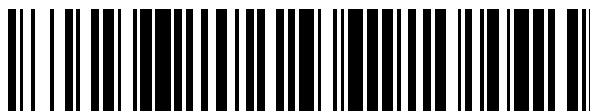


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 988**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2014 PCT/EP2014/001895**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15014442**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2014 E 14739045 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 3027598**

54 Título: **Derivados de oxoquinazolinil-butanamida**

30 Prioridad:

31.07.2013 EP 13003815

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.09.2017

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**DORSCH, DIETER y
BUCHSTALLER, HANS-PETER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 632 988 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de oxoquinazolinil-butanamida

Antecedentes de la invención

5 La invención tiene el objetivo de encontrar compuestos novedosos que tienen propiedades valiosas, en particular los que pueden usarse para la preparación de medicamentos.

10 La presente invención se refiere a derivados de oxoquinazolinil-butanamida que inhiben la actividad de tanquirasas (TANK) y poli(ADP-ribosa)polimerasa PARP-1. Por tanto, los compuestos de esta invención son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación. La presente invención también proporciona métodos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y compuestos para su uso para el tratamiento de enfermedades utilizando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

15 La enzima nuclear poli(ADP-ribosa)polimerasa-1 (PARP-1) es un miembro de la familia de enzimas PARP. Esta familia creciente de enzimas consiste en PARP tales como, por ejemplo: PARP-1, PARP-2, PARP-3 y Vault-PARP; y tanquirasas (TANK), tales como, por ejemplo: TANK-1 y TANK-2. PARP también se denomina poli(adenosina-5'-difosfo-ribosa)polimerasa o PARS (poli(ADP-ribosa)sintetasa). TANK-1 parece requerirse para la polimerización de poli(ADP-ribosa) asociada al huso mitótico. La actividad de poli(ADP-ribosil)ación de TANK-1 puede ser crucial para la formación y el mantenimiento precisos de la bipolaridad del huso acromático. Además, la actividad PARP de TANK-1 se ha mostrado que se requiere para la separación de telómeros normal antes de la anafase. La interferencia con la actividad PARP de tanquirasa da como resultado una mitosis aberrante, que genera un arresto de ciclo celular transitorio, probablemente debido a la activación de punto de control de huso acromático, seguido por muerte celular. Por tanto, se espera que la inhibición de tanquirasas tenga un efecto citotóxico sobre células tumorales en proliferación (documento WO 2008/107478).

20 Se describen inhibidores de PARP por M. Rouleau *et al.* en Nature Reviews, volumen 10, 293-301 en estudios de cáncer clínicos (tabla 2, página 298).

30 Según una revisión por Horvath y Szabo (Drug News Perspect 20(3), abril de 2007, 171-181) los estudios más recientes demostraron que los inhibidores de PARP potencian la muerte celular en cáncer principalmente porque interfieren con la reparación del ADN en diversos niveles. Estudios más recientes también han demostrado que los inhibidores de PARP inhiben la angiogénesis, o bien inhibiendo la expresión de factores de crecimiento, o bien inhibiendo respuestas proliferativas celulares inducidas por el factor de crecimiento. Estos hallazgos también pueden tener implicaciones en el modo de los efectos anticancerígenos de inhibidores de PARP *in vivo*.

35 Además, un estudio por Tentori *et al.* (Eur. J. Cancer, 2007, 43 (14) 2124-2133) muestra que los inhibidores de PARP anulan VEGF o la migración inducida por el factor de crecimiento placentario y previenen la formación de redes de tipo tubular en sistemas a base de células, y perjudican la angiogénesis *in vivo*. El estudio también demuestra que la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento es deficiente en ratones deficientes en PARP-1. Los resultados del estudio proporcionan pruebas para seleccionar PARP como diana para la antiangiogénesis, añadiendo implicaciones terapéuticas novedosas al uso de inhibidores de PARP en el tratamiento contra el cáncer.

40 Se sabe bien que los defectos en las rutas de señalización conservadas desempeñan papeles clave en los orígenes y el comportamiento de esencialmente todos los cánceres (E.A.Fearon, Cancer Cell, vol. 16, tema 5, 2009, 366-368). La ruta Wnt es una diana para la terapia anticáncer. Una característica clave de la ruta Wnt es la proteólisis (degradación) regulada de β -catenina por el complejo de destrucción de β -catenina. Las proteínas como WTX, APC o axina están implicadas en el proceso de degradación. Una degradación apropiada de β -catenina es importante para evitar una activación inapropiada de la ruta Wnt que se ha observado en muchos cánceres. Las tanquirasas inhiben la actividad de axina y, por tanto, inhiben la degradación de β -catenina.

45 Por consiguiente, los inhibidores de tanquirasa incrementan la degradación de β -catenina. Un artículo en la revista *Nature* no solo ofrece importantes revelaciones nuevas acerca de las proteínas que regulan la señalización Wnt sino que también apoya adicionalmente la aproximación a antagonizar niveles de β -catenina y localización mediante moléculas pequeñas (Huang *et al.*, 2009; Nature, vol. 461, 614-620). El compuesto XAV939 inhibe el crecimiento de células cancerígenas DLD-1. Se encontró que XAV939 bloqueaba la acumulación estimulada por Wnt de β -catenina incrementando los niveles de las proteínas axina 1 y axina 2. El trabajo posterior por los autores estableció que XAV939 regula los niveles de AXINA mediante la inhibición de tanquirasas 1 y 2 (TNKS1 y TNKS2), siendo ambas miembros de la familia de proteínas de poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) (S.J. Hsiao *et al.*, Biochimie 90, 2008, 83-92).

Se ha encontrado que los compuestos según la invención y sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que se toleran bien.

5 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I que inhiben tanquirasa 1 y 2, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a compuestos para su uso para el tratamiento de enfermedades y afecciones inducidas por TANK.

Los compuestos de fórmula I pueden usarse además para el aislamiento y la investigación de la actividad o expresión de TANK. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico para enfermedades en relación con la actividad de TANK no regulada o alterada.

10 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de la enfermedad en seres humanos.

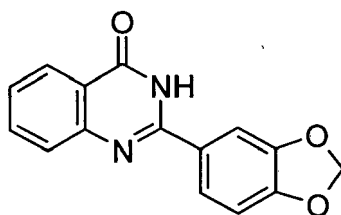
15 La sensibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante ensayos *in vitro*. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que agentes activos tales como anticuerpos anti-IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Pueden llevarse a cabo pruebas *in vitro* usando células cultivadas procedentes de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente basta con una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, por lo general, hasta que se ha producido una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% de la carga celular y puede continuar hasta que ya no se compruebe esencialmente la presencia de ninguna célula no deseada en el organismo.

25

Técnica anterior

E. Wahlberg *et al.*, Nature Biotechnology (2012), 30(3), 283.

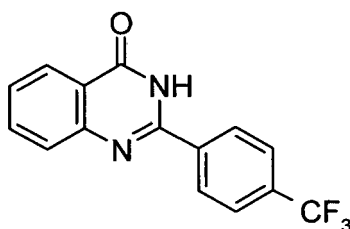
La siguiente quinazolinona se describe como inhibidor de tanquirasa:



30 Cl_{50} (TNKS1) = 590 nM, Cl_{50} (TNKS2) = 600 nM; ensayo celular: sin efecto a 30 μ M.

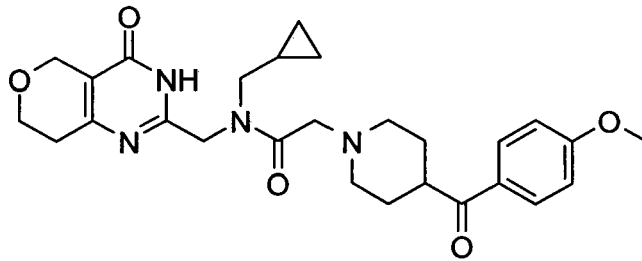
M. D. Shultz *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry 2013 (publicado el 11/07/2013)

La siguiente quinazolinona se describe como inhibidor de tanquirasa:



datos de bibliografía Cl_{50} (TNKS1) = 50 nM, Cl_{50} (TNKS2) = 22 nM

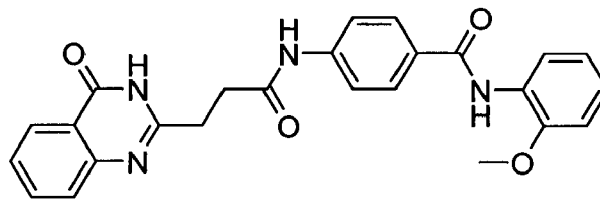
35 En la misma publicación, el siguiente derivado de benzoilpiperidina se describe como inhibidor de tanquirasa:



Cl₅₀ (TNKS1) = 2 nM, Cl₅₀ (TNKS2) = 0,6 nM; ensayo celular: CE₅₀ = 35 nM.

H. Bregman *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry (2013), 56(3), 1341

La siguiente quinazolinona se describe como inhibidor de tanquirasa:



5

Cl₅₀ (TNKS1) = 7,4 nM, Cl₅₀ (TNKS2) = 4,4 nM; ensayo celular: CE₅₀ = 320 nM.

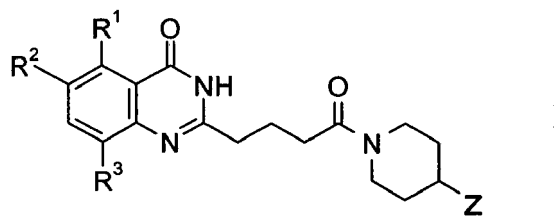
Los compuestos de la presente invención son significativamente más activos.

Otros inhibidores de tanquirasa se describen en los documentos WO 2013/012723, WO 2013/010092 y en el documento WO 2013/008217.

- 10 Otros derivados de quinazolina se dan a conocer como inhibidores de PARP en el documento US 2008/0070915 A1. Otros compuestos heterocíclicos condensados y su uso médico se describen en el documento US 2004/0176361 A1. Otros derivados de quinazolinona se dan a conocer en el documento US 2004/0077667 A1.

Sumario de la invención

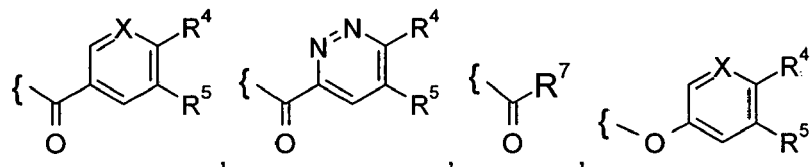
La invención se refiere a compuestos de fórmula I



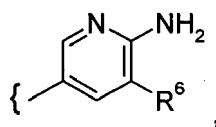
15

en la que

Z indica



o



- X indica CH o N,
- R¹, R² cada uno, independientemente entre sí, indican H, F o Cl,
- R³ indica H, F, Cl, CH₃ u OCH₃,
- R⁴ indica H, F, A, CN, OA o Y,
- R⁵ indica H, F, A u OA,
- R⁶ indica CN o 2-pirimidinilo,
- R⁷ indica Het²,
- A indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1-8 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ y/o CH no adyacentes pueden sustituirse por átomos de N y/u O y en el que 1-7 átomos de H pueden sustituirse por F, Cl y/u OH,
- Y indica pirazolilo, que puede sustituirse por A o (CH₂)_nHet¹,
- Het¹ indica pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse por A,
- Het² indica pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furanilo o tienilo, cada uno de los cuales puede sustituirse por A,
- n 0, 1, 2, 3 ó 4,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

- 5 La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. El término solvatos de los compuestos se considera que significa aducciones de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a la fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos. Se entiende que la invención también se refiere a los solvatos de las sales. El término derivado farmacéuticamente aceptable se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención. Tal como se usa en el
- 10 presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como análogos de amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos
- 15 biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y fosfato biohidrolizable. En determinadas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos pueden prepararse normalmente usando métodos bien conocidos, tales como los descritos en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).
- 20

- 25 La expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca o desea, por ejemplo, un investigador o médico. Además la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente: tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, estado, afección, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en la progresión de una enfermedad, afección o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también engloba las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

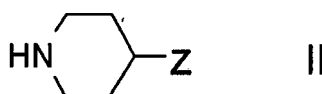
La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la razón 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. De manera particularmente preferible son mezclas de compuestos estereoisoméricos.

5 “Tautómeros” se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en que se encuentra el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una disolución orgánica o acuosa.

La invención se refiere a los compuestos de fórmula I y sales de los mismos y a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos,

10 caracterizado porque

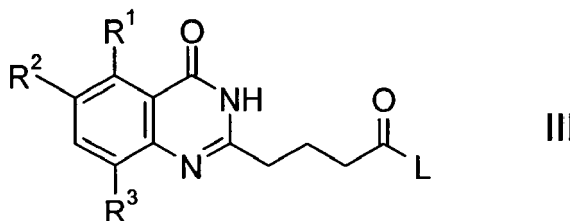
un compuesto de fórmula II



en la que Z tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar

15 con un compuesto de fórmula III



en la que R¹, R² y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y L indica Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente de manera reactiva o libre,

y/o

20 una base o ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

Anterior y posteriormente, los radicales R¹, R², R³ y Z tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se declare expresamente lo contrario.

25 A indica alquilo, que no está ramificado (lineal) o está ramificado, y tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C. A indica preferiblemente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo o 1-hidroxi-1-metiletilo.

30 A, de manera muy particularmente preferible, indica alquilo que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A indica preferiblemente CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH o CH₂CH₂OCH₃.

R¹ indica preferiblemente H.

R² indica preferiblemente H o F.

R³ indica preferiblemente H, CH₃ o F.

R⁴ indica preferiblemente H, CN, OCH₃, 1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-ilo o 1-(2-pirrolidin-1-il-

etil)-1H-pirazol-4-ilo.

R⁵ indica preferiblemente H, CH₃, F u OCH₃.

Het¹ indica preferiblemente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse por metilo.

5 Het² indica preferiblemente pirazolilo o imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse por metilo.

Het¹ indica de manera particularmente preferible pirrolidinilo o piperidinilo.

n indica preferiblemente 1, 2 ó 3.

10 A lo largo de toda la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí. Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por tanto pueden aparecer en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I engloba todas estas formas.

Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula I en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes subfórmulas la a Ic, que se ajustan a la fórmula Ia y en la que los radicales no designados en mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en la que

en la A indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1-6 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden sustituirse por átomos de O y en el que 1-7 átomos de H pueden sustituirse por F u OH;

en Ib R¹, R² cada uno, independientemente entre sí, indican H, F o Cl,

R³ indica H, F, Cl, CH₃ u OCH₃,

R⁴ indica H, F, A, CN, OA o Y,

R⁵ indica H, F, A u OA,

A indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1-6 átomos de C, en el que 1-3 átomos de H pueden sustituirse por F y/u OH;

Y indica pirazolilo, que puede sustituirse por A, metoxietilo, o (CH₂)_nHet¹,

Het¹ indica pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse por A,

Het² indica pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furanilo o tienilo, cada uno de los cuales puede sustituirse por A,

n 0, 1, 2, 3 ó 4;

en Ic R¹ indica H,

R² indica H o F,

R³ indica H, CH₃ o F,

R⁴ indica H, CN, OCH₃, 1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-ilo o 1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirazol-4-ilo,

R⁵ indica H, CH₃, F u OCH₃,

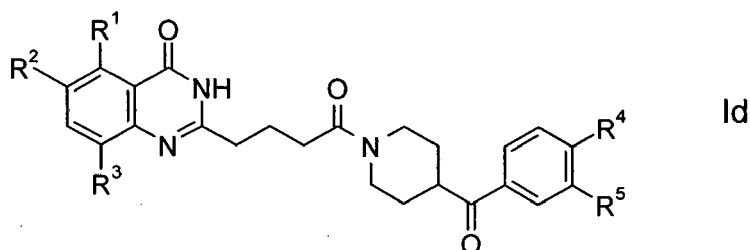
Het² indica pirazolilo o imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse por A,

A indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1-6 átomos de C, en el que 1-3 átomos de H pueden

sustituirse por F y/u OH;

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

Preferiblemente, la invención se refiere a compuestos de fórmula Id



5 en la que

R¹, R² cada uno, independientemente entre sí, indican H, F o Cl,

R³ indica H, F, Cl, CH₃ u OCH₃,

R⁴ indica H, F, A, OA o Y,

R⁵ indica H, F, A u OA,

A indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1-8 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ y/o CH no adyacentes pueden sustituirse por átomos de N y/u O y en el que 1-7 átomos de H pueden sustituirse por F o Cl,

Y indica pirazolilo, que puede sustituirse por A o (CH₂)_nHet¹,

Het¹ indica pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse por A,

n 0, 1, 2, 3 ó 4,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

10 Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula Id en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes subfórmulas Ida a Idc, que se ajustan a la fórmula Id y en la que los radicales no designados en mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula Id, pero en la que

en Ida A indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1-6 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden sustituirse por átomos de O y en el que 1-7 átomos de H pueden sustituirse por F;

en Idb R¹, R² cada uno, independientemente entre sí, indican H, F o Cl,

R³ indica H, F, Cl, CH₃ u OCH₃,

R⁴ indica H, F, A, OA o Y,

R⁵ indica H, F, A u OA,

A indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1-6 átomos de C, Y indica pirazolilo, que puede sustituirse por A, metoxietilo, o (CH₂)_nHet¹,

Het¹ indica pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse

| | |
|-----------------------|---|
| | por A, |
| n | 0, 1, 2, 3 ó 4; |
| en Idc R ¹ | indica H, |
| R ² | indica H o F, |
| R ³ | indica CH ₃ o F, |
| R ⁴ | indica H, OCH ₃ , 1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-ilo o 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-ilo, |
| R ⁵ | indica H, CH ₃ , F u OCH ₃ ; |

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

5 Los compuestos de fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan además mediante métodos conocidos *per se*, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en trabajos convencionales, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas *per se* que no se mencionan aquí en mayor detalle.

Se conocen generalmente los compuestos de partida de fórmula II y III. Sin embargo, si son novedosos pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*.

10 Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III. En los compuestos de fórmula III, L indica preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH modificado de manera reactiva o libre, tal como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolidina o alquilsulfoniloxilo que tiene 1-6 átomos de C (preferiblemente metil-sulfoniloxilo o trifluorometilsulfoniloxilo) o arilsulfoniloxilo que tiene 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxilo).

15 La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un agente de unión a ácido, preferiblemente una base orgánica, tal como DIPEA, trietilamina, dimetil-anilina, piridina o quinolina. La adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio, también puede ser favorable. Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción es de entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es de entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente de entre -10° y 90°, en particular de entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°. Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes. Se le da particular preferencia a acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, diclorometano y/o DMF.

Sales farmacéuticas y otras formas

Dichos compuestos según la invención pueden usarse en su forma final distinta de sal. Por otro lado, la presente invención también engloba el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Asimismo, se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, pueden formarse sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por

ejemplo, haluros de hidrógeno tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y sulfonatos de alquilo y monoarilo tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido mónico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una limitación.

Además, las sales básicas de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero no se pretende que esto represente una limitación. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a amonio; las sales de los metales alcalinos sodio y potasio, y las sales de los metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero no se pretende que esto represente una limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno usando agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite usando tales sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina, pero no se pretende que esto represente una limitación.

Se da preferencia particular a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, produciendo la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de bases libres difieren en cierto sentido de las correspondientes formas de sal con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de bases libres.

Tal como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, produciendo la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácidos libres difieren en cierto sentido de las correspondientes formas de sal con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente

aceptables de este tipo, la invención también engloba sales múltiples. Las formas de sal múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero no se pretende que esto represente una limitación.

5 Con respecto a lo indicado anteriormente, puede observarse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se considera que significa un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizada con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar a este principio activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada que antes no tenía, e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinamia de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Isótopos

15 Se pretende además que un compuesto de fórmula I incluya formas marcadas con isótopo del mismo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se han reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número másico que difiere de la masa atómica o número másico del átomo que se aparece habitualmente de manera natural. Los ejemplos de isótopos que están disponibles comercialmente de manera fácil y que pueden incorporarse en un compuesto de fórmula I mediante métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente.

20 Se pretende que un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que contiene uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sea parte de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo puede usarse de varias formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I marcado con isótopo en el que se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución tisular de sustrato y/o medicamento. Estos radioisótopos, es decir tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), se prefieren particularmente debido a la preparación sencilla y a la excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la estabilidad metabólica superior de este compuesto marcado con isótopo. La estabilidad metabólica superior se traduce directamente en una semivida *in vivo* aumentada o en dosificaciones inferiores, que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo puede prepararse habitualmente llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto, reemplazando un reactante no marcado con isótopo por un reactante marcado con isótopo fácilmente disponible.

35 El deuterio (^2H) también puede incorporarse en un compuesto de fórmula I con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto mediante el efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez se produce por el cambio en las energías de estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes tras este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado habitualmente da como resultado una disminución de la energía de estado fundamental para un enlace químico y así produce una reducción en la velocidad de la rotura de enlace limitante de la velocidad. Si la rotura de enlace se produce en o en las proximidades de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, las razones de distribución de productos pueden alterarse sustancialmente. Como explicación: si se une deuterio a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de $k_{\text{M}}/k_{\text{D}} = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica satisfactoriamente a un compuesto de fórmula I que es propenso a oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* puede modificarse drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

40 Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar parámetros farmacocinéticos mientras se conservan propiedades *in vitro* deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son propensos a metabolismo oxidativo. Ensayos microsómicos hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el transcurso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos de fórmula I deuterados con estabilidad mejorada a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. De ese modo, se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I, y pueden expresarse cuantitativamente en cuanto a aumentos en la semivida *in vivo* ($t/2$), la concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{\text{máx}}$), el área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC), y F; y en cuanto a aclaramiento, dosis y costes de materiales reducidos.

55 Se pretende que lo siguiente ilustre lo que antecede: se prepara un compuesto de fórmula I que tiene múltiples sitios posibles de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de manera que algunos, la mayor parte o todos estos

átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de deuterio. Las determinaciones de semivida permiten la determinación favorable y precisa del grado en que ha aumentado la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta forma, se determina que la semivida del compuesto original puede prolongarse en hasta el 100% como resultado del intercambio deuterio-hidrógeno de este tipo.

5 El intercambio deuterio-hidrógeno en un compuesto de fórmula I también puede usarse para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico a través de escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede suponerse de manera razonable que el análogo deuterado disminuirá enormemente o eliminará la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de la
10 velocidad. Puede encontrarse información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno, por ejemplo en Hanzlik *et al.*, J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider *et al.*, J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette *et al.*, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, y Jarman *et al.* Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

15 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede comprender por ejemplo de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferible de 5 mg a
20 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado tratado, del método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las
25 formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un procedimiento conocido en general en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucales, sublinguales o transdérmicos), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneos, intramusculares,
30 intravenosos o intradérmicos). Las formulaciones de este tipo pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el o los excipientes o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tales como, por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; disoluciones o suspensiones en
35 líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por tanto, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de principio activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino
40 adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un saborizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo
45 ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Asimismo puede añadirse un disgregante o un solubilizante tal como, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados así como colorantes a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes compuestos por maíz, caucho natural y
50 sintética, tal como por ejemplo goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se
55 formulan preparando, por ejemplo, una mezcla de polvo, granulando o comprimiendo en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y comprimiendo toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla de

5 polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación, la mezcla de polvo puede hacerse pasar por una máquina de preparación de comprimidos, formándose grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar que se peguen a los moldes de vertido de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un excipiente inerte de flujo libre y a continuación comprimirse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente u opaca que consiste en una capa sellante de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.

20 Los líquidos orales, tales como por ejemplo una disolución, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada comprende una cantidad preespecificada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Asimismo pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tal como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, tales como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

25 Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden encapsularse, si se desea, en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que se alargue o retarde la liberación, tal como por ejemplo mediante recubrimiento o inserción de material particulado en polímeros, cera y similares.

30 Los compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticos de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

35 Los compuestos de fórmula I y las sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden englobar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con radicales palmitoílo. Los compuestos pueden acoplarse además a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(epsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto prolongado, próximo con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el principio activo puede administrarse desde el parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

45 Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En caso de formulación para dar un ungüento, el principio activo puede emplearse con una base de crema o bien de parafina o bien miscible con agua.

50 Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en el ojo incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, en particular un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en la boca engloban comprimidos para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sujeta cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora engloban disoluciones de principio activo en agua o aceite.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación engloban polvos de partículas finas o neblinas, que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dispensadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que comprenden antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación pasa a ser isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individual o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesario añadir el líquido portador estéril, por ejemplo agua para fines de inyección, inmediatamente antes de su uso. Las suspensiones y las disoluciones inyectables preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

20

25 Se entiende que las formulaciones además de los componentes mencionados en particular anteriormente también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación particular; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

30 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de varios factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado preciso que requiere el tratamiento, y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y en última instancia la determina el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera particularmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto que pesa 70 kg, la cantidad real por día se encuentra habitualmente entre 70 y 700 mg, pudiendo administrarse esta cantidad como dosis individual por día o de manera más habitual en una serie de dosis parciales (tales como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos puede determinarse como fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención *per se*. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados mencionados anteriormente.

35

40 Un tratamiento combinado de este tipo puede lograrse con la ayuda de la dispensación simultánea, consecutiva o separada de componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos según la invención.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y al menos un principio activo de fármaco adicional.

La invención se refiere también a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

45 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

50 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, que contienen cada una, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional en forma disuelta o liofilizada.

“Tratar” tal como se usa en el presente documento, significa un alivio, en su totalidad o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la ralentización, o detención de la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno.

5 El término “cantidad eficaz” en relación con un compuesto de fórmula (I) puede significar una cantidad que puede aliviar, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o el trastorno en un sujeto que tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad dada a conocer en el presente documento, tal como estados inflamatorios, estados inmunológicos, cáncer o estados metabólicos.

10 En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad que inhibe una tanquirasa en una célula, tal como, por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) inhibe la tanquirasa en una célula en el 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 99%, en comparación con la actividad de la tanquirasa en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 15 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

Uso

Los presentes compuestos son adecuados como componentes farmacéuticamente activos para mamíferos, especialmente para seres humanos, en el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades 20 cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

La presente invención abarca el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

25 Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, reacción de hipersensibilidad retardada y similares.

También se abarca el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad inducida por tanquirasa o un estado inducido por tanquirasa en un mamífero, en el 30 que con respecto a este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo que necesita un tratamiento de este tipo. La cantidad terapéutica varía según la enfermedad específica y puede determinarse por el experto en la técnica sin esfuerzo excesivo.

La expresión “enfermedades o estados inducidos por tanquirasa” se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o más tanquirasas. Las enfermedades asociadas con la actividad tanquirasa incluyen cáncer, 35 esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos para su uso de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o inhibición de la modulación de 40 tanquirasa desempeña un papel.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos para su uso de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para la inhibición de tanquirasa. La presente invención se refiere específicamente a compuestos para su uso de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo 45 mezclas de los mismos en todas las razones, para el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

Los cánceres representativos para los que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, 50 pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores transportados en la sangre. Las enfermedades cardiovasculares representativas para las que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, reestenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como accidente cerebrovascular, infarto de

miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

De manera particularmente preferible, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I para su uso en un método de tratamiento en el que la enfermedad es un cáncer, en el que la administración es simultánea, secuencial o alterna con la administración de al menos un agente de fármaco activo distinto. Los compuestos de fórmula I dados a conocer pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerígenos. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

El tratamiento anticancerígeno definido anteriormente puede aplicarse como monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de fórmula I dados a conocer en el presente documento, cirugía o radioterapia o terapia de medicación convencional. Una terapia de medicación de este tipo, por ejemplo una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes

tales como altretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfán, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, mecloretamina, carbocuoona; apazicuona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromano, trofosfamida, uramustina, TH-302⁴, VAL-083⁴;

Compuestos de platino

tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

Agentes que alteran el ADN

tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina^{1,3};

Inhibidores de topoisomerasa

tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxina;

Modificadores de microtúbulos

tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina;

fosbretabulina, tasetaxel;

Antimetabolitos

tales como asparaginasa³, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, encitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur;

doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur^{2,3}, trimetrexato;

Antibióticos anticancerígenos

tales como bleomicina, dactinomomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina;

aclarubicina, peplomicina, pirarubicina;

Hormonas/Antagonistas

tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona, fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol,

mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreótido, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tirotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol;

acolbifeno, danazol, deslorelina, epitiostanol, orteronel, enzalutamida^{1,3};

Inhibidores de aromatasa

5 tales como aminoglutetimidina, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona;

formestano;

Inhibidores de cinasa de molécula pequeña

tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib;

10 afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perfosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alaninato de brivanib, cediranib, apatinib⁴, S-malato de cabozantinib^{1,3}, ibrutinib^{1,3}, icotinib⁴, buparlisib², cipatinib⁴, cobimetinib^{1,3}, idelalisib^{1,3}, fedratinib¹, XL-647⁴;

Fotosensibilizantes

15 tales como metoxsaleno³;

porfímero sódico, talaporfina, temoporfina;

Anticuerpos

tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab^{2,3};

20 catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilatumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab^{1,2,3}, onartuzumab^{1,3}, racotumomab¹, tabalumab^{1,3}, EMD-525797⁴, nivolumab^{1,3};

Citocinas

25 tales como aldesleucina, interferón alfa², interferón alfa2a³, interferón alfa2b^{2,3}; celmoleucina, tasonermina, teceleucina, oprelvecina^{1,3}, interferón beta-1a⁴ recombinante;

Conjugados de fármacos

tales como denileucina diftotox, ibritumomab tiuxetán, yobenguano 1123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept;

30 cintredicina besudotox, edotreótido, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab^{1,3}, vintafolida^{1,3};

Vacunas

tales como sipuleucel³; vitespen³, emepepimut-S³, oncoVAX⁴, rindopepimut³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴;

Resto

35 alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimús, ácido ibandrónico, imiquimod, lenalidomida, lentinan, metirosina, mifamurtida, ácido pamidrónico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel³, sizofirán, tamibaroteno, temsirolimús, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, vorinostat;

celecoxib, cilengitida, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxilo, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoína, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolimús, tasquinimod, telotristat, timalfasina,

tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gencicina⁴, picibanilo⁴, reolisina⁴, clorhidrato de retaspimicina^{1,3}, trebananib^{2,3}, virulizina⁴, carfilzomib^{1,3}, endostatina⁴, lmmucothel⁴, belinostat³, MGN-1703⁴;

¹ DCI prop. (denominación común internacional propuesta)

² DCI rec. (denominaciones comunes internacionales recomendadas)

5 ³ USAN (denominación aprobada para Estados Unidos)

⁴ no DCI.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones a continuación:

10 ac (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), µl (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil-carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil-carbodiimida), DIEA (diisopropiletil-amina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electropulverización), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (dietil éter), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetilamonio), HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), CL (cromatografía de líquidos), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (metil-terc-butil éter), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NMM (N-metil-morfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), t_R (tiempo de retención), SPE (extracción de fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

Descripción de los ensayos in vitro

Abreviaturas:

GST = Glutathiona-S-transferasa

FRET = Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia

HTRF® = (fluorescencia con resolución en el tiempo homogénea)

HEPES = Tampón ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etanosulfónico

DTT = Ditiotreitól

BSA = albúmina sérica bovina

CHAPS = detergente;

CHAPS = 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato

25 Streptavidin-XLent® es un conjugado de estreptavidina XL665 de alta calidad para el que se han optimizado las condiciones de acoplamiento para obtener un conjugado con rendimientos potenciados para algunos ensayos, particularmente aquellos que requieren una alta sensibilidad.

