonamido, bencenosulfonilo, bencenosulfonilamino, benzoilo, benzoilamino, benzoiloxi, bencilo, benciloxi, benciloxicarbonilo, benciltio, carbamoilo, carbamato, isocianato, sulfamoilo, sulfinamoilo, sulfino, sulfo, sulfoamino, tiosulfo, NR^xR^y y/o COOR^x, en el que cada R^x y R^y son independientemente H, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo o hidroxilo. Cuando un sustituyente es grupo oxo (esto es, =O) o tioxo (esto es, =S), entonces se reemplazan dos hidrógenos en el átomo.

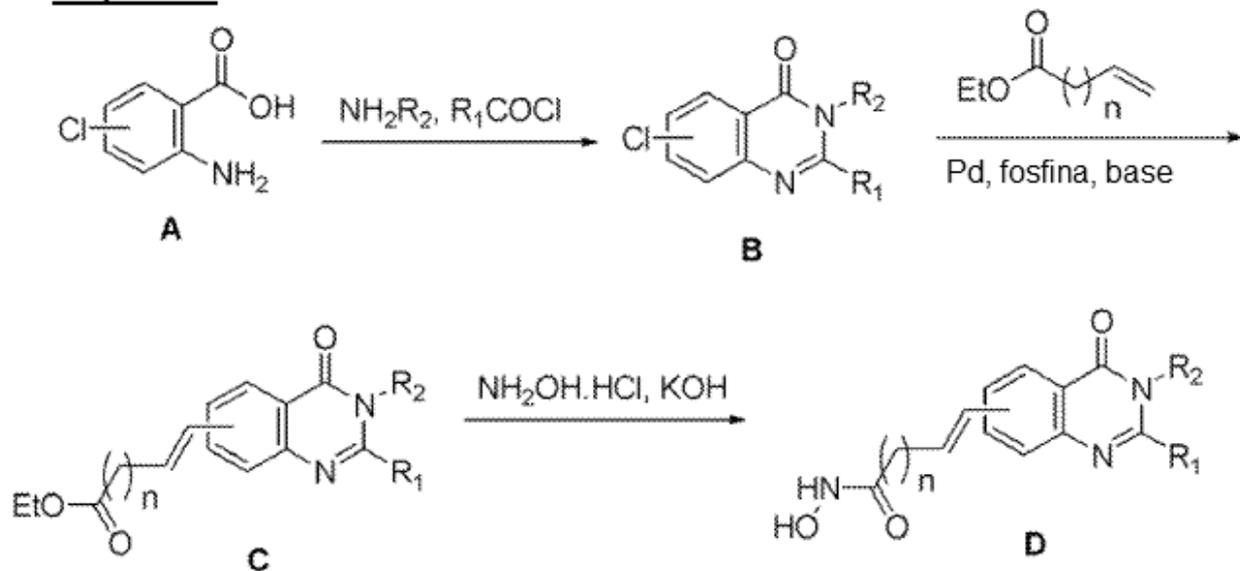
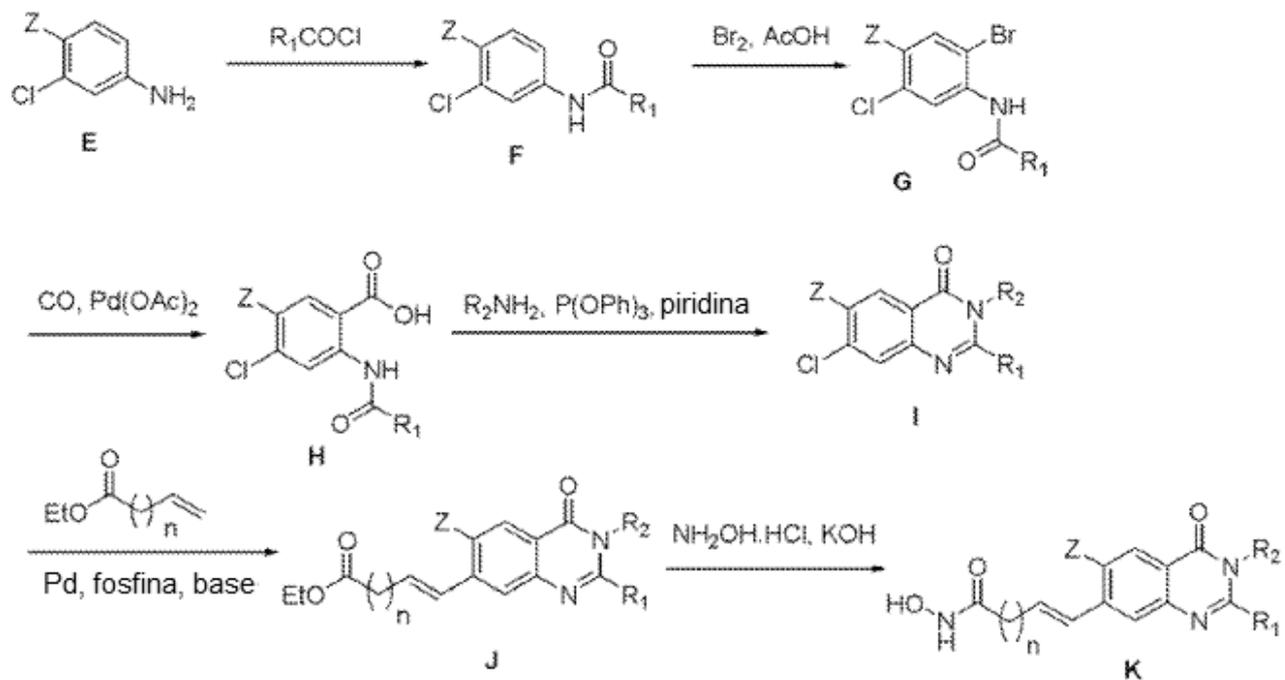
Métodos para preparar los compuestos de fórmula (X)

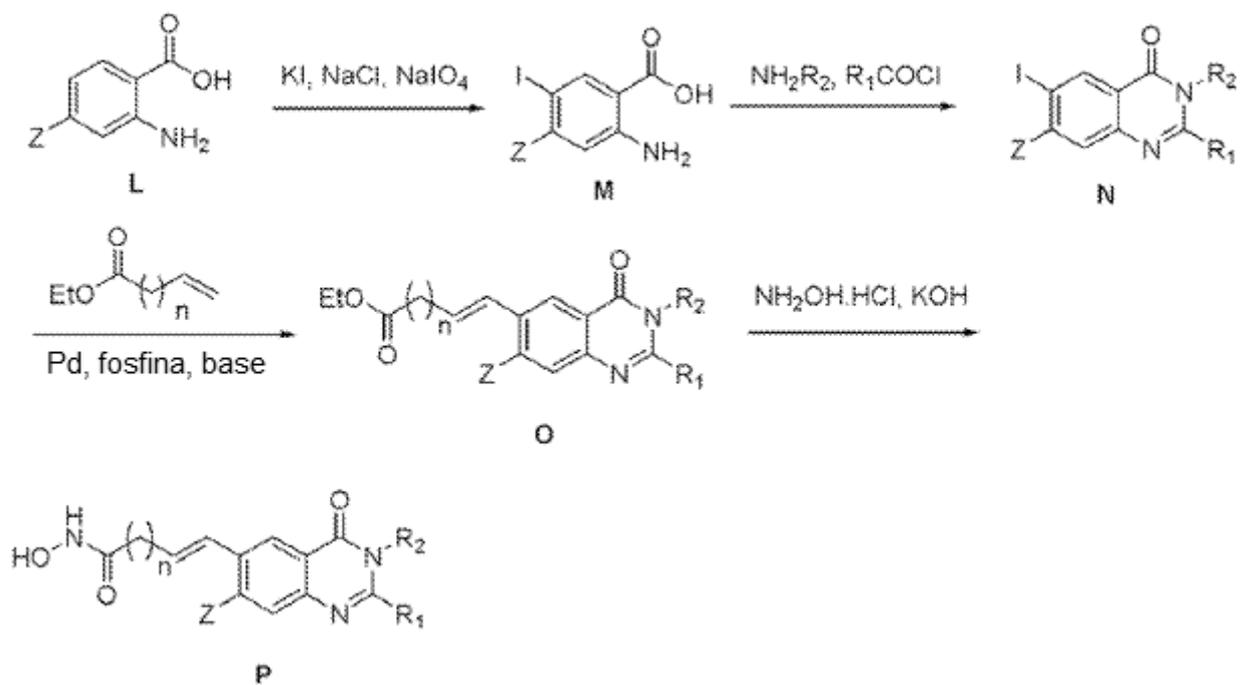
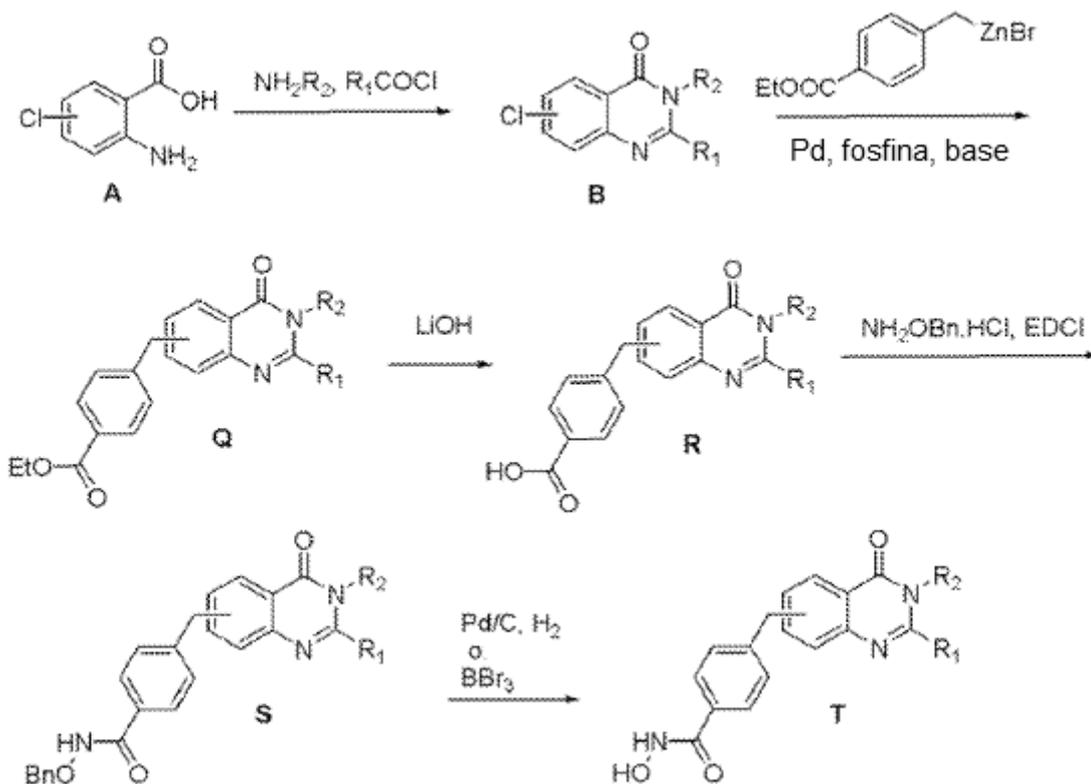
- 10 Los compuestos descritos en este documento se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas aplicables de síntesis orgánica. Muchas de estas técnicas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, "Compendium of Organic Synthetic Methods" (John Wiley & Sons, New York) Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison (1971); Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison (1974); Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade (1977); Vol. 4, Leroy G. Wade Jr., (1980). Los métodos de ejemplo para fabricar los compuestos descritos en este documento se describen en este documento en los ejemplos que siguen.
- 15 Son posibles numerosas modificaciones y variaciones del contenido descrito hasta ahora a la luz de las enseñanzas anteriores. Se debe entender que, dentro del alcance de las reivindicaciones, el contenido descrito se puede practicar de otra manera que la descrita específicamente en este documento. Los intervalos, los valores y las realizaciones específicos proporcionados en este documento son sólo ilustrativos y no limitan de otro modo el alcance del contenido descrito, según se define en las reivindicaciones. Los materiales de partida útiles para
- 20 sintetizar los compuestos de la presente divulgación son conocidos para los expertos en el arte y se pueden fabricar fácilmente o están disponibles comercialmente.

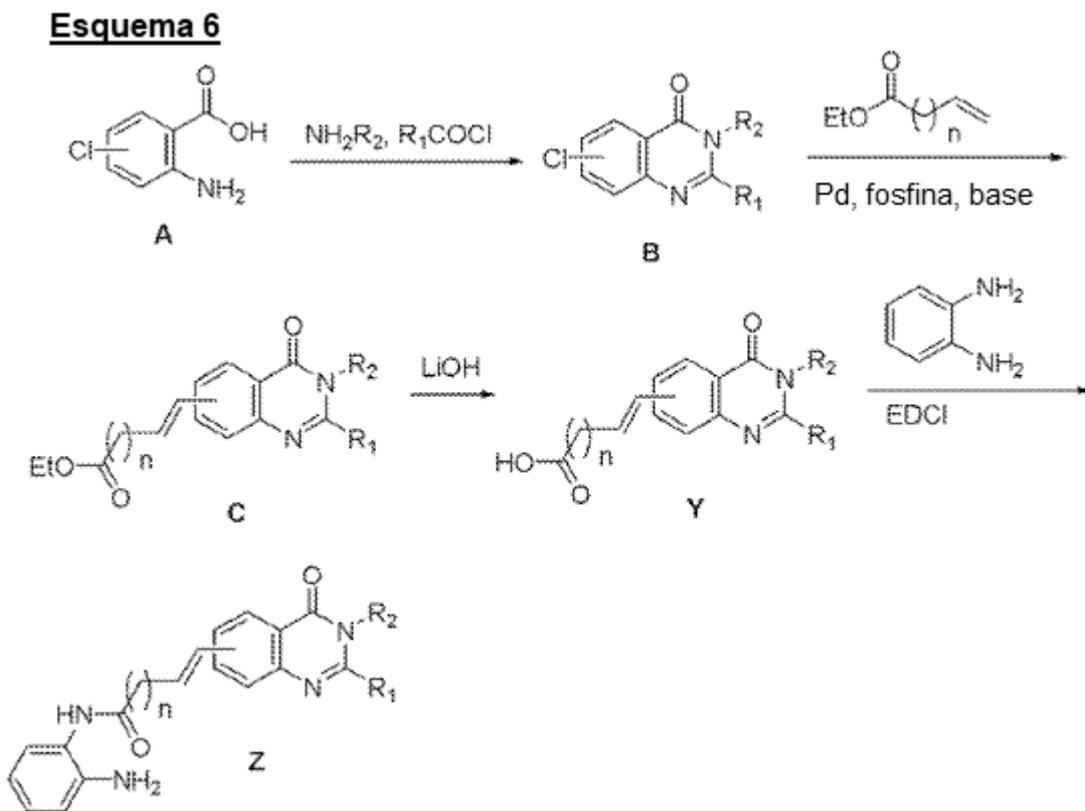
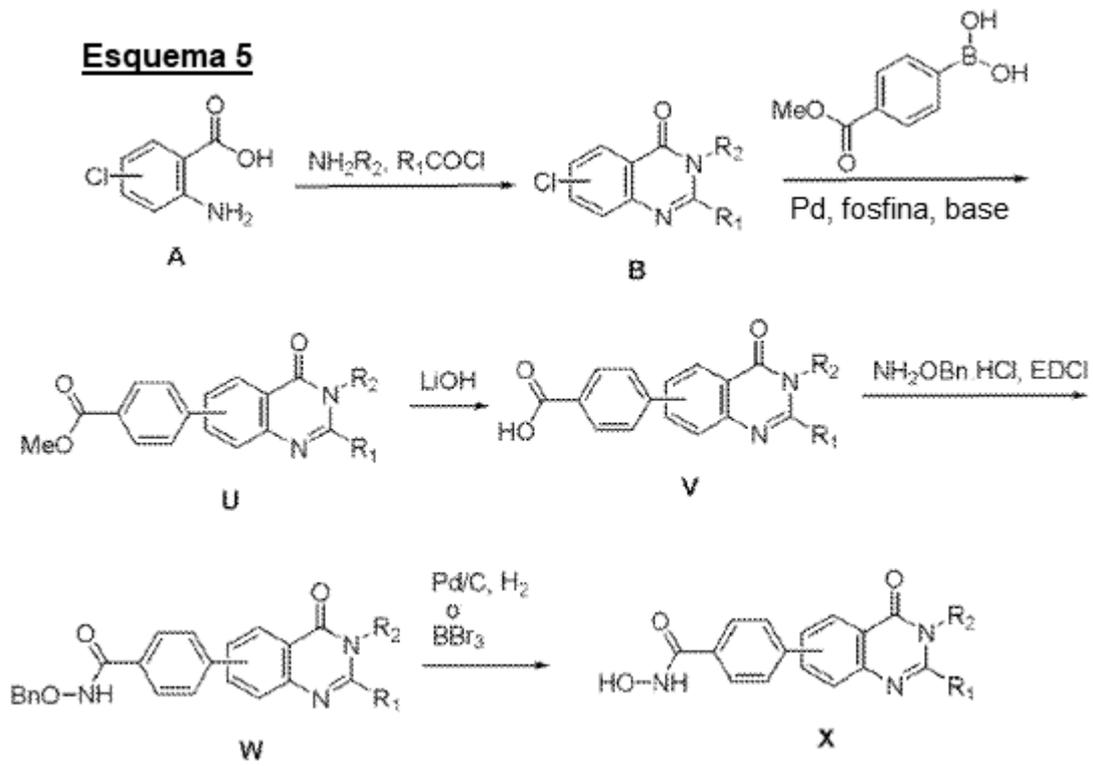
- Los siguientes métodos expuestos a continuación se proporcionan con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la divulgación reivindicada. Se reconocerá que puede ser necesario preparar dicho compuesto en el que un grupo funcional esté protegido usando un grupo protector convencional, luego eliminar el grupo protector para proporcionar un compuesto de la presente divulgación. Los detalles relativos al uso de grupos protectores de acuerdo con la presente divulgación son conocidos para los expertos en el arte.
- 25

Síntesis

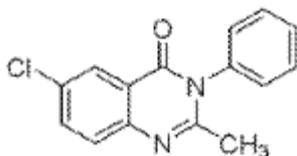
Los compuestos de la fórmula general X se preparan mediante los siguientes procedimientos de esquemas:

Esquema 1**Esquema 2**

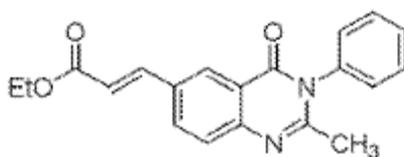
Esquema 3**Esquema 4**



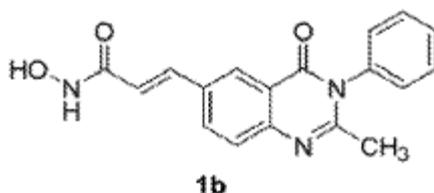
Ejemplo 1.

Preparación de *N*-Hidroxi-3-(2-metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-6-il)-acrilamida (compuesto 1b)Etapa 1: preparación de 6-cloro-2-metil-3-fenilquinazolin-4(3*H*)-ona

- 5 Se adicionó ácido 5-cloroantranílico (6 g, 34.27 mmol) mezclado con fosfito de trifenilo (11.1 mL, 41.08 mmol) en piridina (25 mL) con cloruro de acetilo (3.7 mL, 51.33 mmol) y se agitó a rt, durante 3 h. La mezcla resultante se adicionó con anilina (4.7 mL, 51.47 mmol) y se irradió con microondas a 140°C, durante 10 min. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (3x50 mL). La solución orgánica se mantuvo a rt para obtener un sólido formado, y la solución se filtró para obtener el compuesto diana como un sólido de color blanco (5.32 g, 57.3%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.10 (s, 3H), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 3H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 0.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 24.0, 121.7, 125.1, 128.2, 128.8, 129.0, 129.5, 130.5, 134.5, 137.5, 145.9, 155.0, 160.3; Etapa 2: preparación del (2*E*)-etil 3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenilquinazolin-6-il)acrilato



- 15 Se adicionó el sólido diana de la etapa 1 (4 g, 14.78 mmol), paladacido de Herrmann (0.277 g, 0.30 mmol), y [(*t*-Bu)₃Ph]BF₄ (0.171 g, 0.60 mmol) mezclado en DMF (40 mL) con acrilato de etilo (1.58 mL, 14.76 mmol) y Cy₂NMe (3.27 mL, 14.78 mmol) y se irradió con microondas a 150°C, durante 30 min (dos veces). La mezcla resultante se evaporó para obtener el residuo de color verde oscuro. El residuo se suspendió en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (3x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se evaporó para obtener el sólido de color amarillo en bruto del compuesto diana de la etapa 2. El sólido de color amarillo se puso en la etapa 3, sin una purificación adicional.

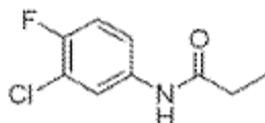
Etapa 3: preparación del (2*E*)-3-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenilquinazolin-6-il)-*N*-hidroxiacrilamida (compuesto 1b)

- 25 Se adicionó NH₂OH.HCl (20.54 g, 69.49 mmol) suspendido en metanol (28 mL) con solución de KOH (16.59 g, 295.67 mmol) disuelto en metanol (60 mL), y la solución mixta se filtró y se adicionó gota a gota durante 20 min a una solución del sólido de color amarillo de la etapa 2 suspendido en metanol (40 mL) en baño de hielo. A continuación, la mezcla de reacción se agitó desde el baño de hielo a rt, durante 5 h. La solución resultante se vertió en agua helada (300 mL) y se neutralizó con HCl 3N (40 mL) para obtener un sólido formado. A continuación, la solución se filtró para obtener el sólido de color amarillo. El sólido se purificó por cromatografía de columna eluyendo con MeOH al 5% en CH₂Cl₂ para obtener el compuesto 1b como un sólido de color blanco (1.42 g, 29.9%); mp 173-175 °C (dec); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.11 (s, 3H), 6.57 (d, *J* = 15.6 Hz), 7.44-7.60 (m, 6H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.12 (br s, 1H), 10.79 (br s, 1H); ¹³C RMN(100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 24.1, 120.0, 120.7, 125.0, 127.3, 128.4, 129.13, 129.6, 132.9, 133.3, 137.0, 137.7, 147.9, 155.2, 161.1, 162.4; ESIMS(-) *m/z* 320.0 [M-1]⁻; Anal. (C₁₈H₁₅N₃O₃, 0.6 H₂O) C, H, N. Calculado: 65.09, 4.92, 12.65. Encontrado: 65.13, 5.01, 12.33.