Medición de la inhibición celular de tanquirasa

30 Dado que se ha descrito que las tanquirasas modulan el nivel celular de axina 2 (Huang *et al.*, 2009; Nature), el incremento del nivel de axina 2 se usa como lectura para la determinación de la inhibición celular de tanquirasas en un ensayo basado en Luminex.

Se siembran en placa células de la línea celular de carcinoma de colon DLD1 en placas de 96 pocillos con 1,5x10⁴ células por pocillo. Al día siguiente, se tratan las células con una dilución en serie de compuesto de prueba en siete etapas como triplicados con una concentración de DMSO final del 0,3%. Después de 24 horas, se lisan las células en tampón de lisis (Tris 20 mM/HCl pH 8,0, NaCl 150 mM, NP40 al 1%, glicerol al 10%) y se limpian los lisados

mediante centrifugación a través de una placa filtrante de 96 pocillos (0,65 µm). Se aísla la proteína axina 2 de los lisados celulares mediante incubación con un anticuerpo monoclonal anti-axina 2 (R&D Systems n.º MAB6078) que se une a carboxi-perlas fluorescentes. Entonces, se detecta específicamente la axina 2 unida con un anticuerpo policlonal anti-axina 2 (Cell Signaling n.º 2151) y un anticuerpo secundario PE-fluorescente apropiado. La cantidad de proteína axina 2 aislada se determina en una máquina Luminex²⁰⁰ (Luminex Corporation) según la instrucción del fabricante contando 100 acontecimientos por pocillo. La inhibición de tanquirasa mediante compuestos de prueba da como resultado mayores niveles de axina 2 que directamente se correlaciona con un incremento de fluorescencia detectable. Como controles, se tratan células con disolvente solo (control neutro) y con un inhibidor de tanquirasa de referencia IWR-2 (3E-06 M) que actúan como control para un incremento máximo de axina 2. Para el análisis, se normalizan los datos obtenidos frente al control con disolvente sin tratar y se ajustan para la determinación de los valores de CE₅₀ usando el software Assay Explorer (Accelrys).

Descripción del ensayo de PARP1

Pruebas de actividad bioquímica de PARP-1: Ensayo de autoparsilación

El ensayo de autoparsilación se realiza en dos etapas: la reacción enzimática en la que Parp-1 con etiqueta de His se transfiere ADP-ribosa/ADP-ribosa biotinilada a sí misma desde NAD/NAD biotinilado como co-sustrato y la reacción de detección en la que se analiza una FRET con resolución en el tiempo entre anticuerpo anti-His marcado con criptato unido a la etiqueta de His de la enzima y estreptavidina marcada con Xlent® unida al residuo de parsilación con biotina. La actividad de autoparsilación es detectable directamente mediante el incremento en la señal de HTRF.

El ensayo de autoparsilación se realiza como formato de ensayo de 384 pocillos HTRF® (Cisbio, Codolet, Francia) en placas de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen nb de Greiner. Se incuban Parp-1 con etiqueta de His 35 nM (humana, recombinante, Enzo Life Sciences GmbH, Lörrach, Alemania) y una mezcla de bio-NAD 125 nM (Biolog, Life science Inst., Bremen, Alemania) y NAD 800 nM como co-sustrato en un volumen total de 6 µl (Tris 100 mM/HCl, cloruro de Mg 4 mM, IGEPAL® CA630 al 0,01%, DTT 1 mM, DMSO al 0,5%, pH 8, 13 ng/µl de ADN activado (BPS Bioscience, San Diego, EE.UU)) en ausencia o presencia del compuesto de prueba (concentraciones de dilución de 10) durante 150 min a 23°C. La reacción se para mediante la adición de 4 µl de la disolución de parada/detección (SA-Xlent® 70 nM (Cisbio, Codolet, Francia), Anti-His-K® 2,5 nM (anti-His marcado con Eu, Cisbio, Codolet, Francia) en HEPES 50 mM, KF 400 mM, BSA al 0,1%, EDTA 20 mM, pH 7,0). Después de 1 h de incubación a temperatura ambiente se mide HTRF con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) a una longitud de onda de excitación de 340 nm (modo de láser) y longitudes de onda de emisión de 615 nm y 665 nm. Se determina la razón de las señales de emisión. El valor completo usado es la reacción libre de inhibidor. El valor de cero farmacológico usado es Olaparib (LCIabs, Woburn, EE.UU.) en una concentración final de 1 µM. Se determinan los valores inhibidores (CI₅₀) usando o bien el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

35 Descripción del ensayo de ELISA de TNKS1 y TNKS2

Pruebas de actividad bioquímica de TNKS 1 y 2: ELISA de actividad (ensayo de autoparsilación)

Para el análisis de la actividad de autoparsilación de TNKS 1 y 2 se realiza un ELISA de actividad: En la primera etapa se captura TNKS con etiqueta de GST en una placa recubierta con glutatona. Entonces se realiza el ensayo de actividad con NAD biotinilado en ausencia/presencia de los compuestos. Durante la reacción enzimática TNKS con etiqueta de GST se transfiere ADP-ribosa biotinilada a sí misma desde NAD biotinilado como co-sustrato. Para la detección se añade conjugado de estreptavidina-HRP que se une a la TNKS biotinilada y se captura de ese modo por las placas. Se detecta la cantidad de TNKS autoparsilada resp. biotinilada con un sustrato de luminiscencia para HRP. El nivel de la señal de luminiscencia se correlaciona directamente con la cantidad de TNKS autoparsilada y por tanto con la actividad de TNKS.

El ELISA de actividad se realiza en placas de microtitulación recubiertas con glutatona de 384 pocillos (placa recubierta con glutatona de captura rápida, Biocat, Heidelberg, Alemania). Las placas se pre-equilibran con PBS. Entonces se incuban las placas con 50 µl de 20 ng/pocillo de Tnks-1 con etiqueta de GST (1023-1327 aa, preparación propia), respectivamente Tnks-2 con etiqueta de GST (873-1166 aa, preparación propia) en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, Pluronic F-68 al 0,05%, DTT 2 mM, pH 7,7) durante la noche a 4°C. Se lavan las placas 3 veces con PBS-Tween-20. Se bloquean los pocillos mediante la incubación a temperatura ambiente durante 20 minutos con 50 µl de tampón de bloqueo (PBS, Tween-20 al 0,05%, BSA al 0,5%). Después de esto, se lavan las placas 3 veces con PBS-Tween-20. Se realiza la reacción enzimática en 50 µl de disolución de reacción (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, Pluronic F-68 al 0,05%, DTT 1,4 mM, DMSO al 0,5%, pH 7,7) con bio-NAD 10 µM (Biolog, Life science Inst., Bremen, Alemania) como co-sustrato en ausencia o presencia del compuesto de prueba (concentraciones de dilución de 10) durante 1 hora a 30°C. Se para la reacción lavando 3 veces con PBS-Tween-20. Para la detección se añaden 50 µl de 20 ng/µl de conjugado de estreptavidina, HRP

(MoBiTec, Göttingen, Alemania) en PBS/Tween-20 al 0,05%/BSA al 0,01% y se incuban las placas durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de lavar tres veces con PBS-Tween-20 se añaden 50 µl de disolución de sustrato de sensibilidad máxima SuperSignal ELISA Femto (ThermoFisherScientific (Pierce), Bonn, Alemania). Tras una incubación de 1 minuto a temperatura ambiente se miden las señales de luminiscencia con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) a 700 nm. El valor completo usado es la reacción libre de inhibidor. El valor de cero farmacológico usado es XAV-939 (Tocris) en una concentración final de 5 µM. Se determinan los valores inhibidores (CI_{50}) usando o bien el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

Anteriormente y a continuación todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, “tratamiento final convencional” significa: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a valores de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, se extrae la mezcla con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora, y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Se registró 1H -RMN en un espectrómetro Bruker DPX-300, DRX-400 o AVII-400, usando una señal residual de disolvente deuterado como referencia interna. Se notifican desplazamientos químicos (δ) en ppm en relación con la señal de disolvente residual ($\delta = 2,49$ ppm para 1H -RMN en DMSO- d_6). Se notifican datos de 1H -RMN tal como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia tal como sigue: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete), m (multiplete), a (ancho).

La química con microondas se realiza en un reactor de microondas CEM.

20 Condiciones A de HPLC/EM

columna: Chromolith PerformanceROD RP-18e, 100 x 3 mm²

gradiente: A:B = de 99:1 a 0:100 en 1,8 min

velocidad de flujo: 2,0 ml/min

eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%

25 eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04%

longitud de onda: 220 nm

espectroscopía de masas: modo positivo

Condiciones B de HPLC/EM

columna: XBridge C8, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm

30 gradiente: 0 min: 5% de B, 8 min: 100% de B, 8,1 min: 100% de B, 8,5 min: 5% de B, 10 min: 5% de B

velocidad de flujo: 2,0 ml/min

eluyente A: agua + TFA al 0,1%

eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,1%

Condiciones C de HPLC/EM

35 Gradiente: A:B = de 96:4 a 0:100 en 3,4 min;

Velocidad de flujo: 2,40 ml/min

A: Agua + ácido fórmico (0,05%); B: Acetonitrilo + ácido fórmico (0,04%)

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4,6 mm²

Longitud de onda: 220 nm

Datos farmacológicos

Tabla 1 Inhibición de tanquirasas de algunos compuestos representativos de fórmula I

| Compuesto n.º | CE ₅₀ [M] ensayo celular de TNKS |
|---------------|---|
| "A1" | 1,6E-09 |
| "A2" | 6,5E-08 |
| "A3" | 3,4E-09 |
| "A4" | 5,6E-10 |
| "A5" | 2,6E-09 |
| "A6" | 2,7E08 |
| "A7" | 2,0E-8 |
| "A8" | 3,4E-9 |
| "A9" | 1,9E-8 |
| "A10" | 4,9E-9 |
| "A11" | 7,3E-9 |
| "A12" | 6,8E-9 |
| "A13" | 8,6E-10 |
| "A14" | 3,3E-09 |
| "A15" | 1,4E-09 |
| "A16" | 1E-08 |
| "A17" | 7,2E-07 |
| "A18" | 2,1E-08 |
| "A19" | 8,3E-10 |
| "A20" | 3,4E-09 |
| "A21" | 7,8E-09 |
| "A22" | 5,6E-07 |
| "A23" | 3,5-08 |
| "A24" | 1E-09 |
| "A25" | 2,1E-09 |
| "A26" | 1,3E-09 |
| "A27" | 4,4E-07 |
| "A28" | 4,2E-08 |
| "A29" | 6,2E-10 |
| "A30" | 1,2E-09 |
| "A31" | 2,9E-09 |
| "A32" | 2,3E-09 |
| "A33" | 1,3E-08 |
| "A34" | 3,4E-08 |
| "A35" | 1,8E-09 |
| "A36" | 2,0E-08 |
| "A41" | 9,0E-09 |

Los compuestos mostrados en la tabla 1 son compuestos particularmente preferidos según la invención.

Tabla 2 Inhibición de tanquirasas de algunos compuestos representativos de fórmula I

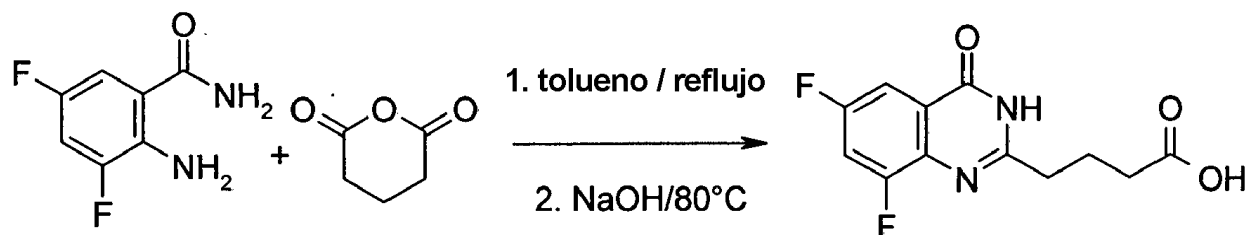
| Compuesto n.º | Cl ₅₀ [M] PARP | Cl ₅₀ [M] ELISA de TNKS1 | Cl ₅₀ [M] ELISA de TNKS2 |
|---------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| "A1" | 1,4E-06 | 2,3E-10 | 1,1E-10 |
| "A2" | 7,3E-07 | 7,3E-10 | 5,5E-10 |
| "A3" | 2,9E-08 | 2,2E-10 | 1,3E-10 |
| "A4" | 1,7E-07 | 6,6E-11 | 8,9E-11 |
| "A5" | 7,8E-07 | 8,7E-11 | 1,6E-10 |
| "A6" | 6,5E-07 | 3,8E-10 | 9,3E-10 |
| "A7" | 8,1E-07 | 2,2E-10 | 1,9E-10 |
| "A8" | 6,8E-07 | 8,5E-11 | 1,5E-10 |
| "A9" | 7,4E-07 | 1,9E-10 | 3,3E-10 |
| "A10" | 1E-07 | 1E-10 | 1,6E-10 |
| "A11" | 3E-07 | 5,8E-11 | 1,2E-10 |
| "A12" | 6,5E-07 | 2,5E-10 | 3,5E-10 |
| "A13" | 9,9E-07 | 1E-10 | 1,3E-10 |