Ejemplo 2

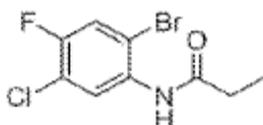
Preparación de (2*E*)-3-(2-etil-6-fluoro-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenilquinazolin-7-il)-*N*-hidroxiacrilamida (compuesto 2a)

Etapa 1: preparación del *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-propionamida



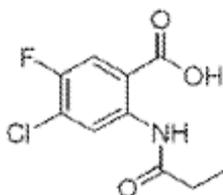
5 Se adicionó gota a gota 3-cloro-4-fluoroanilina (10 g, 67.32 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 con cloruro de propionilo (6.6 mL, 74.10 mmol) y trietilamina (10.2 mL, 73.58 mmol) en baño de agua, y la mezcla se agitó, durante 2 h. La solución resultante se lavó con agua (2x50 mL) y solución saturada acuosa de NaHCO_3 (12 mL). La capa de CH_2Cl_2 se secó sobre MgSO_4 , se evaporó para dar el compuesto base como un sólido de color púrpura claro (13.01 g, 96.3%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.30 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 9.2$ y 8.8 Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 8.8$ y 4 y 2.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.2$ y 2.8 Hz, 1H), 10.04 (br s, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.4, 29.4, 116.6, 116.8, 118.8, 119.0, 119.1, 120.2, 136.55, 136.58, 151.5, 153.9, 172.1;

10 Etapa 2: preparación del *N*-(2-bromo-5-cloro-4-fluorofenil)propionamida



15 Se adicionó gota a gota el sólido (10 g, 49.60 mmol) de la etapa 1 disuelto en ácido acético (70 mL) con Br_2 (12.7 mL, 247.93 mmol), durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se mantuvo agitando a rt, durante 5.5 h. La mezcla resultante se vertió en agua helada (1 L) y se inactivó con exceso de NaHSO_3 hasta que la solución se volvió transparente con suspensión de color amarillo. La solución inactiva se filtró para obtener el compuesto base (13.52 g, 97.2%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.36 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 9.50 (br s, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.1, 29.3, 117.3, 117.4, 119.0, 119.2, 121.0, 121.2, 128.4, 134.45, 134.49, 153.4, 155.9, 173.0;

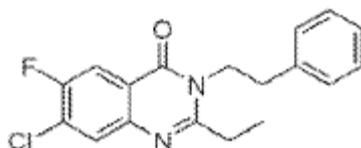
Etapa 3: preparación del ácido 4-cloro-5-fluoro-2-(propionamido)benzoico



20 El sólido (10 g, 35.65 mmol) de la etapa 2 se mezcló con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.288 g, 1.28 mmol) y Xantphos (0.758 g, 1.28 mmol) en tolueno (50 mL) y trietilamina (26.7 mL, 192.61 mmol) en Ar. El recipiente de reacción se evacuó y siguió cargando con CO a 1 atm. Este ciclo se repitió tres veces, y la solución se purgó con gas CO , durante un minuto. La mezcla de reacción se agitó a 80°C , durante 24h. La mezcla resultante se inyectó con agua (1 mL) y se enfrió a rt.

25 La solución se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se filtró por celite. La solución filtrada se extrajo con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 (2x25 mL). La solución acuosa de NaHCO_3 se acidificó con HCl 3 N a pH 4 y se filtró para obtener el compuesto base sólido en bruto (4.06 g). El sólido se puso en la etapa 4, sin una purificación adicional.

Etapa 4: preparación del 7-cloro-2-etil-6-fluoro-3-fenetilquinazolin-4(3H)-ona

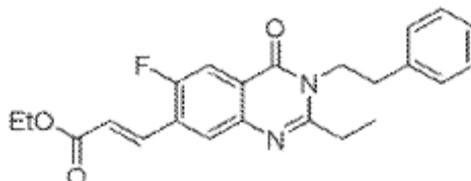


30 El sólido en bruto (3 g) de la etapa 3 anterior mezclado con fosfito de trifenilo (4 mL, 14.81 mmol) en piridina (15 mL) se agitó a rt, durante 4 h. La mezcla se adicionó con fenetilamina (1.55 mL, 12.18 mmol), se irradió con microondas 250 W a reflujo, durante 15 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (2x50 mL). La

solución de acetato de etilo se mezcló con agua (50 mL) y se mantuvo a rt para dar una forma sólida. La solución se filtró para dar el compuesto base sólido de color amarillo (1.1 g, 27.2%). mp= 150-152 °C (recristalizado en acetato de etilo); ¹H RMN. (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.76 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 2.93 (br t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 4.19 (br t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 7.20- 7.31 (m, 5H, ArH), 7.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, ArH), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.6, 26.9, 33.5, 44.8, 112.2, 112.4, 119.8, 119.9, 126.6, 126.8, 127.0, 128.5, 128.7, 128.8, 138.0, 144.1, 153.6, 156.1, 158.9, 160.0; Anal. (C₁₈H₁₆ClFN₂O) C, H, N. Calculado: 65.36, 4.88, 8.47. Encontrado: 65.09, 4.77, 8.50.

5

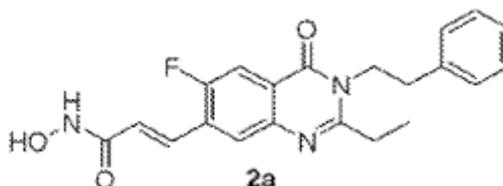
Etapas 5: Preparación de (2E)-etil 3-(2-etil-6-fluoro-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)acrilato



10 El compuesto base se preparó usando el procedimiento descrito en la etapa 2, del ejemplo 1. Rendimiento 69.8%; R_f = 0.28 (EA/Hexano = 1: 3); mp= 140-142 °C (recristalizado en acetato de etilo/hexano); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.66 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 3.00 (br t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₃), 4.24- 4.30 (m, 4H, 2CH₃), 6.67 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, C=CH), 7.19- 7.30 (m, 5H, ArH), 7.82 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, C=CH), 7.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, ArH), 7.90 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, ArH); ¹³C RMN(100 MHz, CDCl₃) δ 11.3, 14.4, 28.1, 34.8, 45.6, 61.0, 112.3, 112.5, 122.3, 122.4, 123.9, 124.0, 127.1, 128.26, 128.29, 128.91, 128.97, 129.4, 129.6, 136.24, 136.27, 137.8, 144.02, 144.04, 157.60, 157.68, 160.2, 161.1, 161.2, 166.4; Anal. (C₂₃H₂₃FN₂O₃) C, H, N. Calculado: 70.04, 5.88, 7.10. Encontrado: 70.02, 5.85, 7.10.

15

Etapas 6: Preparación del (2E)-3-(2-etil-6-fluoro-3,4-dihidro-3-fenetilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida (compuesto 2a)



20

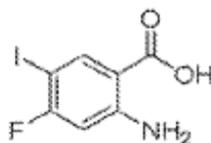
25 El compuesto base se preparó usando el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1. Rendimiento 45.5%; R_f = 0.24 (MeOH/CHCl₃ = 1: 9); mp= 219-22.1 °C (dec); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.76 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.20 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H), 7.55 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 9.21 (br s, 1H), 10.91 (br s, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.6, 26.8, 33.5, 44.7, 111.5 (d, *J* = 24.0 Hz), 120.9 (d, *J* = 9.0 Hz), 125.2 (d, *J* = 6.0 Hz), 126.5, 127.9 (br s), 128.5, 128.7, 129.4 (d, *J* = 15.0 Hz), 129.8, 138.1, 143.6, 157.8 (d, *J* = 248.0 Hz), 157.9, 159.0, 160.0, 160.1, 161.8; ESIMS(-) *m/z* 380.0 [M-1]⁻. Anal. (C₂₁H₂₀FN₃O₃ · 1/10 H₂O) C, H, N. Calculado: 65.82, 5.31, 10.97. Encontrado: 65.50, 5.29, 10.75.

25

Ejemplo 3

30 Preparación de (2E)-3-(2-etil-7-fluoro-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-6-il)-N-hidroxiacrilamida (3a)

Etapas 1: preparación del ácido 2-amino-4-fluoro-5-yodobenzoico

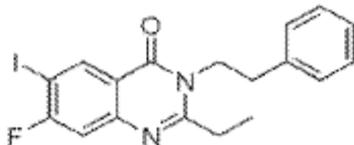


35

Se adicionó gota a gota ácido 4-fluoroantranílico (1 g, 6.32 mmol) mezclado con NaIO₄ (1.35 g, 6.31 mmol) y NaCl (0.74 g, 12.66 mmol) en ácido acético (18 mL) con KI (1.05 g, 6.33 mmol) disuelto en agua (2 mL), durante 5 min. La mezcla de reacción se mantuvo agitando a rt, durante 8.5 h. La mezcla del producto se vertió sobre 100 mL de agua helada y se inactivó con exceso de NaHSO₃ hasta que la solución se volvió transparente con suspensión. La solución se filtró, se lavó con agua (200 mL) para dar un sólido de color marrón (1.17 g, 65.9%), ¹H RMN (400 MHz,

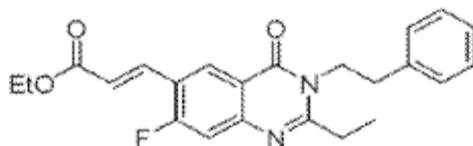
DMSO- d_6) δ 6.60 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, ArH), 8.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C RMN(100 MHz, DMSO- d_6) δ 62.1, 62.3, 101.9, 102.1, 109.2, 141.7, 141.8, 153.3, 153.4, 162.6, 165.1, 167.6.

Etapas 2: preparación del 2-etil-7-fluoro-6-yodo-3-fenetilquinazolin-4(3H)-ona



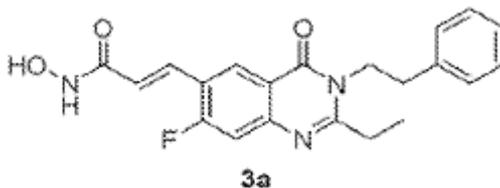
- 5 El compuesto base se preparó usando el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1. Rendimiento 81.8%; $R_f = 0.57$ (EA/Hexano = 1: 2); ^1H RMN(400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 2.94 (br t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 4.20 (br t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2). 7.13- 7.26 (m, 6H, ArH), 8.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 10.1, 27.2, 33.6, 44.5, 78.4, 78.7, 111.3, 111.5, 117.8, 117.9, 125.9, 127.7, 127.8, 136.6, 137.41, 137.45, 148.1, 148.2, 158.5, 159.1, 162.4, 164.9.