| Compuesto n.º | Cl ₅₀ [M] PARP | Cl ₅₀ [M] ELISA de TNKS1 | Cl ₅₀ [M] ELISA de TNKS2 |
|---------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| "A14" | 1E-06 | 8,6E-11 | 1,6E-10 |
| "A15" | 6,4E-08 | 8,8E-11 | 7,4E-11 |
| "A16" | 2,7E-06 | 1,1E-09 | 7,5E-10 |
| "A17" | 6,8E-07 | 1,5E-07 | 7,9E-08 |
| "A18" | 2,1E-06 | 7E-10 | 6,1E-10 |
| "A19" | 7,1E-07 | 3,1E-10 | 3,2E-10 |
| "A20" | 9,6E-07 | 2,5E-10 | 2,5E-10 |
| "A21" | 5,5E-07 | 7,5E-10 | 6,8E-10 |
| "A22" | 6,4E-07 | 1,3E-07 | 7,6E-08 |
| "A23" | 6,5E-07 | 8,4E-10 | 5,9E-10 |
| "A24" | 1E-06 | 1,6E-10 | 1,4E-10 |
| "A25" | 2,1E-06 | 2,8E-10 | 2E-10 |
| "A26" | 1,3E-06 | 3E-10 | 2E-10 |
| "A27" | 1,3E-09 | 1,5E-07 | 8,6E-08 |
| "A28" | 3,3E-06 | 8,7E-10 | 6,2E-10 |
| "A29" | 2,6E-06 | 1,2E-10 | < 1E-10 |
| "A30" | 6,7E-07 | 4,1E-10 | 3,0E-1 |
| "A31" | 1,4E-06 | 2,1E-9 | 9,5E-10 |
| "A32" | 6,0E-07 | 3,2E-10 | 3,4E-10 |
| "A33" | 5,0E-06 | 1,3E-9 | 5,2E-10 |
| "A34" | 2,7E-06 | 3,3E-9 | 1,6E-9 |
| "A35" | 1,4E-06 | 4,9E-10 | 1,6E-10 |
| "A36" | 1,1E-06 | 1,9E-9 | 1,1E-9 |
| "A37" | 4,3E-06 | 1,1E-8 | |
| "A38" | 4,3E-07 | 2,2E-8 | 8,4E-9 |
| "A39" | 2,7E-07 | 9,6E-9 | |
| "A40" | 3,2E-06 | 8,2E-08 | 6,1E-08 |
| "A41" | 2,1E-06 | 5,8E-10 | 3,3E-10 |

Los compuestos mostrados en la tabla 2 son compuestos particularmente preferidos según la invención.

Síntesis de productos intermedios

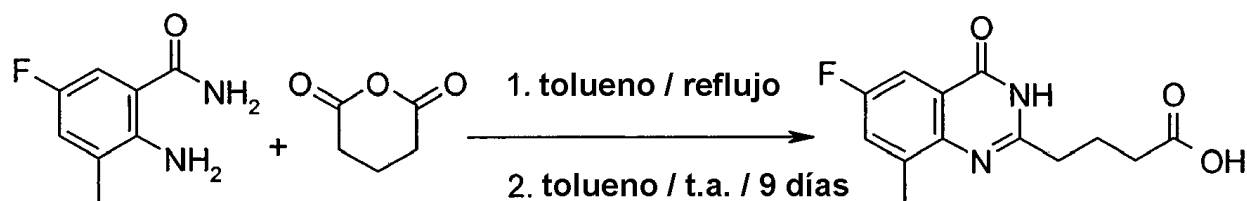
Síntesis de ácido 4-(6,8-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butírico



- 5 Se somete a reflujo una mezcla de 2-amino-3,5-difluoro-benzamida (1,72 g, 10,0 mmol) y anhídrido glutárico (1,48 g, 13,0 mmol) en tolueno (37 ml) durante 2 días. Se elimina el disolvente a vacío y se añade NaOH 2 N (25 ml). Se calienta la suspensión resultante hasta 80°C y se agita a esta temperatura durante 1 día. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidifica con ácido acético hasta pH 5. Se recoge el sólido mediante filtración, se lava con agua y se seca a vacío para obtener ácido 4-(6,8-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butírico como cristales marrones claros; HPLC/EM 1,48 min (A), [M+H] 269.
- 10

Se prepara ácido 4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butírico de manera similar; sólido beis; HPLC/EM 1,37 min (A), [M+H] 233.

Síntesis de ácido 4-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butírico



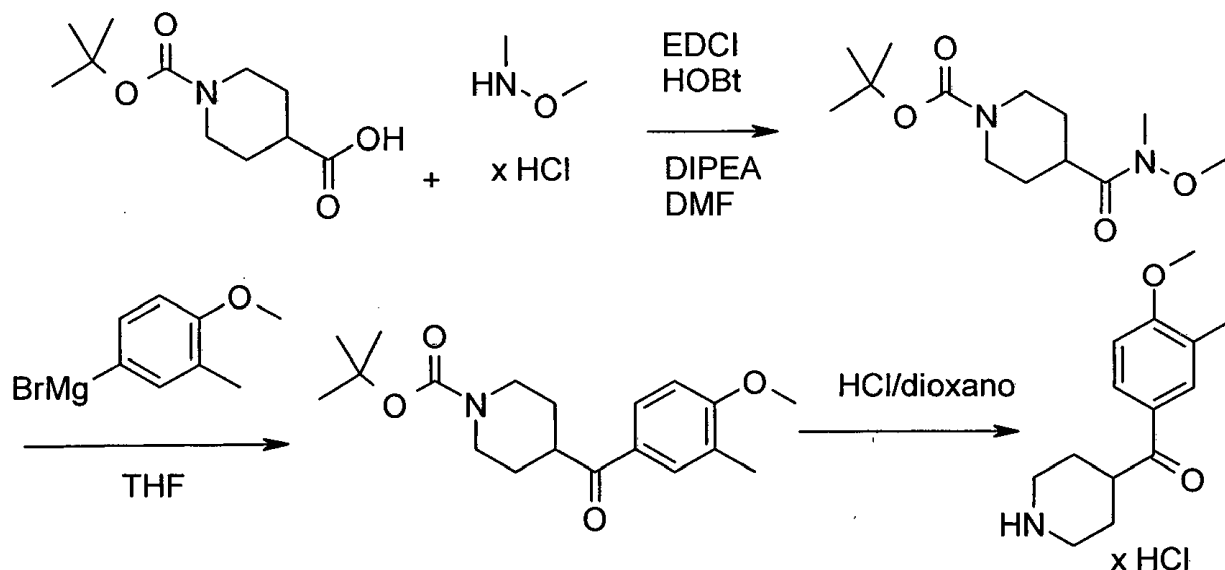
5 Se somete a refluxo una mezcla de 2-amino-5-fluoro-3-metil-benzamida (1,56 g, 9,3 mmol) y anhídrido glutárico (1,38 g, 12,1 mmol) en tolueno (32 ml) durante 3 horas. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente y se agita durante 9 días. Se recoge el sólido mediante filtración, se lava con tolueno y se seca a vacío para obtener ácido 4-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butírico como cristales blancos; HPLC/EM 1,63 min (A), [M+H]⁺ 265;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,25 (sa, 1H), 7,80 - 7,38 (m, 2H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,98 (p, J = 7,4 Hz, 2H).

10 Se prepara ácido 4-(6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butírico de manera similar; sólido blanco; CL/EM (B): 251,3 (M+H), t_R 1,91 min. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (sa, 1H), 7,73 (dd, J = 1,8, 8,6 Hz, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 2,62 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,27 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,95-1,91 (m, 2H).

Se prepara ácido 4-(8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butírico de manera similar; sólido incoloro; CL/EM (B): 251,3 (M+H), t_R 2,05 min. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,36 (sa, 1H), 11,90 (sa, 1H), 7,88-7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66-7,61 (dd, J = 8,2, 6,9 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,33-2,30 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H).

Síntesis de clorhidrato de (4-metoxi-3-metil-fenil)-piperidin-4-il-metanona



15 A una disolución de éster mono-terc-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (25,00 g, 107,72 mmol) en DMF (250 ml) se le añade N,N-diisopropil-etilamina (57,01 ml, 323,16 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,67 g, 10,77 mmol), clorhidrato de (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida (25,03 g, 129,27 mmol) seguido por la adición de clorhidrato de O,N-dimetil-hidroxilamina (11,68 g, 118,49 mmol) en pequeñas porciones a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la finalización de la reacción se evapora el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo (300 ml), se lava con bicarbonato de sodio al 10% (2 x 200 ml), HCl 0,5 N (2 x 100 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a vacío para obtener éster terc-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico como líquido incoloro;

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,15-4,09 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,79-2,72 (m, 3H), 1,72-1,60 (m, 4H), 1,44 (s, 9H);

CL/EM (Método B): 173,2 (M+H; masa escindida mediante BOC), t_R 3,54 min.

Se añaden yodo (0,93 mg) y 5 ml de 4-bromo-2-metil-anisol (5,96 g, 29,06 mmol) disuelto en THF (40 ml) a una

suspensión de virutas de magnesio (0,72 g, 29,06 mmol) en THF seco (40 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min y entonces se calienta hasta 50°C. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente y se añade la disolución restante de 4-bromo-2-metil-anisol en THF gota a gota durante un periodo de 20 min. Se agita la mezcla durante 2 h adicionales a temperatura ambiente para completar la disolución de magnesio. Se añade esta disolución de reactivo de Grignard gota a gota a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico (4,00 g, 14,53 mmol) en THF (40,00 ml) a -78°C. Se permite que la mezcla de reacción se agite a temperatura ambiente durante 15 h. Entonces se enfría hasta 0°C, se extingue con disolución de cloruro de amonio saturada (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se lava la fase orgánica con bicarbonato de sodio al 10% (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a vacío. Se purifica el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice (230-400) y éter de petróleo/acetato de etilo (0-30%) como una elución en gradiente para obtener éster terc-butílico del ácido 4-(4-metoxi-3-metilbenzoil)-piperidin-1-carboxílico como sólido incoloro;

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (dd, *J* = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,41-3,34 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,45 (s, 9H);

CL/EM (Método B): 234,3 (M+H); masa escindida mediante BOC), *t_R* 5,31 min.

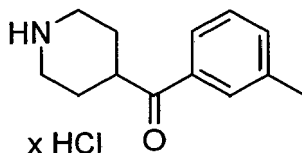
Se agita una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico (1,50 g, 4,36 mmol) en dioxano/HCl (3 M, 14,53 ml, 43,60 mmol) a temperatura ambiente durante 6 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se evapora el disolvente hasta sequedad a presión reducida para obtener clorhidrato de (4-metoxi-3-metilfenil)-piperidin-4-il-metanona como sólido incoloro;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,25 (sa, 1H), 8,92 (sa, 1H), 7,90 (dd, *J* = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 2H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H);

CL/EM (Método B): 234,3 (M+H), *t_R* 2,65 min.

Se preparan los siguientes compuestos de manera similar:

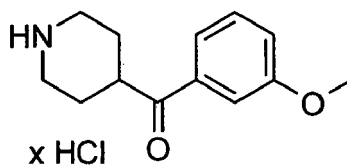
Clorhidrato de piperidin-4-il-m-tolil-metanona



sólido incoloro, amorfo; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,27 (sa, 1H), 8,98 (sa, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,27 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 2H).

CL/EM (Método B): 204,3 (M+H), *t_R* 2,48 min;

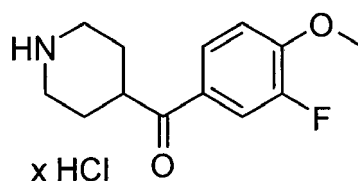
Clorhidrato de (3-metoxi-fenil)-piperidin-4-il-metanona



sólido incoloro; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,15 (sa, 1H), 8,83 (sa, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,24 (dd, *J* = 2,6, 8,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 3H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H);

CL/EM (Método B): 220,3 (M+H), *t_R* 2,19 min;

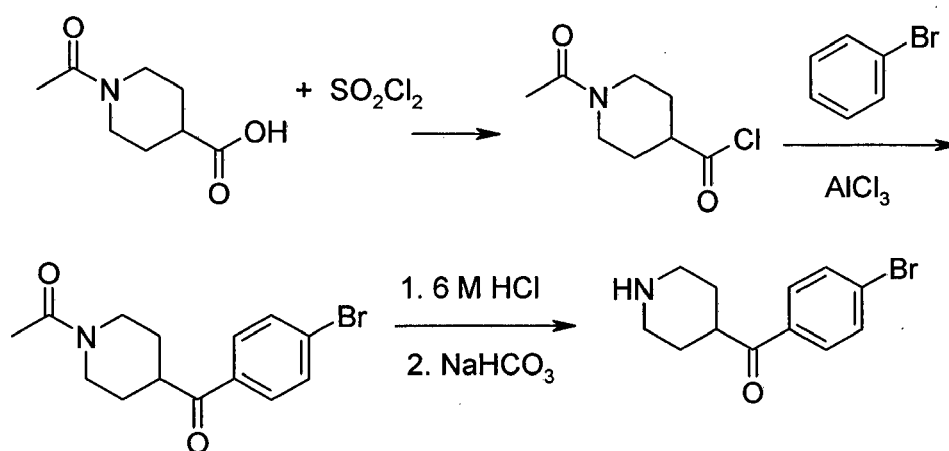
Clorhidrato de (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-piperidin-4-il-metanona



sólido incoloro, amorfo; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,17 (sa, 1H), 8,86 (sa, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,31 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,05-2,96 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H).

5 CL/EM (Método B): 238 (M+H), t_R 2,32 min.

Síntesis de (4-bromo-fenil)-piperidin-4-il-metanona

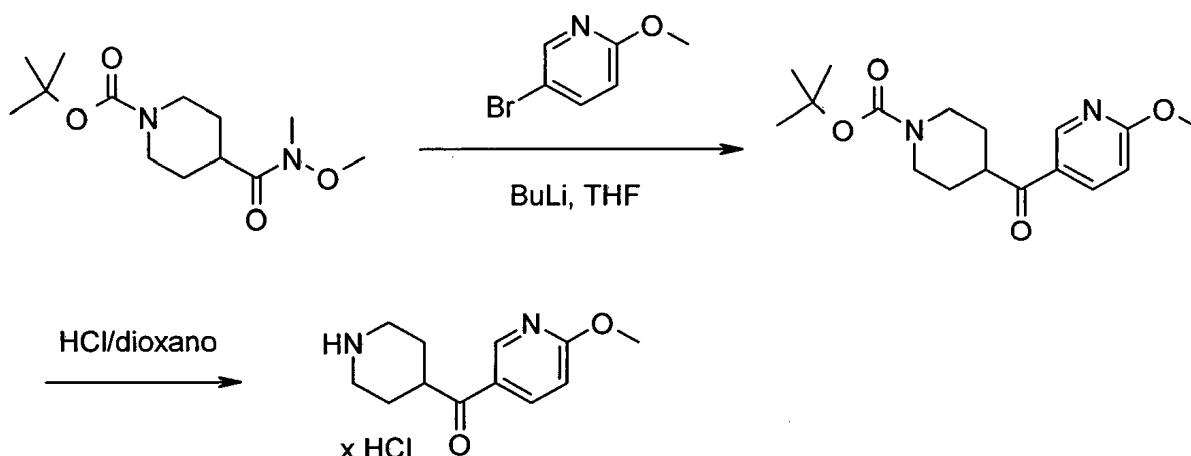


Se agita una mezcla de ácido 1-acetil-piperidin-4-carboxílico (10,00 g, 57,24 mmol) y cloruro de tionilo (20,85 g, 171,73 mmol) a temperatura ambiente durante 6 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se elimina el cloruro de tionilo a presión reducida y se codestila el residuo con diclorometano (2 x 200 ml). Entonces, se añade este cloruro de ácido gota a gota a una suspensión de bromobenceno (27,24 g, 171,73 mmol) y cloruro de aluminio anhidro (9,25 g, 68,69 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h, se extingue con hielo y se extrae con diclorometano (2 x 200 ml). Se lava la fase orgánica con agua (2 x 200 ml), salmuera (200 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a vacío. Se lleva el residuo negro resultante a HCl acuoso 6 M (200 ml), se somete a reflujo durante 12 h y se concentra hasta la mitad de su volumen original. Se basifica la parte acuosa con bicarbonato de sodio al 10% y se extrae con diclorometano (2 x 200 ml), se lava con agua (2 x 200 ml), salmuera (200 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a vacío. Se purifica el material en bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (60-120) y diclorometano/metanol como elución en gradiente para obtener (4-bromo-fenil)-piperidin-4-il-metanona como goma amarilla;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,95-7,92 (m, 2H), 7,78-7,74 (m, 2H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H);

CL/EM (Método B): 268/270 (M+H), t_R 2,73 min.