- 10 Etapas 3: preparación del (2E)-etil 3-(2-etil-7-fluoro-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-6-il)acrilato



El compuesto base se preparó usando un procedimiento similar, descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 para obtener el residuo oleoso, que se utilizó como un material de partida en la etapa 4 siguiente.

Etapas 4: preparación del (2E)-3-(2-etil-7-fluoro-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-6-il)-N-hidroxiacrilamida (3a)

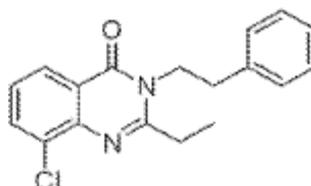


- 15 El compuesto base se preparó a partir del residuo oleoso de la etapa 3 usando el procedimiento similar, descrito anteriormente de la etapa 3 o ejemplo 1 para dar el compuesto 3a como un sólido de color rojo (36.7%, etapa 2 y etapa 3); $R_f = 0.42$ (MeOH/ $\text{CHCl}_3 = 1: 9$); mp = 183-185°C (dec) (recristalizado a partir de metanol); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.19 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H), 7.39 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.17 (br s, 1H), 10.87 (br s, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.6, 27.1, 33.5, 44.6, 112.4 (d, $J = 22.0$ Hz), 117.1, 121.9 (d, $J = 14.0$ Hz), 122.7 (d, $J = 6.0$ Hz), 126.6, 127.4 (d, $J = 5.0$ Hz), 128.5, 128.7, 129.7, 138.1, 148.9 (d, $J = 14.0$ Hz), 160.0, 60.2, 162.0, 163.5 (d, $J = 255.0$ Hz); ESIMS(-) m/z 380.0 [M -1]-. Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$) C, H, N. Calculado: 66.13, 5.29, 11.02. Encontrado: 66.05, 5.15, 10.76.

- 25 Ejemplo 4

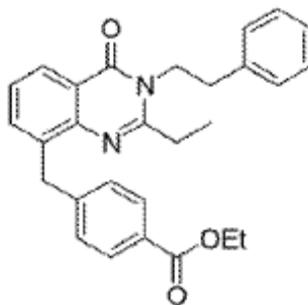
Preparación de 4-((2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-8-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 4c)

Etapas 1: preparación del 8-cloro-2-etil-3-fenetilquinazolin-4(3H)-ona

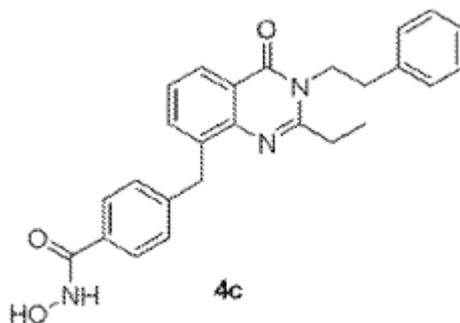


- 5 El compuesto base se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente de la etapa 1 del ejemplo 1 a partir del ácido 3-cloroantranílico (5 g, 29.14 mmol) para dar cristal de aguja de color blanco (4.3 g, 47.2%); $R_f = 0.53$ (EA/Hexano = 1:2); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.79 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.20- 7.31 (m, 5H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.5, 27.1, 33.5, 44.7, 121.4, 125.2, 126.4, 126.5, 128.5, 128.7, 130.3, 134.1, 138.1, 143.1, 158.7, 160.5; Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$) C, H, N. Calculado: 69.12, 5.48, 8.96. Encontrado: 69.11, 5.38, 8.94.

Etapa 2: preparación del etil 4-((2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-8-il)metil)benzoato



- 10 El sólido (2.8 g, 8.95 mmol) de la etapa 1 mezclado con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.169 g, 0.18 mmol) y $[(t\text{-Bu})\text{PH}]\text{BF}_4$ (0.207 g, 0.71 mmol) en NMP (20 mL) se adicionó a rt con mezcla de Zn (0.64 g, 9.79 mmol) y etil 4-(bromometil)benzoato (2.28 g, 9.47 mmol) se preagitó a rt, durante 5 h. A continuación, la mezcla de reacción se irradió con microondas 250 W a 175°C, durante 25 min. La mezcla resultante se aplicó a cromatografía de columna eluyendo con EA/Hexano (1:4) para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (1.84 g, 44.1 %).
- 15 Etapas 3-5: preparación del 4-((2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-8-il)metil)-N-hidroxibenzamida (compuesto 4c)

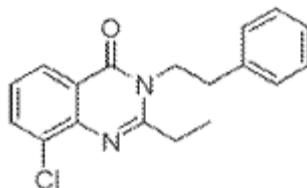


- 20 El sólido de color blanco (1.3 g, 2.95 mmol) de la etapa 2 disuelto en mezcla de THF (20 mL) y MeOH (4 mL) se adicionó con solución acuosa de LiOH (2.5 M) y se agitó a rt, durante 24 h. La solución resultante se evaporó a sequedad, se suspendió en agua (100 mL), y se acidificó con HCl 1 N a pH 3 para formar el precipitado. La solución se filtró para dar un sólido de color blanco. A continuación, el sólido mezclado con $\text{NH}_2\text{O}^-\text{Bn}\cdot\text{HCl}$ (0.52 g, 3.26 mmol), EDCI (0.62 g, 3.24 mmol), HOBT (0.45 g, 3.26 mmol), y trietilamina (0.45 mL, 3.25 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se agitó a rt, durante 15 h. Después de 15 h, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se suspendió en EA (50 mL).
- 25 La solución de EA se lavó con agua (3x50 mL), y la capa de EA se secó sobre MgSO_4 se evaporó para obtener un sólido de color beige. El sólido de color beige se mezcló con paladio sobre carbón vegetal (10%, 0.13 g) en mezcla de MeOH (21 mL) y THF (7 mL) en Ar. El recipiente de reacción se evacuó y se siguió cargando con H_2 a 1 atm. Este ciclo se repitió tres veces. A continuación, la mezcla de reacción se agitó, durante 3 h a rt en H_2 . Después de 3 h, la mezcla resultante se filtró por celite, y el filtrado se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto 4c como un sólido de color blanco (0.62 g, tres etapas 49.1%); $R_f = 0.37$ (MeOH/ $\text{CHCl}_3 = 1:9$); mp=204- 06°C (dec) (recristalizado en metanol/acetonitrilo); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.81 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.20 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.25- 7.43 (m, 8H), 7.61- 7.63 (m, 2H), 7.72 (dd, $J = 7.2$ y 1.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.0$ y 1.2 Hz, 1H), 8.94 (br s, 1H), 11.08 (br s, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.5, 26.9, 33.6, 35.6, 44.5, 120.1, 124.5, 126.0, 126.5, 126.8, 128.5, 128.6, 128.7, 130.3, 134.5, 137.6, 138.2, 144.6, 144.7, 156.8, 161.2, 164.1; ESIMS(-) m/z 426.0 $[\text{M}-1]^-$. Anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$) C, H, N. Calculado: 73.05, 5.89, 9.83. Encontrado: 72.79, 5.81, 9.81.
- 35

Ejemplo 5

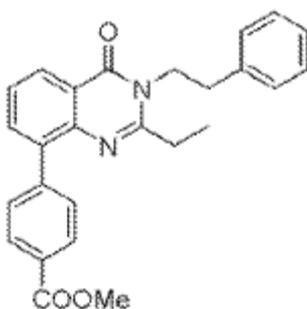
Preparación de 4-(2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-8-il)-N-hidroxibenzamida (compuesto 5a)

Etapas 1: preparación del 8-cloro-2-etil-3-fenetilquinazolin-4(3H)-ona



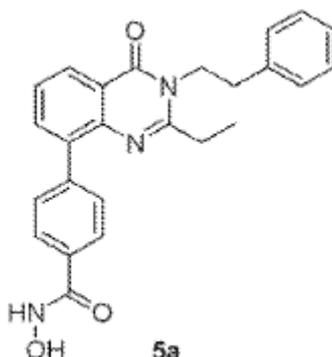
5 El compuesto base se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente de la etapa 1 del ejemplo 1, a partir del ácido 3-cloroantranílico (5 g, 29.14 mmol) para dar cristal de aguja de color blanco (4.3 g, 47.2%); $R_f = 0.53$ (EA/Hexano = 1: 2); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz., 3H), 2.79 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.20- 7.31 (m, 5H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.5, 27.1, 33.5, 44.7, 121.4, 125.2, 126.4, 126.5, 128.5, 128.7, 130.3, 134.1, 138.1, 143.1, 158.7, 160.5; Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$) C, H, N. Calculado: 69.12, 5.48, 8.96. Encontrado: 69.11, 5.38, 8.94.

Etapas 2: preparación del metil 4-(2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-8-il)benzoato



15 El cristal de color blanco (3.7 g, 11.83 mmol) de la etapa 1 mezclado con Herrmann (0.166 g, 0.18 mmol), $[(t\text{-Bu})\text{PH}]\text{BF}_4$ (0.206 g, 0.71 mmol), carbonato de cesio (3.87 g, 11.82 mmol), y DBU (0.18 mL, 1.20 mmol) en DMF (30 mL) en Ar se adicionó con ácido 4-(carbometoxi)fenilborónico (2.17 g, 11.82 mmol). La mezcla de reacción se irradió con microondas 120 W a reflujo, durante 20 min. Después de la irradiación, la mezcla resultante se evaporó para obtener el residuo oleoso. El residuo suspendido en EA (50 mL) se lavó con agua (3x50 mL). La capa de EA se secó sobre MgSO_4 se evaporó para dar el compuesto base como un sólido de color beige (2.57 g, 52.7%). $R_f = 0.11$ (EA/Hexano = 1:4); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz., 3H), 2.62 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.97 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.23 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.18- 7.27 (m, 5H), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.69-7.71 (m, 2H), 7.74 (dd, $J = 7.6$ y 1.2 Hz, 1H), 8.03- 8.05 (m, 2H), 8.28 (dd, $J = 8.0$ y 1.6 Hz, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 10.7, 28.0, 34.7, 45.3, 52.1, 121.2, 126.2, 126.9 (2C), 127.2, 128.7, 128.83, 1285, 128.9, 130.2, 130.7, 134.8, 137.5, 138.0, 143.2, 144.3, 156.4, 162.3, 167.2;

Etapas 3- 5: preparación de 4-(2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin,8-il)-N-hidroxibenzamida (compuesto 5a)



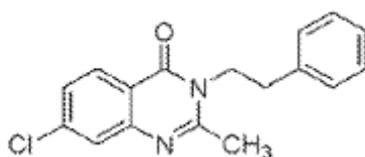
25

El compuesto base 5a se preparó usando el procedimiento descrito anteriormente de la etapa 3, etapa 4, y etapa 5 del ejemplo 4 a partir del sólido de color beige (2 g, 4.85 mmol) de la etapa 2 del ejemplo 5 para dar el compuesto 5a (0.99 g, tres etapas 49.4%) como un sólido de color blanco. $R_f = 0.36$ (MeOH/CHCl₃ = 1: 9); mp= 202-204 °C (dec) (recristalizado en diclorometano); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.76 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.96 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.21- 7.33 (m, 5H), 7.57 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75- 7.83 (m, 4H), 7.87 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.18 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 9.04 (br s, 1H), 11.27 (br s, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.4, 27.0, 33.6, 44.5, 120.6, 126.1, 126.2, 126.5, 128.5, 128.7, 130.3, 131.3, 134.7, 136.7, 138.2, 140.7, 140.7, 157.1, 161.1, 164.0.; ESIMS(-) *m/z* 412.0 [M-1]⁻. Anal. (C₂₅H₂₃N₃O₃ · 1/10 H₂O) C, H, N. Calculado: 72.31, 5.63, 10.12, Encontrado: 72.10, 5.58, 9.93.

10 Ejemplo 6

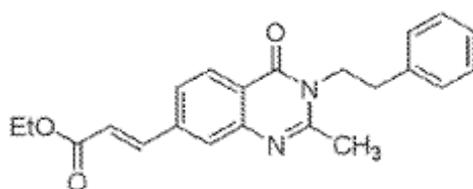
Preparación de (2*E*)-*N*-(2-aminofenil)-3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)acrilamida (compuesto 6a)

Etapas 1: preparación del 7-cloro-2-metil-3-fenetilquinazolin-4(3*H*)-ona



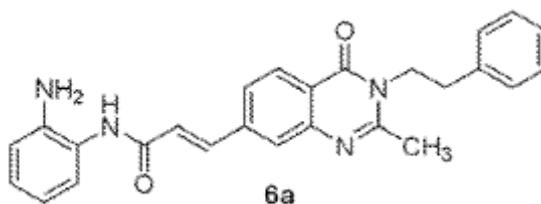
15 ácido 4-cloroantranílico (6 g, 34.27 mmol) suspendido en anhídrido acético (25 mL, 264.47 mmol) se sometió a reflujo, durante 3 h. La solución resultante se enfrió a rt para formar cristales. La solución se filtró y se lavó con exceso de hexano para obtener cristales aguja de color amarillo claro. El cristal se mezcló con fenetilamina (4.6 mL, 36.15 mmol) en ácido acético (25 mL) y se sometió a reflujo, durante 18.5 h. Después de 18.5 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó con agua (3x50 mL) y solución saturada acuosa de NaHCO₃ (7x40 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ se concentró hasta aproximadamente 20 mL y se adició con exceso de MeOH para obtener el cristal formado. La solución se filtró para dar el compuesto base como cristal de color blanco (5.2 g, 50.8%). $R_f = 0.3$ (acetato de etilo/hexano = 1 : 2); mp 133- 135 °C (recristalizado en metanol); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.46 (s, 3H, CH₃), 2.96 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 4.20 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 7.23- 7.25 (m, 3H, ArH), 7.28-7.32 (m, 2H, ArH), 7.49 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2 Hz, ArH), 7.60 (d, *J* = 2 Hz, 1H, ArH), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 23.2, 33.9, 46.2, 119.2, 126.1, 127.1, 128.7, 129.1, 129.3, 138.7, 139.4, 148.6, 157.1, 160.9; ESIMS(+) *m/z* 299.0 [M + 1]⁺. Anal. (C₁₇H₁₅ClN₂O) C, H, N. Calculado: 68.34, 5.06, 9.38. Encontrado: 68.56, 5.07, 9.57.

Etapas 2: preparación del (2*E*)-etil 3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)acrilato



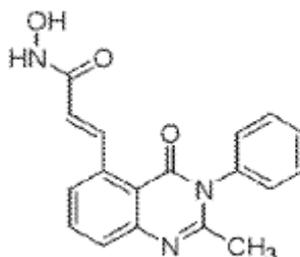
30 El compuesto base se preparó usando el procedimiento similar, descrito anteriormente de la etapa 2 del ejemplo 1 a partir del sólido de color beige (4.5 g, 15.06 mmol) del compuesto base de la etapa 1 del ejemplo 6 para dar un sólido de color amarillo claro (3.5 g, 64.1%). $R_f = 0.2$ (acetato de etilo/hexano = 1:2); mp 149-151 °C (recristalizado en acetato de etilo); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.47 (s, 3H, CH₃), 2.96 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 4.18- 4.23 (m, 4H, CH₂), 6.81 (d, *J* = 16 Hz, 1H, C=CH), 7.23- 7.33 (m, 5H, ArH), 7.76 (d, *J* = 16 Hz, 1H, C=CH), 7.82- 7.86 (m, 2H, ArH), 8.09 (d, *J* = 8 Hz, 1H, ArH); ¹³C RMN (100 MHz, DMS-*d*₆) δ 14.1, 22.6, 33.4, 45.6, 60.2, 120.7, 121.1, 124.8, 126.5, 126.6, 127.0, 128.5, 128.7, 138.2, 139.5, 143.0, 147.3, 155.6, 160.6, 165.8; ESIMS(+) *m/z* 363.1 [M + 1]⁺. Anal. (C₂₂H₂₂N₂O₃) C, H, N. Calculado: 72.91, 6.12, 7.73. Encontrado: 72.73, 6.09, 7.86.

Etapas 3-4: preparación del (2*E*)-*N*-(2-aminofenil)-3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)acrilamida (compuesto 6a)



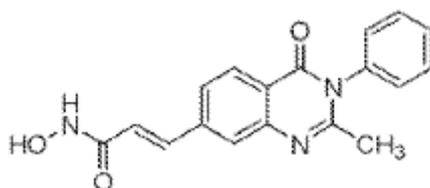
El sólido (1 g, 2.76 mmol) de la etapa 2 se mezcló con LiOH acuoso (2.5 M) en mezcla de THF (20 mL) y MeOH (4 mL) y se agitó a rt, durante 1.5 h. La solución resultante se vertió en agua helada (50 mL) y se acidificó con HCl 3 N (3 mL) a pH 1. A continuación, la solución se filtró para obtener un sólido de color blanco en bruto. A continuación, el sólido disuelto en THF (20 mL) se adicionó con EDCI (0.66 g, 3.37 mmol) y se agitó a rt, durante 45 min. A continuación, se adicionó 1,2-diaminobenceno (2.11 g, 19.12 mmol) a la mezcla de reacción y se mantiene agitando a rt, durante 24 h. Después de 24h, la mezcla resultante se evaporó a sequedad y se suspendió en EA (70 mL) y se lavó con agua (3x50 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso (4x30 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ se evaporó para obtener el sólido de color amarillo. El sólido de color amarillo se suspendió en MeOH (50 mL) y se filtró para dar el compuesto 6a como sólido de color amarillo (0.707 g, dos etapas 69.7%). mp 246- 248 °C (dec) (sólido de color amarillo amorfo); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.48 (s, 3H, CH₃), 2.97 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 4.22 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 4.97 (br s, 2H, NH₂), 6.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 6.76 (d, *J* = 8 Hz, 1H, ArH), 6.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.09 (d, *J* = 16Hz, 1H, C=CH), 7.22- 7.37 (m, 6H, ArH), 7.65- 7.76 (m, 3H, ArH, C=CH), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 9.46 (br s, 1H, NH); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 22.7, 33.5, 45.6, 115.9, 116.2, 120.2, 123.2, 124.2, 124.7, 125.4, 125.9, 126.2, 126.5, 126.8, 128.5, 128.7, 138.2, 140.5, 141.6, 147.4, 155.6, 160.6, 163.0; ESIMS(+) *m/z* 425.1 [M +1]⁺; Anal. (C₂₆H₂₄N₄O₂ · 0.4 H₂O) C, H, N. Calculado: 72.34, 5.79, 12.98. Encontrado: 72.18, 5.76, 13.34.

Compuestos preparados usando procedimientos similares descritos en el esquema 1 y el ejemplo 1: (2E)-3-(3,4-dihidro-2- metil-4-oxo-3-fenilquinazolin-5-il)-N-hidroxiacrilamida (1a)



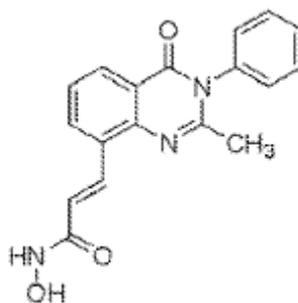
R_f = 0.2 (MeOH/CHCl₃ = 1 : 9); mp 233-235 °C (dec); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.28 (s, 3H), 6.34 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.47- 7.69 (m, 6H), 7.88- 7.95 (m, 2H), 8.54 (d, *J* = 16 Hz), ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 22.2, 117.0, 122.8, 123.9, 126.5, 128.2, 129.6, 129.8, 135.1, 136.4, 137.6, 137.8, 143.9, 157.9, 160.3, 162.2; ESIMS(+) *m/z* 322.1 [M +Na]⁺.

(2E)-3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida (1c)



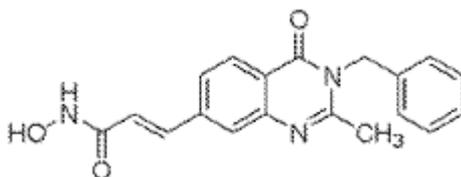
R_f = 0.45 (metanol/cloroformo = 1 : 5); mp 239- 240 °C (dec) (recristalizado en metanol/acetonitrilo); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.11 (s, 3H), 6.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.42- 7.68 (m, 7H), 7.78 (br s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.18 (br s, 1H), 10.90 (brs, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 24.0, 120.6, 122.3, 124.3, 126.1, 126.9, 128.4, 128.9, 129.5, 137.1, 137.7, 140.7, 147.7, 155.1, 160.9, 162.1; ESIMS(-) *m/z* 320.0 [M-1]⁻. Anal. (C₁₃H₁₅N₃O₃) C, H, N. Calculado: 67.28, 4.71, 13.08. Encontrado: 67.29, 4.87, 3.45.

(2E)-3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenilquinazolin-8-il)-N-hidroxiacrilamida (1d)



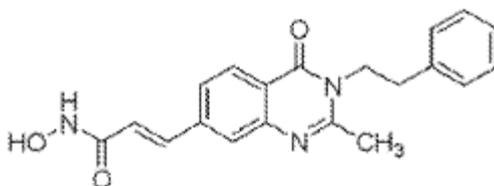
5 $R_f = 0.23$ (MeOH/CHCl₃ = 1 : 9); mp= 169- 171 °C (dec). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.18 (s, 3H), 6.80 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.45- 7.47 (m, 2H), 7.50- 7.59 (m, 4H), 8.06- 8.11 (m, 2H), 8.32 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 9.08 (br s, 1H) 10.86 (br s, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 24.3, 121.1, 121.2, 126.2, 127.4, 128.3, 129.0, 129.5, 130.9, 131.7, 133.5, 137.7, 145.1, 154.4, 161.1, 162.8; ESIMS(-) *m/z* 320.0 [M-1]⁻. Anal. (C₁₈H₁₅N₃O₃ · 1/3CHCl₃) C, H, N. Calculado: 60.98, 4.28, 11.64; Encontrado: 61.23, 4.42, 11.65.