Síntesis de clorhidrato de (6-metoxi-piridin-3-il)-piperidin-4-il-metanona



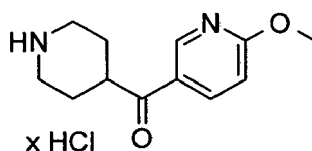
1.1 Éster terc-butílico del ácido 4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-carboxílico

5 A una disolución de 5-bromo-2-metoxi-piridina (6,60 g; 34,40 mmol) en THF (132 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió n-butil-litio (1,6 M en hexanos) (25,80 ml; 41,28 mmol) gota a gota a -78°C y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Se añadió una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoyl)-piperidin-1-carboxílico (10,52 g; 37,84 mmol) en THF (25 ml) gota a gota a -78°C y se agitó durante 4 h a -78°C. Entonces, se permitió lentamente que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se extinguió la mezcla de reacción mediante NH₄Cl saturado (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (200 ml), disolución de salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (60-120) y éter de petróleo/acetato de etilo como elución en gradiente para obtener éster terc-butílico del ácido 4-(6-metoxipiridin-3-carbonil)-piperidin-1-carboxílico (5,00 g; 44,5%) como un aceite amarillo pálido;

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,20-4,17 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,47 (s, 9H);

CL/EM (B): 265 (M+H; masa escindida mediante BOC), t_R: 4,64 min.

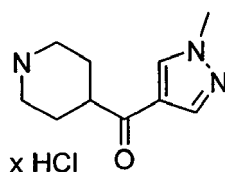
1.2 Clorhidrato de (6-metoxi-piridin-3-il)-piperidin-4-il-metanona



Sólido incoloro; CL/EM (Método B): 221,0 (M+H), t_R 1,84 min;

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,91 (d, J = 1,08 Hz, 2H), 8,23-8,20 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,76 Hz, 1H), 6,55 (sa, 3H), 6,09 (sa, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H).

Clorhidrato de (1-metil-1H-pirazol-4-il)-piperidin-4-il-metanona



25 Se disolvieron 4-yodo-1-metil-1H-pirazol (1,12 g; 5,385 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-(metoxi-metilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico (1,47 g; 5,385 mmol) en THF seco (15 ml) bajo argón. Mientras se agitaba, la disolución amarilla clara transparente se enfrió hasta -60°C y se añadió butil-litio (disolución al 15% en n-hexano) (3,72 ml; 5,923 mmol) gota a gota a esta temperatura a lo largo de un periodo de 10 min. Se agitó la mezcla de

reacción durante 30 min a entre -60 y -45°C, entonces se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se extinguió con disolución de ácido cítrico al 10%, se diluyó con acetato de etilo (70 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad.

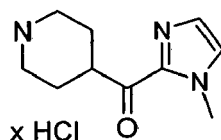
- 5 Se purificó el residuo oleoso mediante cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice Companion RF; 120 g de Si50); rendimiento: 999 mg (63%) aceite verde claro (pureza: 99,4; t_R: 2,33 min);

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 7,94 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,15 (tt, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 2,93 - 2,75 (m, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 2H), 1,33-1,46 (m, 11H);

CL/EM (C), t_R: 1,93 min; 238,1 (M+H; masa escindida mediante BOC).

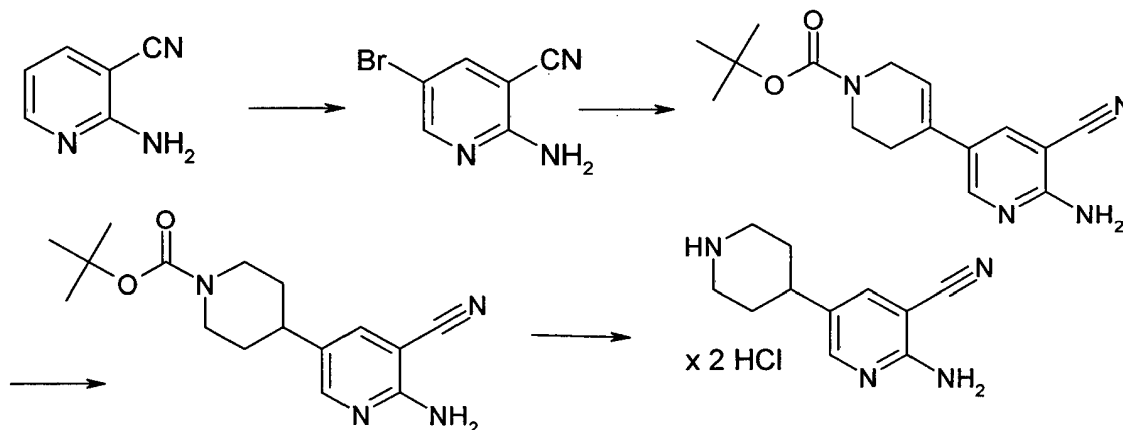
- 10 La escisión mediante Boc dio como resultado el compuesto del título; sólido incoloro; CL/EM (C): 194,2 (M+H), t_R: 0,34/0,47 min.

Diclorhidrato de (1-metil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-4-il-metanona



- 15 Preparado de manera similar tal como se describe anteriormente; rendimiento: 484 mg (96%) sólido incoloro; CL/EM (C): 194,2 (M+H), t_R: 0,47/0,61 min.

Síntesis de diclorhidrato de 6-amino-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-carbonitrilo



1.1 2-Amino-5-bromo-nicotinonitrilo

- 20 A una disolución de 2-amino-nicotinonitrilo (0,50 g; 4,11 mmol) en ácido acético (10 ml) se le añadió carbonato de sodio (0,48 g; 4,52 mmol) a 0°C seguido por la adición gota a gota de bromo (0,74 g; 4,52 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío, se suspendió el residuo en agua (50 ml), se filtró mediante succión y se secó para obtener el compuesto del título (0,60 g; 73%). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional;

- 25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,13 (sa, 2H); CL/EM (B), t_R: 2,59 min; (M+2H) 200.

1.2 Éster terc-butílico del ácido 6-amino-5-ciano-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico

- 30 A una disolución de 2-amino-5-bromo-nicotinonitrilo (0,60 g; 3,02 mmol) en dioxano (24 ml) y agua (6 ml) se le añadieron éster terc-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (1,04 g; 3,32 mmol) y Na₂CO₃ (0,98 g; 9,05 mmol) y se desgasificó la mezcla durante 30 min. Se añadió

complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) con diclorometano (0,13 g; 0,15 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 90°C durante 10 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental, se filtró a través de Celite y se concentró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando éter de petróleo y acetato de etilo (5:5) para obtener el compuesto del título (450,0 mg; 50%) como sólido amarillo pálido; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,49 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,37 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); CL/EM (B), t_R: 3,50 min; (M+H) 301,2.

1.3 éster terc-butílico del ácido 6-amino-5-ciano-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico

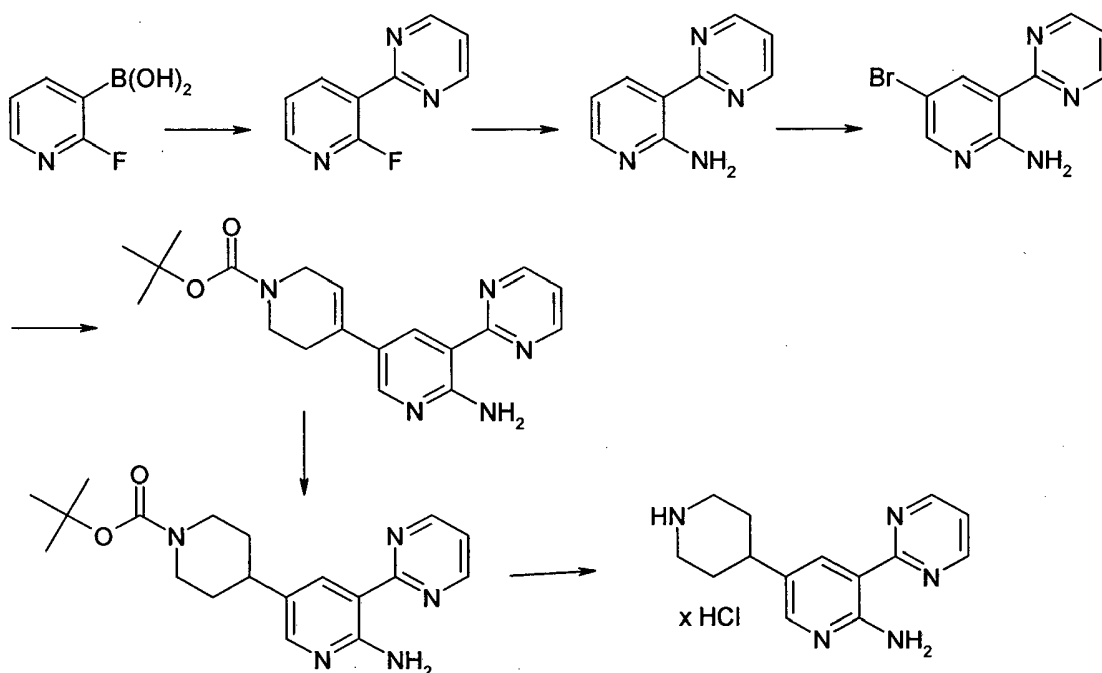
Se disolvió éster terc-butílico del ácido 6-amino-5-ciano-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (5,00 g; 16,63 mmol) en metanol (150 ml) y se hidrogenó con paladio sobre carbono (10% p/p) (1,77 g; 1,66 mmol) durante 15 h. Se concentró la mezcla de reacción y se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional; rendimiento: 4,50 g (87%) sólido amarillo pálido (pureza: 97%);

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,05-4,01 (m, 2H), 2,85-2,55 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 1H), 1,67 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,47-1,38 (m, 11H); CL/EM (B), t_R: 3,27 min; (M+H-t-Butil) 247.

1.4 Diclorhidrato de 6-amino-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-carbonitrilo

A una disolución de éster terc-butílico del ácido 6-amino-5-ciano-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (4,50 g; 14,43 mmol) en 1,4-dioxano (45 ml) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (10,82 ml; 43,30 mmol) a 0°C y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,50 g; 85%) como sólido incoloro; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22-8,95 (m, 2H), 8,15-7,98 (m, 5H), 3,38-3,29 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,80-1,58 (m, 2H); CL/EM (B), t_R: 2,13 min; (M+H) 203,2.

Síntesis de clorhidrato de 5-pirimidin-2-il-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il-amina



1.1 2-(2-Fluoro-piridin-3-il)-pirimidina

A una disolución de ácido (2-fluoro-3-piridil)borónico (6,00 g; 40,45 mmol) en 1,4-dioxano (108 ml) y agua (12 ml), se le añadieron 2-bromo-pirimidina (6,56 g; 40,45 mmol) y Na₂CO₃ (13,12 g; 121,36 mmol) y se desgasificó la disolución durante 30 min. Entonces se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) con diclorometano (1,70 g; 2,02 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 90°C durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando éter de petróleo - acetato de etilo (8:2) para obtener el compuesto del título (3,00 g; 42%) como sólido blanquecino; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,57 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H); CL/EM (B), t_R: 1,77 min; (M+H)

176.

1.2 3-Pirimidin-2-il-piridin-2-ilamina

A una disolución de 2-(2-fluoro-piridin-3-il)-pirimidina (11,0 g; 62,55 mmol) en THF (110 ml), se le añadió amoniaco (6 M en THF) (330 ml) a -20°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C durante 40 h en un autoclave. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (230-400) y éter de petróleo - acetato de etilo (2:8) como eluyente para obtener el compuesto del título (6,50 g; 60%) como sólido blanquecino; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H); CL/EM (B), t_R: 1,49 min; (M+H) 173.

10 1.3 5-Bromo-3-pirimidin-2-il-piridin-2-ilamina

A una disolución de 3-pirimidin-2-il-piridin-2-ilamina (6,30 g; 36,22 mmol) en acetonitrilo (315 ml), se le añadió NBS (7,89 g; 43,47 mmol) a 0°C a lo largo de 5 min bajo una atmósfera de nitrógeno. Se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida hasta 50 ml seguido por una filtración en caliente. Se lavó el residuo con éter de petróleo para obtener 5-bromo-3-pirimidin-2-il-piridin-2-ilamina (8,50 g; 93%) como sólido amarillo; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 4,9 Hz, 1H); CL/EM (B), t_R: 2,25 min; (M+2H) 253/255.

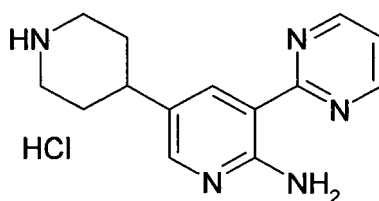
1.4 Éster terc-butílico del ácido 6-amino-5-pirimidin-2-il-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico

A una disolución de 5-bromo-3-pirimidin-2-il-piridin-2-ilamina (4,80 g; 19,03 mmol) en 1,4-dioxano (192 ml) y agua (48 ml), se le añadieron éster terc-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (6,54 g; 20,94 mmol) y Na₂CO₃ (6,18 g; 57,10 mmol) y se desgasificó la disolución durante 30 min. Entonces se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) con diclorometano (0,80 g; 0,95 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó hasta 90°C durante 10 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando éter de petróleo - acetato de etilo (5:5) para obtener el compuesto del título (6,20 g; 90%) como sólido amarillo pálido; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,94 (sa, 2H), 7,42 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,98-3,98 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,49-2,48 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); CL/EM (B), t_R: 3,52 min; (M+H) 354,2.

1.5 Éster terc-butílico del ácido 6-amino-5-pirimidin-2-il-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico

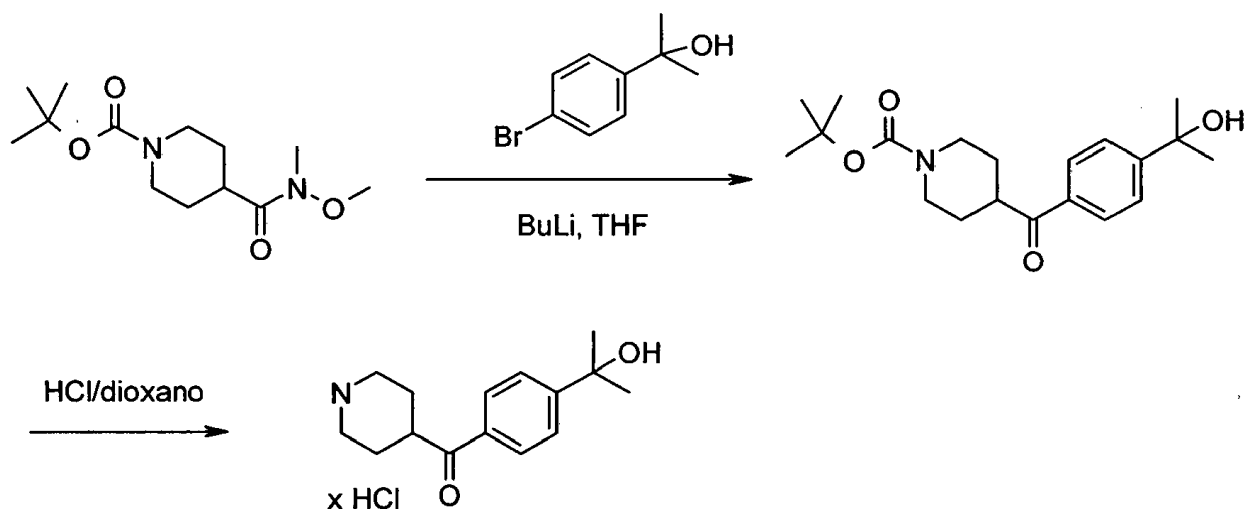
Se disolvió éster terc-butílico del ácido 6-amino-5-pirimidin-2-il-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,20 g; 3,31 mmol) en metanol (36 ml) y se hidrogenó con paladio sobre carbono (10% p/p) (0,24 g; 0,23 mmol) a temperatura ambiente durante 10 h. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad para obtener el compuesto del título (1,00 g; 77%) como sólido amarillo pálido; CL/EM (B), t_R: 3,51 min; (M+H) 356,3.

1.6 Clorhidrato de 5-pirimidin-2-il-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamina



A una disolución de éster terc-butílico del ácido 6-amino-5-pirimidin-2-il-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,00 g; 2,54 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano) (5,00 ml; 20,00 mmol) a 0 °C y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener clorhidrato de 5-pirimidin-2-il-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamina (0,80 g; 94%) como sólido amarillo; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,15-9,14 (m, 1H), 9,05-9,02 (m, 3H), 8,95-8,92 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,62 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,38-3,35 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 3H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H); CL/EM (B), t_R: 1,31 min; (M+H) 256,2.

Síntesis de clorhidrato de [4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piperidin-4-il-metanona



1.1 Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-carboxílico

5 A una disolución de 2-(4-bromo-fenil)-propan-2-ol (5,00 g; 22,78 mmol) en THF (100 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió n-butil-litio (23% en hexanos) (13,92 ml; 50,12 mmol) gota a gota a -78°C y se agitó durante 15 min a la misma temperatura. Se añadió una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico (6,96 g; 25,06 mmol) en THF (100 ml) gota a gota a -78°C y se agitó durante 2 h a -78°C . Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a -78°C y se extinguió con disolución de NH_4Cl saturada (100 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua (200 ml), disolución de salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (60-120) y éter de petróleo - acetato de etilo (1:1) como elución en gradiente para obtener el compuesto del título (2,30 g; 29%) como aceite amarillo pálido; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 8,48$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,52$ Hz, 2H), 5,18 (s, 1H), 3,96 (d, $J = 12,56$ Hz, 2H), 3,63-3,57 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 1,74 (d, $J = 11,52$ Hz, 2H), 1,43-1,38 (m, 17H); CL/EM (B), t_{R} : 4,50 min; (M+H-BOC) 248,3.

1.2 Clorhidrato de [4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piperidin-4-il-metanona

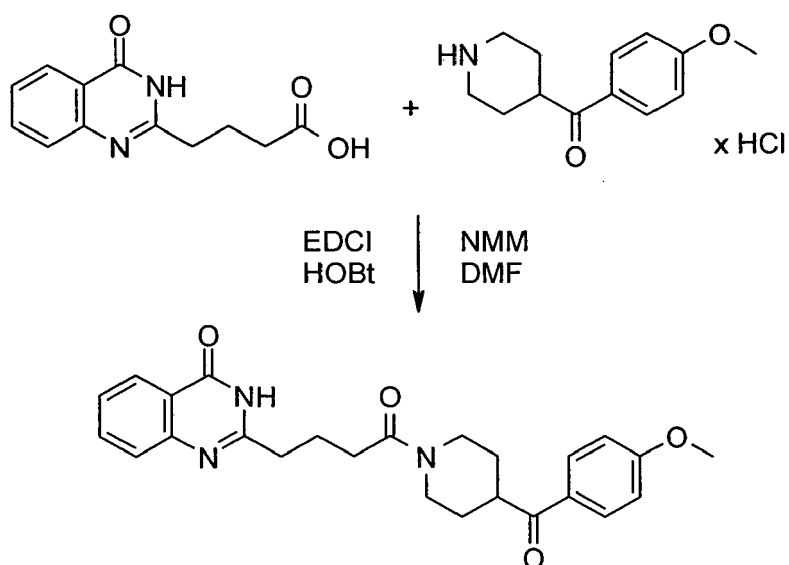
15 Se agitó una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-carboxílico (2,30 g; 6,69 mmol) en HCl/1,4-dioxano (22,28 ml; 66,85 mmol) a temperatura ambiental durante 6 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente hasta sequedad a presión reducida para obtener producto en bruto que se trituró con éter para dar el compuesto del título (1,90 g; 99%) como sólido incoloro;

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,48$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,48$ Hz, 2H), 5,21 (s, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 2H), 3,02 (q, $J = 12,32$ Hz, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,43 (s, 6H);

CL/EM (B), t_{R} : 1,95 min; (M+H) 248,3.

Ejemplo 1

Síntesis de 2-[4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona ("A1")

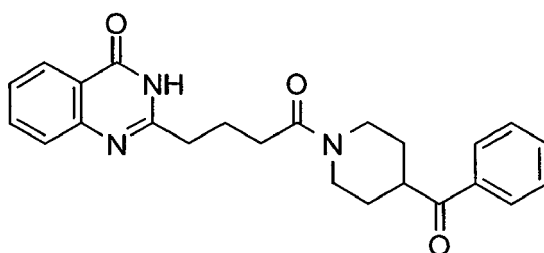


A una disolución de ácido 4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butírico (51,0 mg, 0,22 mmol), clorhidrato de (4-metoxi-fenil)-piperidin-4-il-metanona (84,4 mg, 0,33 mmol) y hidrato de benzotriazol-1-ol (50,5 mg, 0,33 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añaden clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (74,8 mg, 0,30 mmol) y 4-metilmorfolina (39,5 mg, 0,39 mmol). Se agita la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente. Se reparte la mezcla de reacción entre agua y diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora. Se somete el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano como eluyente para obtener 2-[4-[4-(4-metoxibenzoyl)-piperidin-1-il]-4-oxo-butyl]-3H-quinazolin-4-ona como sólido incoloro, amorfo; HPLC/EM 1,71 min (A), [M+H] 435;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 2H), 7,76 (ddd, *J* = 8,5, 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (dt, *J* = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 8,1, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 2H), 4,40 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (tt, *J* = 11,2, 3,6 Hz, 1H), 3,25 - 3,11 (m, 1H), 2,73 (td, *J* = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 2,65 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,42 (td, *J* = 7,3, 2,9 Hz, 2H), 1,98 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,51 (qd, *J* = 12,1, 4,0 Hz, 1H), 1,34 (qd, *J* = 12,1, 4,1 Hz, 1H).

Se preparan los siguientes compuestos de manera análoga

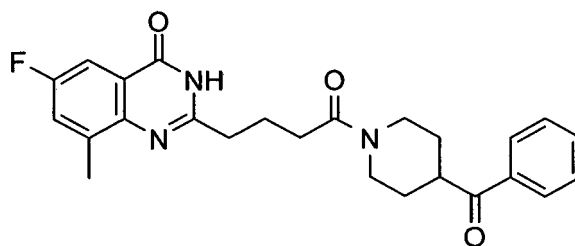
2-[4-(4-benzoyl-piperidin-1-il)-4-oxo-butyl]-3H-quinazolin-4-ona ("A2")



HPLC/EM 1,68 min (A), [M+H] 404;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,04 - 7,94 (m, 2H), 7,76 (ddd, *J* = 8,5, 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 3H), 7,45 (ddd, *J* = 8,1, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,70 (tt, *J* = 11,2, 3,6 Hz, 1H), 3,27 - 3,08 (m, 1H), 2,75 (td, *J* = 12,5, 2,8 Hz, 1H), 2,65 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,42 (td, *J* = 7,3, 3,1 Hz, 2H), 1,98 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,59 - 1,44 (m, 1H), 1,35 (qd, *J* = 12,3, 4,1 Hz, 1H);

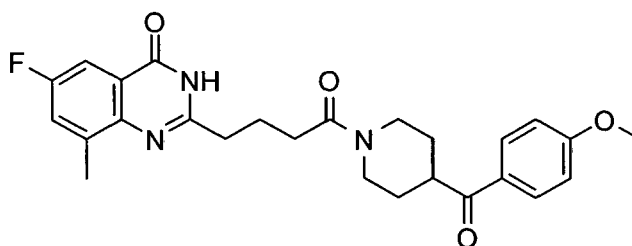
2-[4-(4-benzoyl-piperidin-1-il)-4-oxo-butyl]-6-fluoro-8-metil-3H-quinazolin-4-ona ("A3")



HPLC/EM 1,91 min (A), [M+H] 436;

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H), 8,26 - 7,84 (m, 2H), 7,76 - 7,60 (m, 1H), 7,61 - 7,47 (m, 4H), 4,39 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,70 (tt, $J = 11,2, 3,6$ Hz, 1H), 3,26 - 3,09 (m, 1H), 2,74 (ddd, $J = 12,8, 10,9, 2,8$ Hz, 1H), 2,66 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (td, $J = 7,3, 3,1$ Hz, 2H), 1,99 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,80 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,50 (qd, $J = 12,1, 3,9$ Hz, 1H), 1,34 (qd, $J = 12,3, 4,2$ Hz, 1H);

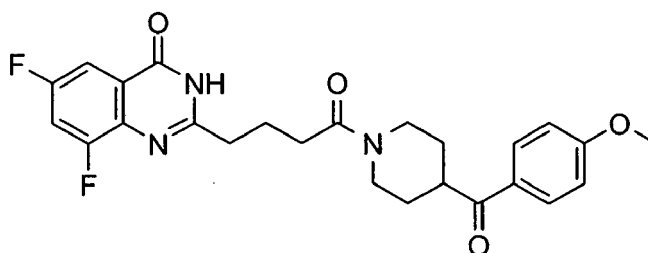
6-fluoro-2-(4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil)-8-metil-3H-quinazolin-4-ona ("A4")



HPLC/EM 1,91 min (A), [M+H] 466;

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,09 - 7,88 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,12 - 6,99 (m, 2H), 4,48 - 4,30 (m, 1H), 3,91 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,64 (tt, $J = 11,2, 3,6$ Hz, 1H), 3,17 (td, $J = 13,0, 2,7$ Hz, 1H), 2,73 (td, $J = 12,6, 2,8$ Hz, 1H), 2,66 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,45 (td, $J = 7,3, 4,2$ Hz, 2H), 1,99 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,76 (dt, $J = 13,0, 3,5$ Hz, 2H), 1,49 (qd, $J = 12,0, 4,0$ Hz, 1H), 1,41 - 1,26 (m, 1H);

6,8-difluoro-2-(4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil)-3H-quinazolin-4-ona ("A5")

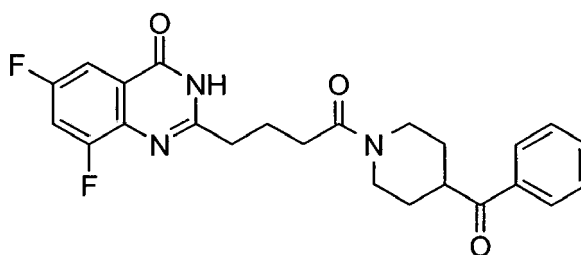


15

HPLC/EM 1,81 min (A), [M+H] 440;

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,08 - 7,93 (m, 2H), 7,76 (ddd, $J = 10,5, 9,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 2H), 7,55 (dd, $J = 8,3, 7,0$ Hz, 2H), 4,39 (dd, $J = 12,9, 3,7$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,70 (tt, $J = 11,3, 3,6$ Hz, 1H), 3,19 (td, $J = 13,5, 12,9, 2,7$ Hz, 1H), 2,74 (td, $J = 12,7, 2,7$ Hz, 1H), 2,67 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,44 (td, $J = 7,2, 1,8$ Hz, 2H), 1,97 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,80 (dd, $J = 11,6, 7,2$ Hz, 2H), 1,50 (qd, $J = 12,0, 4,0$ Hz, 1H), 1,34 (qd, $J = 12,1, 4,1$ Hz, 1H);

2-[4-(4-benzoil-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-6,8-difluoro-3H-quinazolin-4-ona ("A6")

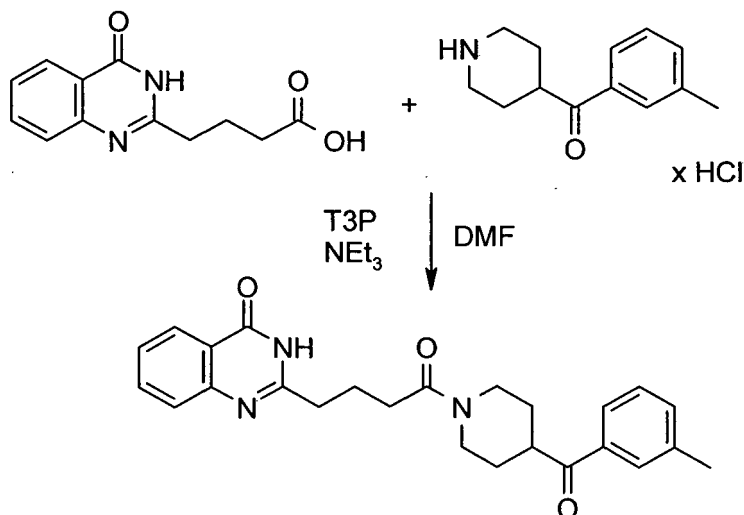


HPLC/EM 1,82 min (A), [M+H] 470;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,11 - 7,93 (m, 2H), 7,76 (ddd, *J* = 10,5, 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,61 (ddd, *J* = 8,4, 2,9, 1,4 Hz, 1H), 7,13 - 6,98 (m, 2H), 4,39 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (tt, *J* = 11,2, 3,6 Hz, 1H), 3,18 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,80 - 2,59 (m, 3H), 2,48-2,37 (m, 2H), 1,97 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (qd, *J* = 12,1, 4,0 Hz, 1H), 1,34 (tt, *J* = 12,2, 6,0 Hz, 1H).