(2E)-3-(3-bencil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida (1e)



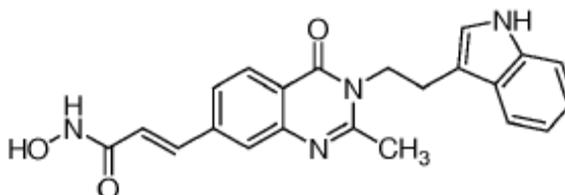
10 $R_f = 0.45$ (MeOH/CHCl₃ = 1 : 7); mp 216- 218 °C (dec) (recristalizado en metanol/acetonitrilo); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.48 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.66 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.18 (br d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7.25- 7.35 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 9.15 (br s, 1H), 10.87 (br s, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 22.9, 46.3, 120.0, 122.3, 124.4, 126.1, 126.3, 127.1, 127.3, 128.8, 136.4, 137.1, 140.7, 147.5, 155.9, 161.1, 162.2; ESIMS(-) *m/z* 334.0 [M-1]⁻. Anal. (C₁₉H₁₇N₃O₃) C, H, N. Calculado: 68.05, 5.11, 12.53. Encontrado: 67.88, 5.06, 12.20.

15 (2E)-3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida (1f)



20 $R_f = 0.25$ (metanol/cloroformo = 1 : 9); mp 227-229 °C (dec) (recristalizado en metanol/acetonitrilo); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.45 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.21- 7.32 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.15 (br s, 1H), 10.90 (br s, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 22.6, 33.5, 45.6, 120.1, 122.2, 124.1, 125.9, 126.5, 126.7, 128.5, 128.7, 137.0, 138.2, 140.4, 147.4, 155.6, 160.6, 162.1; ESIMS(-) *m/z* 348.0 [M-1]⁻. Anal. (C₂₀H₁₉N₃O₃) C, H, N. Calculado: 68.75, 5.48, 12.03. Encontrado: 68.81, 5.51, 12.17.

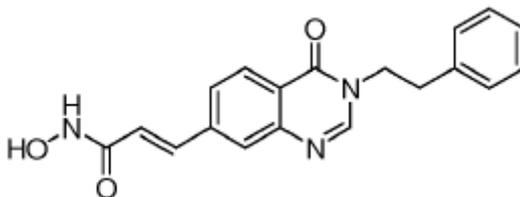
(2E)-3-(3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida (1g)



25 $R_f = 0.38$ (MeOH/CHCl₃ = 1 : 7); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.47 (s, 3H), 3.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2 Hz,

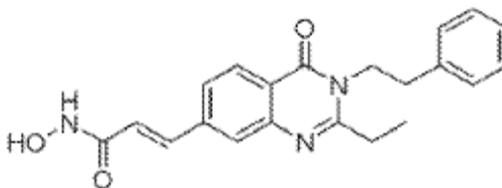
1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56- 7.70 (m, 4H), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.16 (br s, 1H), 10.88 (br s, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 22.7, 23.6, 45.1, 110.5, 111.4, 118.1, 118.4, 120.2, 121.1, 122.1, 123.2, 124.1, 125.9, 126.8, 127.0, 136.2, 137.1, 140.4, 147.5, 155.6, 160.7, 162.1; ESIMS(-) m/z 387.0 [M-1]⁻. Anal. (C₂₂H₂₀N₄O₃ · 1.2 H₂O) C, H, N. Calculado: 64.44, 5.51, 13.66. Encontrado: 64.77, 5.51, 13.30.

5 (2E)-3-(3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida (1h)



$R_f = 0.33$ (metanol/diclorometano = 1 : 19); mp 197- 199 °C (dec) (recristalizado en metanol/acetonitrilo); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.18- 7.29 (m, 5H), 7.57 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 8.13- 8.18 (m, 2H), 9.16 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 34.2, 47.4, 121.6, 122.5, 125.1, 126.4, 126.6, 126.7, 128.5, 128.8, 136.9, 137.8, 140.5, 148.3, 148.5, 159.8, 162.1; ESIMS(-) m/z 334.0 [M-1]⁻. Anal. (C₁₉H₁₇N₃O₃ · 1 H₂O) C, H, N. Calculado: 64.58, 5.42, 11.89. Encontrado: 64.57, 5.47, 11.55.

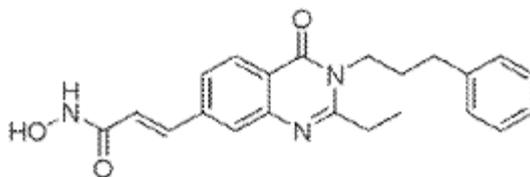
(2E)-3-(2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida (1i)



15 $R_f = 0.25$ (metanol/diclorometano = 1 : 9); mp 209- 211 °C (recristalizado en metanol/acetonitrilo); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.76 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.20- 7.31 (m, 5H), 7.56 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.64 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.25 (br s, 1H), 10.84 (br s, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.7, 27.0, 33.6, 44.6, 120.0, 122.2, 124.3, 126.0, 126.5, 126.8, 128.5, 128.7, 136.9, 138.2, 140.5, 147.2, 158.5, 160.7, 162.1; ESIMS(-) m/z 362.1 [M-1]⁻. Anal. (C₂₁H₂₁N₃O₃) C, H, N. Calculado: 69.41, 5.82, 11.56. Encontrado: 69.35, 5.79, 11.50.

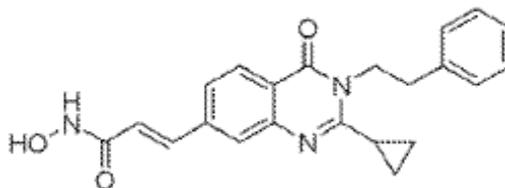
20

(2E)-3-(2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-(3-fenilpropil)quinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida (1j)



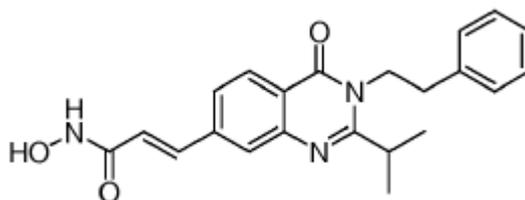
25 $R_f = 0.25$ (metanol/cloroformo = 1 : 9); mp= 189- 191 °C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.92 (p, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.68 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.77 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.00 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.14- 7.18 (m, 1H), 7.23- 7.29 (m 4H), 7.54 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.62 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 10.9, 27.0, 29.4, 32.4, 42.7, 120.0, 122.3, 124.2, 125.9 (2C), 126.7, 128.2, 128.3, 136.8, 140.4, 140.9, 147.2, 158.5, 160.7, 162.0; ESIMS(-) m/z 376.0 [M-1]⁻. Anal. (C₂₂H₂₃N₃O₃) C, H, N. Calculado: 70.01, 6.14, 11.13. Encontrado: 69.74, 6.08, 11.11.

(2E)-3-(2-ciclopropil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida (1k)



- 5 $R_f = 0.27$ (MeOH/CHCl₃ = 1:9); mp= 204- 206 °C (dec) (recristalizado a partir de metanol/acetonitrilo); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.01- 1.10 (m, 4H), 2.20- 2.26 (m, 1H), 3.00 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.43 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.20- 7.31 (m, 5H), 7.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.59- 7.61 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.17 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.0 (2C), 13.6, 34.0, 44.5, 119.9, 122.2, 124.0, 125.8, 126.5, 126.8, 128.5, 128.8, 137.1, 138.1, 140.4, 147.4, 158.6, 160.7, 162.2; ESIMS(-) *m/z* 373.9 [M-1]-. Anal. (C₂₂H₂₁N₃O₃) C, H, N. Calculado: 70.38, 5.64, 11.19. Encontrado: 70.41, 5.59, 11.23.

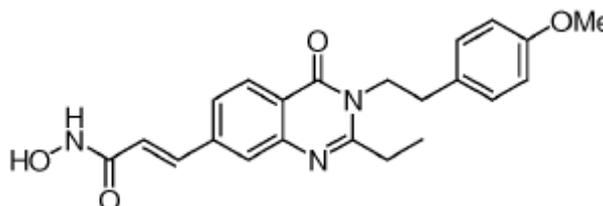
(2E)-3-(3,4-dihidro-2-isopropil-4-oxo-3-fenilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida (1l)



- 10 $R_f = 0.27$ (MeOH/CHCl₃ = 1: 9); mp 173- 174 °C (dec) (recristalizado en metanol/acetonitrilo); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.13 (d, *J*= 6.4 Hz, 6H), 2.93- 3.00 (m, 3H, CH₂ y CH), 4.27 (dd, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.18- 7.29 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.65 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.16 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 21.1 (2C), 31.3, 34.1, 44.2, 120.0, 122.3, 124.4, 126.0, 126.5, 126.8, 128.5, 128.8, 137.0, 138.0, 140.5, 147.2, 160.9, 162.2, 162.3; ESIMS(-) *m/z* 376.0 [M-1]-. Anal. (C₂₂H₂₃N₃O₃) C, H, N. Calculado: 70.01, 6.14, 11.13. Encontrado: 69.72, 6.14, 11.04.

15

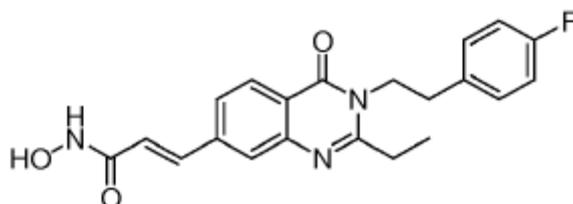
(2E)-3-(3-(4-metoxifenetil)-2-etil-3,4-dihidro-4-oxoquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida (1m)



- 20 $R_f = 0.32$ (MeOH/CHCl₃ = 1: 9); mp= 215- 217°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.77 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.87 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.16 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.85- 6.87 (m, 2H), 7.14- 7.16 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.64 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.15 (br s, 1H), 10.84 (br s, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.8, 27.0, 32.8, 44.8, 55.0, 113.9, 120.0, 122.2, 124.3, 126.0, 126.7, 129.7, 130.0, 137.0, 140.4, 147.2, 158.0, 158.5, 160.7, 162.1; ESIMS(-) *m/z* 392.0 [M-1]-. Anal. (C₂₂H₂₃N₃O₄) C, H, N. Calculado: 67.16, 5.89, 10.68. Encontrado: 66.78, 5.91, 10.33.

20

(2E)-3-(3-(4-fluorofenetil)-2-etil-3,4-dihidro-4-oxoquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida (1n)

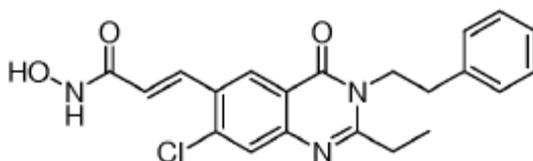


25

$R_f =$ (MeOH/CHCl₃ = 1: 9); mp= mp 195- 197 °C (dec); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.79 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (dd, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.20 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.10- 7.15 (m, 2H),

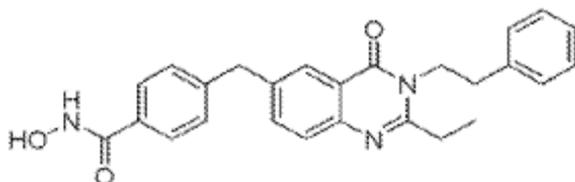
7.27- 7.30 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.65 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.14 (br s, 1H), 10.83 (br s, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.8, 27.0, 32.8, 44.5, 115.2 (d, $J = 21$ Hz), 120.0, 122.2, 124.3, 126.0, 126.8, 130.6 (d, $J = 8$ Hz), 134.4 (d, $J = 3$ Hz), 137.0, 140.5, 147.2, 158.5, 160.7, 161.0 (d, $J = 241$ Hz), 162.1; ESIMS(-) m/z 379.9 [M-1]⁻. Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 1/10 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. Calculado: 65.82, 5.31, 10.97. Encontrado: 65.44, 5.11, 10.80.

5 Compuestos preparados usando un procedimiento similar, descrito en el esquema 3 y el ejemplo 3 (2E)-3-(7-cloro-2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-6-il)-N-hidroxiacrilamida (3b)



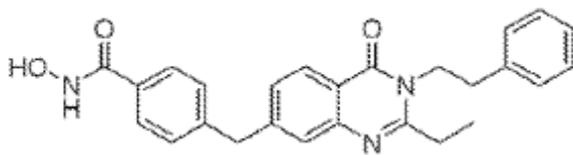
10 $R_f = 0.50$ ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1:9$); mp= 194- 196°C; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.76 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.95 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.21 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.23- 7.32 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 10.86 (br s, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}d_6$) δ 10.6, 27.1, 33.5, 44.7, 119.1, 122.9, 124.8, 126.6, 127.3, 128.5, 128.7, 130.6, 132.4, 138.1, 138.6, 147.6, 160.1, 160.4, 161.8; ESIMS(-) m/z 395.9 [M-1]⁻. Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. Calculado: 60.65, 5.33, 10.10. Encontrado: 60.52,

15 Compuestos preparados usando un procedimiento similar, descrito en el esquema 4 y el ejemplo 4 4-((2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-6-il)metil)-N-hidroxiacetamida (4a)



20 $R_f = 0.27$ ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1:19$); mp 181-183 °C (recristalizado en metanol/acetonitrilo); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.74 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.92 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.20 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.22- 7.35 (m, 7H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65-7.69 (m, 3H), 7.95 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 11.13 (br s, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.8, 26.8, 33.7, 40.2, 44.5, 119.7, 125.3, 126.5, 127.0, 127.1, 128.5, 128.73, 128.78, 130.7, 135.1, 138.2, 139.1, 144.1, 145.3, 157.3, 161.0, 164.1; ESIMS(-) m/z 426.0 [M-1]⁻. Anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$) C, H, N. Calculado: 73.05, 5.89,9.83. Encontrado. 72.82, 5.96, 9.84.

4-((2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)metil)-N-hidroxiacetamida (4b)



25 $R_f = 0.26$ ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1:19$); mp 181- 183 °C (dec); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.63 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.88 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.15 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15- 7.26 (m, 5H), 7.31- 7.38 (m, 4H), 7.62- 7.64 (m, 2H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.12 (br s, 1H), 11.22 (br s, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.4, 27.5, 34.1, 41.2, 45.1, 118.4, 126.6, 126.9, 127.1, 127.7, 127.9, 129.1, 129.2, 129.4, 131.0, 138.6, 144.4, 147.5, 148.3, 158.9, 161.7, 165.1; ESIMS(-) m/z 426.0 [M-1]⁻. Anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2/5 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N. Calculado: 71.84, 5.98,9.67. Encontrado: 71.97, 5.95, 9.43.

35 Ensayo enzimático HDAC. Estos compuestos tuvieron efectos inhibidores sobre las histonas desacetilasas humanas (HDAC) 1,2,3,6,8,10 y 11. Los valores de IC_{50} se determinaron utilizando las siguientes clasificaciones: I-IV, en las que I representa IC_{50} siendo $\geq 10 \mu\text{M}$; II representa IC_{50} siendo $>1 \mu\text{M}$ pero $<10 \mu\text{M}$; III representa IC_{50} siendo $>0.1 \mu\text{M}$ pero $<1 \mu\text{M}$, y IV representa IC_{50} siendo $\leq 0.1 \mu\text{M}$. El método del ensayo enzimático HDAC es conocido en la técnica. Se encontró que estos compuestos inhibían HDAC1, HDAC6 y HDAC8 con IC_{50} respectiva de la siguiente manera: Compuesto Ia: I, IV y II, Compuesto Ib, 1m, 1n, 3a: II, IV y III, Compuesto Id, 4c: I, III y III, Compuestos Ic, le, lf, li, lj, 2a: II, IV y II, Compuesto 1g: III, IV, y II, Compuesto 1h: III, IV, y III, Compuesto 2a: II, IV, y II, Compuesto 3b: I, III, y II, Compuesto 4a: II, IV, y IV, Compuesto 6a: II, I, y I, respectivamente.

Cada compuesto 1k y 1l mostró inhibiciones de HDAC1, HDAC6 con IC₅₀ de III y IV, respectivamente. La IC₅₀ del Compuesto 4b contra HDAC6 fue IV.

5 Dado que los compuestos 1b, 1c, 1e, 1f, 1g, 1h, 1i, 1j, 2a, 3a, 4a, 4b, y 4c mostraron inhibiciones selectivas en HDAC6, los inhibidores selectivos de HDAC6 se pueden usar para tratar la autoinmunidad, el cáncer, y muchas enfermedades neurodegenerativas. (S. Minucci et al., Nat. Rev. Cancer. 2006,6, 38-51; L. Wang et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2009, 8, 969-81; J.P. Dompierre et al., J. Neurosci. 2007,27, 3571-83; y A.G. Kazantsev et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2008, 7, 854-68.)

10 Ensayos de MTT o SRB para citotoxicidades de inhibidores de HDAC. Estos compuestos se ensayaron en cuanto a citotoxicidad a las siguientes células: células A549 (células epiteliales basales alveolares humanas adenocarcinómicas), células HCT-116 (células de carcinoma de colon humano), células PANC-1 (carcinoma pancreático humano, línea celular de tipo epitelial) y HepG2 (línea celular de carcinoma hepatocelular de hígado humano), células neuronales PC12 (línea celular de feocromocitoma de rata) y SH-SY5Y (línea celular de neuroblastoma humano). La reducción de MTT (bromuro de 3- [4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazolio) se colaboró utilizando el ensayo de exclusión de azul de tripano.

15 Los valores de IC₅₀ se determinaron usando las siguientes clasificaciones: I~IV, en la que I representa IC₅₀ siendo $\geq 10 \mu\text{M}$ (no-tóxico), II representa IC₅₀ siendo $> 1 \mu\text{M}$ pero $< 10 \mu\text{M}$ (poco tóxico), III representa IC₅₀ siendo $> 0.1 \mu\text{M}$ pero $< 1 \mu\text{M}$ (tóxico), y IV representa IC₅₀ siendo $\leq 0.1 \mu\text{M}$ (más tóxico).

20 Se encontró que estos compuestos eran no tóxicos para las células neuronales y Vero, pero citotóxicos para las células cancerosas (líneas de células de tumor sólido A549, HCT116, PANC1 y HepG2) con las respectivas clasificaciones como sigue: Compuestos 1i y 4c: I, I, I, y II, Compuestos 1m, 1n, 2a: II, II, II, y II, Compuesto 3a: II, I, I, I, Compuesto 3b: II, I, III, I, Compuesto 4b: II, II, II, III, Compuesto 5a: I, I, II, I, Compuesto 6a: I, I, III, III, respectivamente.

25 Ensayo de crecimiento de neurita. Los efectos de los compuestos sobre el crecimiento de neuritas se ensayaron en células PC 12 y SH-SY5Y. Se encontró que estos compuestos facilitaban o promovían el crecimiento de neuritas con EC₅₀ (μM) como sigue: Compuesto 1c: 15.86 ± 2.03 y 12.68 ± 1.54 , Compuesto 1e: 8.21 ± 0.37 y 8.20 ± 0.92 , Compuesto 1f: 6.49 ± 0.78 y 6.77 ± 0.96 , Compuesto 1h: 14.51 ± 1.47 y 4.93 ± 1.34 , Compuesto 1i: 7.21 ± 0.32 y 0.88 ± 0.45 , Compuesto 1j: 6.95 ± 0.82 , 9.97 ± 1.17 , Compuesto 1k: 0.76 ± 0.69 , y > 30 , Compuesto 1l: 5.28 ± 0.51 , y 6.74 ± 0.78 , Compuesto 1m: 20.62 ± 3.12 , y 20.62 ± 2.51 , Compuesto 1n: 13.92 ± 0.94 , y 22.17 ± 2.01 , Compuesto 3b: 10.71 ± 1.26 , y 7.63 ± 0.74 , Compuesto 4a: 2.89 ± 0.45 , y 4.06 ± 0.58 , Compuesto 6a: 6.59 ± 1.06 , y $8.81 \pm 1.04 \mu\text{M}$, respectivamente.

30 Prueba t de Student ($p < 0.005$). De este modo, estos compuestos se pueden usar para tratar enfermedades neurodegenerativas.

35 Ensayo de agregación antiamiloides. Se ensayaron los efectos de los compuestos sobre la inhibición de la agregación β -amiloides. Los niveles de agregados β -amiloides fueron determinados por la tioflavina S. Los ensayos BCA. O CR (Tablas 1). La tioflavina S, y el rojo Congo son para la tinción in vitro de β -amiloides agregada. El ensayo de ácido bicinonínico (BCA) determina el nivel de proteína total o la concentración.

Tabla 1

IC ₅₀ (μM) para la agregación β -amiloides mediada por zinc detectada por tres ensayos diferentes			
Compuesto	tioflavina S	BCA	CR
1a	>50	10.1	30.2
1b	>50	10.1	4.8
1c	18.4	11.1	44.1
1d	>50	11.7	14.5
1e	18.1	10.6	5.8
1f	9.5	11.7	43.1
1g	7.4	11.1	15.5
1h	5.5	35.0	14.6
1i	6.8	3.9	5.5

6a

10.7

13.8

30.9

De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la invención pueden ser útiles para disminuir la toxicidad de la agregación de β -amiloide, promoviendo el crecimiento de las neuritas y, a su vez, mejorando la función de las neuronas que se degeneran.

- 5 Análisis de la actividad de absorción sináptica de neurita. Se ensayaron los efectos de los compuestos sobre la absorción de la sinapsis neuronal del indicador fluorescente FM1-43. La absorción del colorante indicaba la función sináptica de las neuritas. Se usaron células PC 12 y SH-SY5Y. Las células en los grupos experimentales se trataron con un compuesto de ensayo y FM1-43; las células en control positivo se trataron con NGF y FM1-43; las células en control negativo se trataron con un vehículo y FM1-43. En el control positivo las fluorescencias se tomaron como 100%.