Ejemplo 2

Síntesis de 2-{4-[4-(3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("A7")

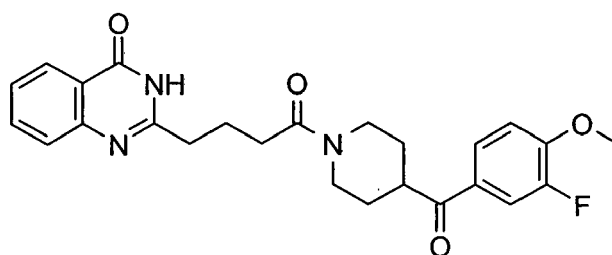


10 A una disolución de ácido 4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butírico (167 mg, 0,72 mmol) y clorhidrato de piperidin-4-il-m-tolil-metanona (173 mg, 0,72 mmol) en DMF (4 ml) se le añade trietilamina (0,31 ml, 2,2 mmol) seguido por ácido propanofónico anhídrido (T3P, 50% en acetato de etilo; 794 mg, 1,08 mmol) gota a gota a 0°C bajo nitrógeno. Se agita la mezcla de reacción durante 15 horas a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente a vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano (50 ml), se lava con disolución de bicarbonato de sodio al 10% y
15 agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora. Se somete el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano como eluyente para obtener 2-{4-[4-(3-metilbenzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona como sólido blanquecino; HPLC/EM 3,53 min (B), [M+H] 418;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 1,2, 7,9 Hz, 1H), 7,79-7,73 (m, 3H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,57-7,39 (m, 3H), 4,37 (d, *J* = Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,16 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H),
20 2,75-2,69 (m, 1H), 2,63 (t, *J* = 7,32 Hz, 2H), 2,41-2,37 (m, 5H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,33 (td, 1H).

Se preparan los siguientes compuestos de manera análoga

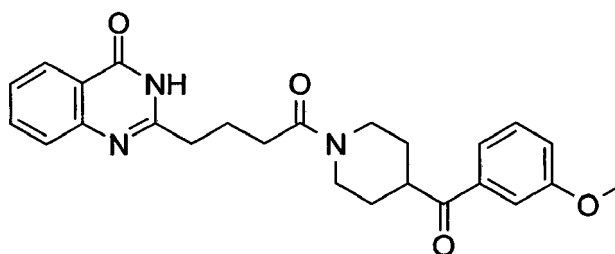
2-{4-[4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("A8")



HPLC/EM 3,40 min (B), [M+H] 452;

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 1,1, 7,9$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 1,9, 12,3$ Hz, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,29 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,93-3,90 (m, 4H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,16 (t, $J = 11,96$ Hz, 1H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,63 (t, $J = 7,32$ Hz, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 1H), 1,36-1,29 (m, 1H);

2-(4-[4-(3-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil)-3H-quinazolin-4-ona ("A9")

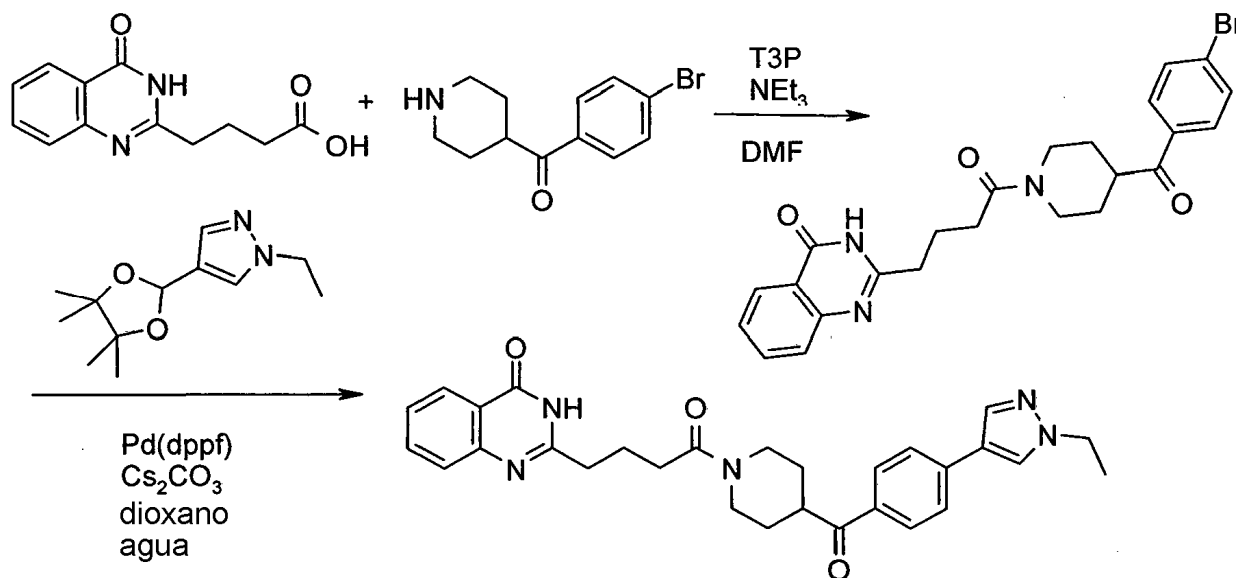


HPLC/EM 3,36 min (B), [M+H] 434;

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 3H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,17 (t, $J = 12,28$ Hz, 1H), 2,73 (t, $J = 11,60$ Hz, 1H), 2,63 (t, $J = 7,24$ Hz, 2H), 2,41-2,32 (m, 2H), 1,96 (t, $J = 7,16$ Hz, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,36-1,28 (m, 1H).

Ejemplo 3

15 Síntesis de 2-(4-(4-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-benzoyl]-piperidin-1-il)-4-oxo-butyl)-3H-quinazolin-4-ona ("A10")



A una disolución de ácido 4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butírico (671 mg, 2,89 mmol) y (4-bromo-fenil)-piperidin-4-il-metanona (852 mg, 3,18 mmol) en DMF (16 ml) se le añade trietilamina (1,23 ml, 4,34 mmol) seguido

por T3P (50% en acetato de etilo; 3,18 g, 4,34 mmol) gota a gota a 0°C bajo nitrógeno. Se agita la mezcla de reacción durante 15 horas a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente a vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano (50 ml), se lava con disolución de bicarbonato de sodio al 10% y agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora. Se somete el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano como eluyente para obtener 2-{4-[4-(4-bromo-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona como sólido amarillo pálido; HPLC/EM 3,79 min (B), [M+H] 482/484;

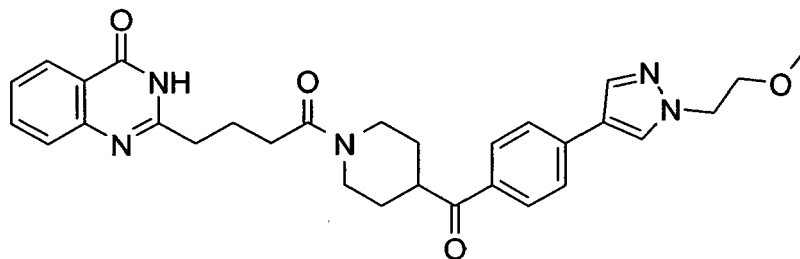
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,18 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,78-7,74 (m, 3H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 4,36 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,63 (t, J = 7,36 Hz, 2H), 2,43-2,38 (m, 2H), 1,82-1,60 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 1H), 1,33-1,29 (m, 1H).

Se purga una disolución de 2-{4-[4-(4-bromo-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona (183 mg, 0,38 mmol), 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (102 mg, 0,46 mmol) y carbonato de cesio (379 mg, 1,15 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (0,4 ml) con nitrógeno. Entonces se añade 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) (32 mg, 0,040 mmol). Se calienta la mezcla hasta 100°C bajo nitrógeno y se agita a esta temperatura durante 18 horas. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho de Celite. Se evapora el filtrado y se reparte el residuo entre agua y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora. Se somete el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol / dicloro-metano como eluyente para obtener 2-(4-{4-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-benzoil]-piperidin-1-il}-4-oxo-butil)-3H-quinazolin-4-ona como sólido blanquecino; HPLC/EM 3,36 min (B), [M+H] 498;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,17 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,00-7,97 (m, 3H), 7,78-7,71 (m, 3H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,18 (t, J = 12,12 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 12,08 Hz, 1H), 2,64 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,0 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,42-1,40 (m, 3H), 1,35-1,33 (m, 1H).

Se preparan los siguientes compuestos de manera análoga

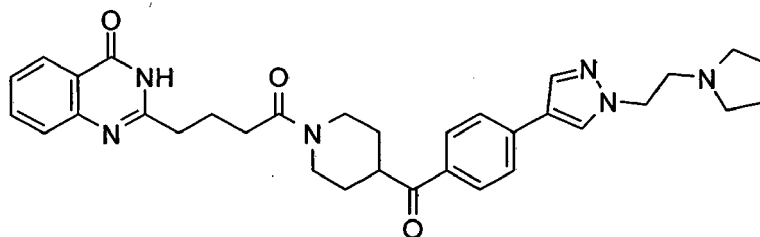
2-[4-(4-[4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzoil]-piperidin-1-il)-4-oxobutil]-3H-quinazolin-4-ona ("A11")



HPLC/EM 4,60 min (B), [M+H] 528;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 1,2, 7,9 Hz, 1H), 8,02-7,97 (m, 3H), 7,78-7,71 (m, 3H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 5,2 Hz, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,63 (t, J = 7,36 Hz, 2H), 2,41-2,39 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 1H), 1,35-1,33 (m, 1H);

2-[4-oxo-4-(4-[4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzoil]-piperidin-1-il)-butil]-3H-quinazolin-4-ona ("A12")



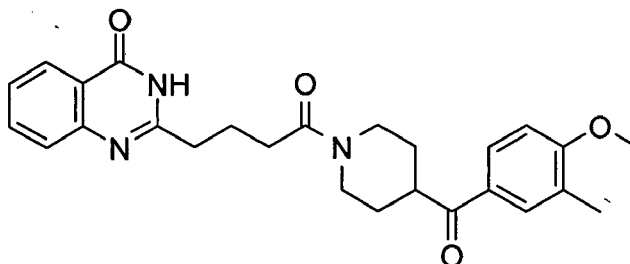
HPLC/EM 2,52 min (B), [M+H] 567;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 8,01-7,97 (m, 3H), 7,78-7,71 (m, 3H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 4,39 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,30-4,15 (m, 2H), 3,93 (d, J =

13,5 Hz, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,21-3,18 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,65-2,63 (m, 2H), 2,43-2,41 (m, 4H), 1,99-1,90 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 4H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H).

Se preparan los siguientes compuestos de manera análoga al ejemplo 1:

2-[4-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona ("A13")

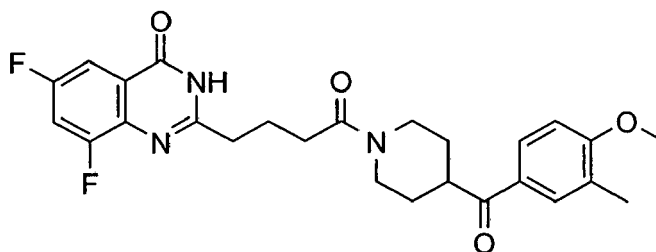


5

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (dd, $J = 1,24, 7,94$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 2,12, 8,58$ Hz, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 7,88$ Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 8,68$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 0,32$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 13,24$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,23 (t, $J = 12,36$ Hz, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,64-2,62 (m, 2H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,97 (q, $J = 7,24$ Hz, 2H), 1,74 (d, $J = 10,76$ Hz, 2H), 1,50 (t, $J = 9,68$ Hz, 1H), 1,33 (t, $J = 9,08$ Hz, 1H);

10

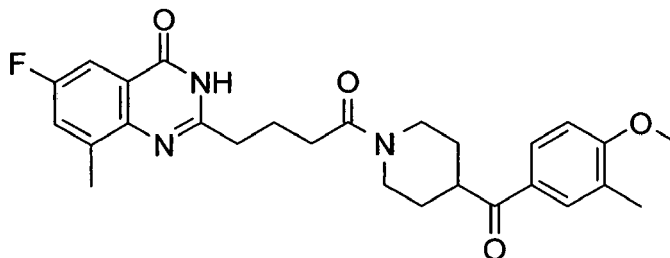
6,8-difluoro-2-[4-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona ("A14")



HPLC/EM 1,91 min (A), $[\text{M}+\text{H}]$ 484; $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,48 (s, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,78 (ddd, $J = 10,5, 9,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,62 (ddd, $J = 8,4, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,66 (tt, $J = 11,2, 3,6$ Hz, 1H), 3,19 (td, $J = 13,2, 12,8, 2,7$ Hz, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 1H), 2,68 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,44 (td, $J = 7,3, 2,3$ Hz, 2H), 1,98 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,50 (qd, $J = 12,1, 4,0$ Hz, 1H), 1,40 - 1,28 (m, 1H);

15

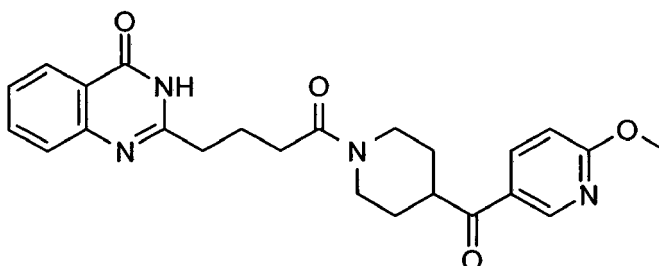
6-fluoro-2-[4-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-8-metil-3H-quinazolin-4-ona ("A15")



HPLC/EM 2,01 min (A), $[\text{M}+\text{H}]$ 480; $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,41 (dt, $J = 13,3, 3,7$ Hz, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,66 (tt, $J = 11,2, 3,6$ Hz, 1H), 3,18 (td, $J = 13,1, 2,6$ Hz, 1H), 2,74 (td, $J = 12,9, 2,7$ Hz, 1H), 2,67 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (td, $J = 7,3, 4,2$ Hz, 2H), 1,99 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,76 (dt, $J = 12,9, 3,4$ Hz, 2H), 1,50 (qd, $J = 12,1, 4,0$ Hz, 1H), 1,34 (qd, $J = 12,2, 4,1$ Hz, 1H).