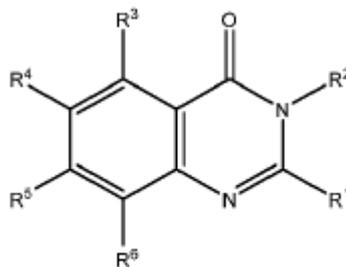
- 10 Se encontró que estos compuestos aumentaban la absorción de colorante por células PC 12 y SH-SY5Y con EC50 respectiva (μM) como sigue: Compuesto 1a: 8.15 ± 0.39 y 14.73 ± 1.58 , compuesto 1c: 15.86 ± 2.03 y 12.68 ± 1.54 , compuesto 1d: 7.81 ± 0.65 y 8.03 ± 0.53 , compuesto 1e: 8.21 ± 0.37 y 8.20 ± 0.92 , compuesto 1f: 6.49 ± 0.78 y 6.77 ± 0.96 , compuesto 1h: 14.51 ± 1.47 y 4.932 ± 1.34 , compuesto 1i: 7.21 ± 0.32 y 0.88 ± 0.45 , compuesto 1j: 6.95 ± 0.82 y 9.97 ± 1.17 , compuesto 1k: 0.76 ± 0.69 y >30 , compuesto 1l: 5.28 ± 0.51 , 6.74 ± 0.78 , compuesto 1m: 20.62 ± 3.12 y 20.62 ± 2.51 , compuesto 1n: 13.92 ± 0.94 y 22.17 ± 2.01 , compuesto 3b: 10.71 ± 1.26 , 7.63 ± 0.74 , compuesto 4a: 2.89 ± 0.45 , 4.06 ± 0.58 , compuesto 6a: 6.59 ± 1.06 , 8.81 ± 1.04 μM , respectivamente. Los compuestos 2a, 3a, 4c aumentaron la absorción del colorante por PC 12 con una EC50 de 1.66 ± 0.76 , 0.78 ± 0.49 , y 5.34 ± 0.85 (μM), respectivamente. Los datos indicaron que estos compuestos facilitaron el crecimiento de neuritas que tienen actividades de absorción de sinapsis funcionales, lo que es importante en términos de usar estos compuestos para tratar enfermedades neurodegenerativas y/o mejorar las funciones neuríticas en enfermedades neurodegenerativas.

- 20 Ensayo de Rotarod. Para probar el efecto del compuesto en la mejora de la capacidad de aprendizaje de los animales en el modelo de enfermedad de Alzheimer, lesiones hipocampales inducidas por β -agregados se utilizaron para generar ratones con discapacidad para aprender. Los ratones lesionados con hipocampo se trataron con el compuesto 1c y 1f (diariamente i.p. 10 mg/kg durante 30 días). La figura 1 muestra los resultados de la prueba de rotarod. Ambos compuestos 1c y 1f mejoraron el rendimiento de aprendizaje en comparación con los controles (vehículo) en ratones lesionados con hipocampo.

- 25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula X:



Fórmula X

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 (I) en la que:

R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o cicloalquilo (C₃-C₆);

R² es arilo (C₆-C₁₈), arilo (C₆-C₁₈) alquilo (C₁-C₆), heteroarilo (C₃-C₁₈) alquilo (C₁-C₆), haloarilo (C₆-C₁₈) - alquilo (C₁-C₆), o alcoxi (C₁-C₆) arilo (C₆-C₁₈) alquilo (C₁-C₆);

R³ es N-hidroxiamino-oxo-alqueno (C₂-C₆);

10 R⁴ es hidrógeno, halógeno, N-hidroxiamino-oxo-alqueno (C₂-C₆), o N-hidroxiaminocarbonilarilo (C₆-C₁₈) alqueno (C₁-C₆);

R⁵ es hidrógeno, halógeno, N-hidroxiamino-oxo-alqueno (C₂-C₆), N-hidroxiaminocarbonilarilo (C₆-C₁₈) alqueno (C₁-C₆), o aminoarilo (C₆-C₁₈)-oxo-alqueno (C₂-C₆); y

15 R⁶ es hidrógeno, N-hidroxiamino-oxo-alqueno (C₂-C₆), N-hidroxiaminoarilo (C₆-C₁₈) alqueno (C₁-C₆), 4-(N-hidroxiaminocarbonil) fenilo, o N-hidroxiaminocarbonilarilo (C₆-C₁₈) alqueno (C₁-C₆);

o (II) en la que:

R¹, R², R⁵ y R⁶ son cada uno como se define en (I) anteriormente;

R³ es hidrógeno o N-hidroxiamino-oxo-alqueno (C₂-C₆); y

R⁴ es N-hidroxiamino-oxo-alqueno (C₂-C₆), o N-hidroxiaminocarbonilarilo (C₆-C₁₈) alqueno (C₁-C₆);

20 o (III) en la que:

R¹, R², R⁴ y R⁶ son cada uno como se define en (I) anteriormente;

R³ es como se define en (II) anteriormente; y

R⁵ es N-hidroxiamino-oxo-alqueno (C₂-C₆), N-hidroxiaminocarbonilarilo (C₆-C₁₈) alqueno (C₁-C₆), o amino-arilo (C₆-C₁₈)-oxo-alqueno (C₂-C₆);

25 o (IV) en la que:

R¹, R², R⁴, R⁵ son cada uno como se define en (I) anteriormente;

R³ es como se define en (II) anteriormente; y

R⁶ es N-hidroxiamino-oxoalqueno (C₂-C₆), N-hidroxiaminoarilo (C₆-C₁₈) alqueno (C₁-C₆), 4-(N-hidroxiaminocarbonil) fenilo, o N-hidroxiaminocarbonilarilo (C₆-C₁₈) alqueno (C₁-C₆).

30 2. El compuesto de la reivindicación 1,

(A) en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, o isopropilo;

R² es fenilo, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo, 2-(4-fluorofenil)etilo, o 2-(4-metoxifenil)etilo;

R³ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo;

5 R⁴ es hidrógeno, fluoro, (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, o 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo;

R⁵ es hidrógeno, cloro, fluoro, (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo, o (2E)-3-N-(2-aminofenil)-3-oxo-propenilo; y

R⁶ es hidrógeno, (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, 4-(N-hidroxiaminocarbonil)fenilo, o 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo, o una sal de los mismos;

10 o (B) en la que:

R¹, R², R⁵ y R⁶ son cada uno como se define en (A) anteriormente;

R³ es hidrógeno o (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo; y

R⁴ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, o 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo;

o (C) en la que:

15 R¹, R², R⁴ y R⁶ son cada uno como se define en (A) anteriormente;

R³ es como se define en (B) anteriormente; y

R⁵ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo, o (2E)-3-N-(2-aminofenil)-3-oxo-propenilo;

o (D) en la que:

20 R¹, R², R⁴ y R⁵ son cada uno como se define en (A) anteriormente;

R³ es como se define en (B) anteriormente; y

R⁶ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, 4-(N-hidroxiaminocarbonil)fenilo, o 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo, o una sal de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 2,

25 (i) en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, o isopropilo;

R² es fenilo, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo, 2-(4-fluorofenil)etilo, o 2-(4-metoxifenil)etilo;

R³ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo;

R⁴ es hidrógeno, (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, o 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo;

30 R⁵ es hidrógeno, (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo, o (2E)-3-N-(2-aminofenil)-3-oxo-propenilo; y

R⁶ es hidrógeno, (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, 4-(N-hidroxiaminocarbonil)fenilo, o 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo, o una sal de los mismos;

o (ii) en la que:

35 R¹, R², R⁵ y R⁶ son cada uno como se define en (i) anteriormente;

R³ es hidrógeno o (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo; y

R⁴ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, o 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo;

o (iii) en la que:

R¹, R², R⁴ y R⁶ son cada uno como se define en (i) anteriormente;

R³ es como se define en (ii) anteriormente; y

5 R⁵ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo, o (2E)-3-N-(2-aminofenil)-3-oxo-propenilo;

o (iv) en la que:

R¹, R², R⁴ y R⁵ son cada uno como se define en (i) anteriormente;

R³ es como se define en (ii) anteriormente; y

10 R⁶ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo, 4-(N-hidroxiaminocarbonil)fenilo, o 4-(N-hidroxiaminocarbonil)bencilo, o una sal de los mismos.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en la que

R¹ es etilo;

R² es 2-feniletilo;

15 R³ es hidrógeno;

R⁴ es flúor;

R⁵ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo; y

R⁶ es hidrógeno, o una sal de los mismos.

5. El compuesto de la reivindicación 2, en la que

20 R¹ es etilo;

R² es 2-feniletilo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es (2E)-3-N-hidroxiamino-3-oxo-propenilo;

R⁵ es cloro o flúor; y

25 R⁶ es hidrógeno, o una sal de los mismos.

6. El compuesto de la reivindicación 2, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

(2E)-3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenilquinazolin-5-il)-N-hidroxiacrilamida,

(2E)-3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenilquinazolin-6-il)-N-hidroxiacrilamida,

(2E)-3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida,

30 (2E)-3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenilquinazolin-8-il)-N-hidroxiacrilamida,

(2E)-3-(3-bencil-3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida,

(2E)-3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida,

(2E)-3-(3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida,

(2E)-3-(3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida,

- (2E)-3-(2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-(2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-(3-fenilpropil)quinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-(2-ciclopropil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-(3,4-dihidro-2-isopropil-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida,
 5 (2E)-3-(3-(4-metoxifenetil)-2-etil-3,4-dihidro-4-oxoquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-(3-(4-fluorofenetil)-2-etil-3,4-dihidro-4-oxoquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida,
 4-((2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-6-il)metil)-N-hidroxibenzamida,
 4-((2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)metil)-N-hidroxibenzamida,
 4-((2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-8-il)metil)-N-hidroxibenzamida,
 10 4-(2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-8-il)-N-hidroxibenzamida, y
 (2E)-N-(2-aminofenil)-3-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)acrilamida.
7. El compuesto de la reivindicación 2, en la que el compuesto es (2E)-3-(2-etil-6-fluoro-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-7-il)-N-hidroxiacrilamida, o una sal de los mismos.
8. El compuesto de la reivindicación 2, en la que el compuesto es (2E)-3-(2-etil-7-fluoro-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-6-il)-N-hidroxiacrilamida, (2E)-3-(7-cloro-2-etil-3,4-dihidro-4-oxo-3-fenetilquinazolin-6-il)-N-hidroxiacrilamida, o una sal de los mismos.
- 15 9. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Una composición como se reivindica en la reivindicación 9 para uso en el tratamiento del tumor asociado con la desregulación de la actividad de histona desacetilasas en un paciente con cáncer.
11. La composición para uso como se reivindica en la reivindicación 10, en la que el tumor es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en carcinoma pancreático, carcinoma hepatocelular, tumor de colon, tumor de mama, tumor de próstata, linfoma y tumor cutáneo.
- 25 12. La composición para uso como se reivindica en la reivindicación 11, en la que el tumor cutáneo es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en melanomas y carcinomas basales.
13. La composición para uso como se reivindica en la reivindicación 10, en la que el tumor se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón de células grandes, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, cáncer de hígado, adenocarcinoma de ovario, carcinoma de páncreas, carcinoma de próstata, leucemia promielocítica, leucemia mielocítica crónica y leucemia linfocítica aguda.
- 30 14. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en la mejora de capacidad de aprendizaje en un sujeto con enfermedad de Alzheimer.
- 35 15. A compuesto como se reivindica en la reivindicación 6 para uso en la mejora de capacidad de aprendizaje en un sujeto con enfermedad de Alzheimer.

FIG. 1