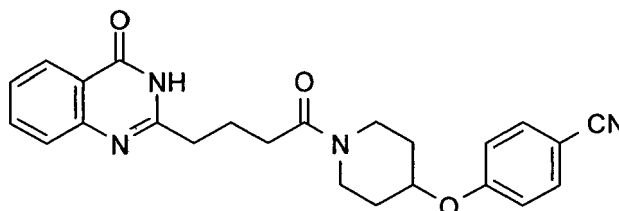
Se preparan los siguientes compuestos de manera análoga al ejemplo 2:

2-[4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona ("A16")



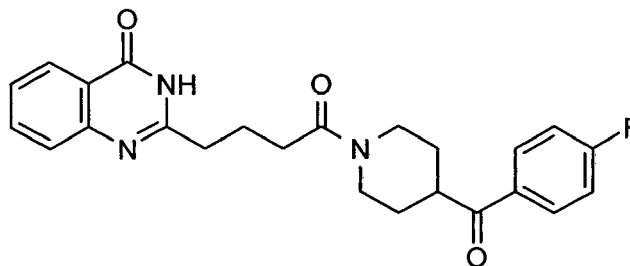
5 sólido incoloro; HPLC/EM 2,93 min (B), [M+H] 435; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,16 (t, *J* = 11,92 Hz, 1H), 2,72 (t, *J* = 10,60 Hz, 1H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,44-2,39 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 1H);

4-{1-[4-(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-iloxi}-benzonitrilo ("A17")



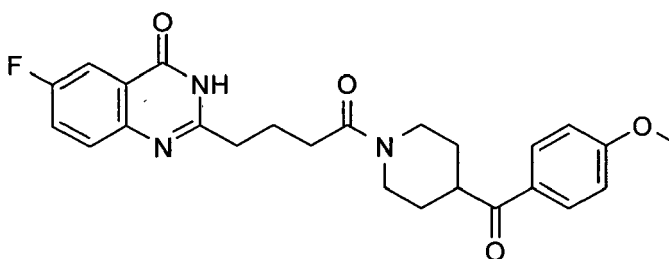
10 sólido incoloro; HPLC/EM 3,34 min (B), [M+H] 417; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,16 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,78-7,74 (m, 3H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,77-4,73 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,64 (t, *J* = 7,48 Hz, 2H), 2,42 (t, *J* = 7,52 Hz, 2H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,61-1,58 (m, 1H), 1,49-1,47 (m, 1H);

2-{4-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("A18")



15 sólido incoloro; HPLC/EM 3,40 min (B), [M+H] 422; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s, 1H), 8,11-8,05 (m, 3H), 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,40-4,37 (m, 1H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,17 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,72 (t, *J* = 11,88 Hz, 1H), 2,64 (t, *J* = 7,36 Hz, 2H), 2,42-2,39 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,37-1,33 (m, 1H);

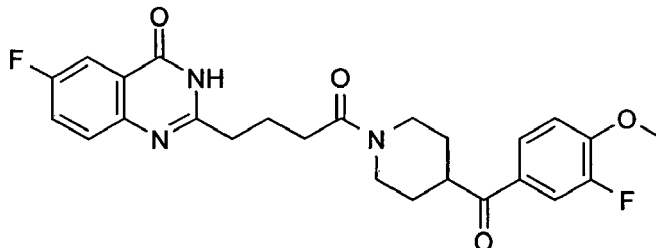
6-Fluoro-2-{4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("A19")



20 sólido incoloro; HPLC/EM 3,70 min (B), [M+H] 452; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 2H), 4,45-3,35 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,84 (s, 3H),

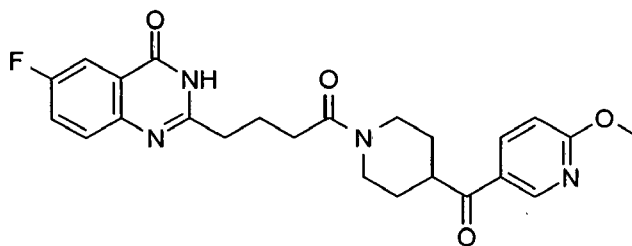
3,67-3,61 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,74-2,62 (m, 3H), 2,43-2,38 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,53-1,48 (m, 1H), 1,36-1,28 (m, 1H);

6-Fluoro-2-{4-[4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("A20")



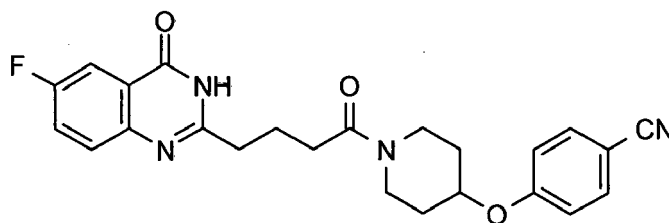
5 sólido blanquecino; HPLC/EM 3,81 min (B), [M+H] 470; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 1,9, 12,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 1,2, 8,6 Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,29 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,93-3,90 (m, 4H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 3H), 2,43-2,38 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,36-1,32 (m, 1H);

6-Fluoro-2-{4-[4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("A21")



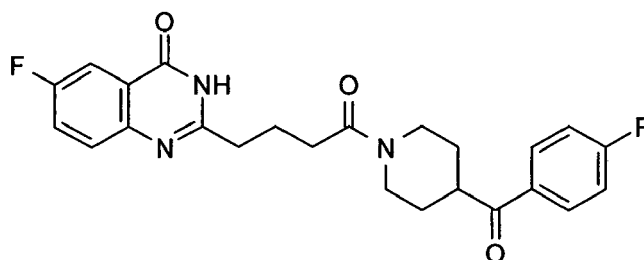
10 sólido blanquecino; HPLC/EM 3,29 min (B), [M+H] 453; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,63 (t, *J* = 7,40 Hz, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,58-1,40 (m, 1H), 1,35-1,31 (m, 1H);

15 4-{1-[4-(6-Fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-iloxi}-benzocitrilo ("A22")



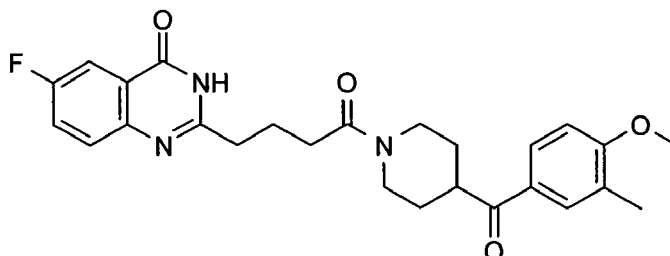
20 sólido blanquecino; HPLC/EM 3,66 min (B), [M+H] 435; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 3H), 7,66 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,78-4,74 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,33-3,32 (m, 1H), 3,19-3,06 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,60-1,58 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H);

6-Fluoro-2-{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("A23")



sólido blanquecino; HPLC/EM 3,79 min (B), [M+H] 440; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 4,38 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 3H), 2,42-2,38 (m, 2H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 1H), 1,36-1,30 (m, 1H);

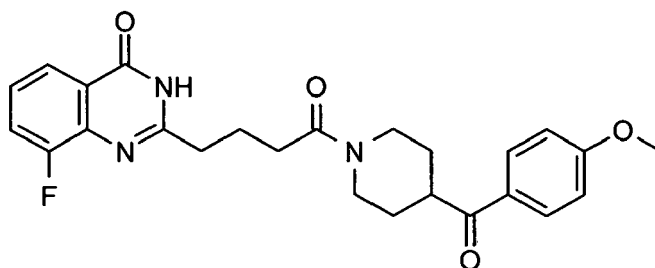
5 6-Fluoro-2-{4-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("A24")



sólido blanquecino; HPLC/EM 4,03 min (B), [M+H] 466; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 1,8, 8,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,93-3,87 (m, 4H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,75-2,72 (m, 1H), 2,65 (t, *J* = 13,56 Hz, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,70-1,68 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,36-1,27 (m, 1H);

10

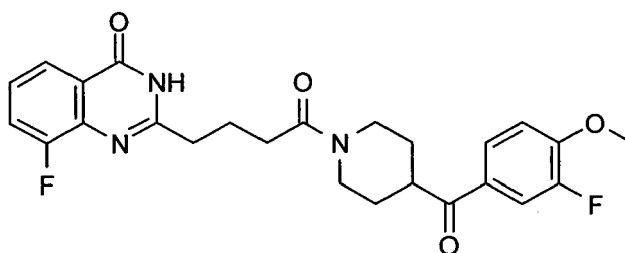
8-Fluoro-2-{4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("A25")



sólido blanquecino; HPLC/EM 3,63 min (B), [M+H] 452; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,35 (sa, 1H), 7,99- 7,97 (m, 2H), 7,88-7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 4,39-4,36 (d, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,37-1,30 (m, 1H);

15

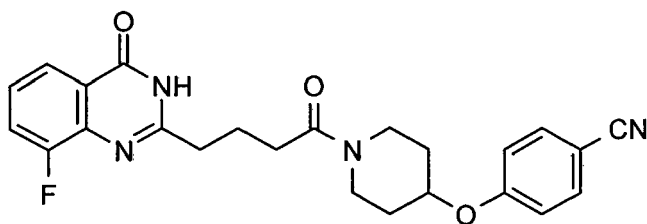
8-Fluoro-2-{4-[4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("A26")



sólido blanquecino; HPLC/EM 3,80 min (B), [M+H] 470; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,35 (sa, 1H), 7,88- 7,82 (m, 2H), 7,80-7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 4,39-4,36 (d, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,74-2,73 (m, 1H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H);

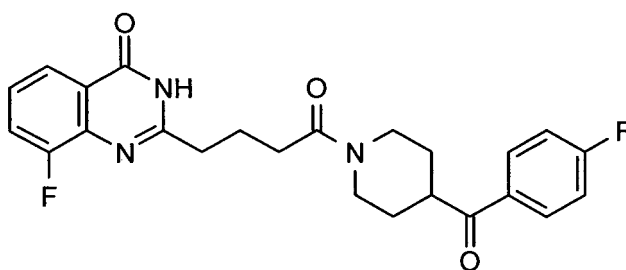
20

4-{1-[4-(8-Fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-iloxi}-benzonitrilo ("A27")



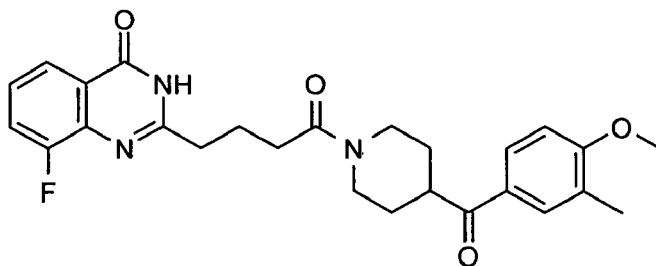
5 sólido incoloro; HPLC/EM 3,76 min (B), [M+H] 435; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,35 (sa, 1H), 7,88-7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 2H), 4,77-4,73 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,72-3,71 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,46-2,42 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 4H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,50-1,46 (m, 1H);

8-Fluoro-2-{4-[4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-4-oxo-butyl}-3H-quinazolin-4-ona ("A28")



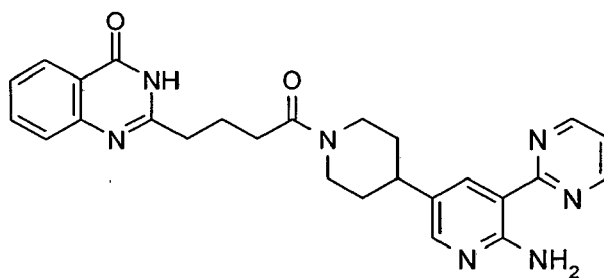
10 sólido blanquecino; HPLC/EM 3,75 min (B), [M+H] 440; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,35 (sa, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 4,39-4,36 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,78-2,64 (m, 3H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,36-1,27 (m, 1H);

8-Fluoro-2-{4-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoyl)-piperidin-1-il]-4-oxo-butyl}-3H-quinazolin-4-ona ("A29")



15 sólido incoloro; HPLC/EM 3,98 (B), [M+H] 466; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (sa, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,80-7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,05-7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,36-1,27 (m, 1H);

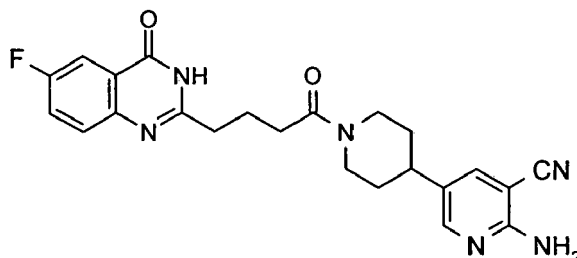
2-[4-(6-Amino-5-pirimidin-2-il-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-4-oxo-butyl]-3H-quinazolin-4-ona ("A30")



20 sólido amarillo pálido; HPLC/EM 2,32 (B), [M+H] 470; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,17 (s, 1H), 8,90 (s, 2H),

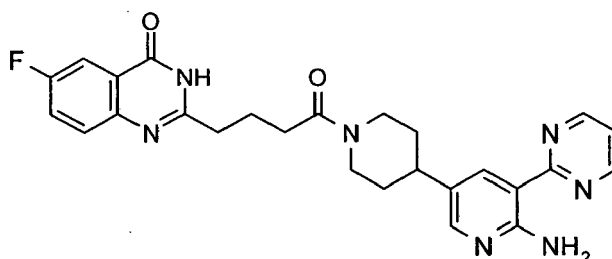
8,51 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,17-3,06 (m, 1H), 2,76-2,73 (m, 1H), 2,68-2,66 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 1H), 1,40-1,37 (m, 1H);

- 5 6-Amino-1'-[4-(6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-carbonitrilo ("A31")



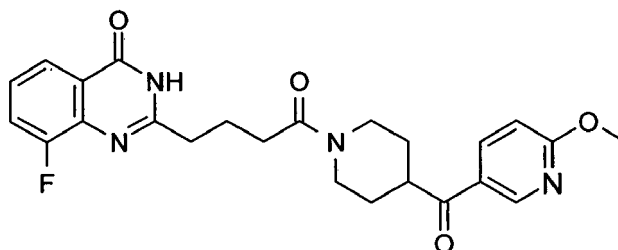
- 10 sólido blanquecino; HPLC/EM 2,39 (B), $[M+H]$ 435; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,67-7,64 (m, 2H), 6,70 (s, 2H), 4,50 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,64 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,41 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,42-1,30 (m, 1H);

- 2-[4-(6-Amino-5-pirimidin-2-il-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-4-oxo-butil]-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona ("A32")



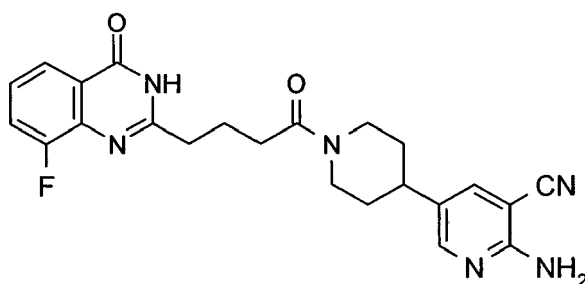
- 15 sólido amarillo pálido; HPLC/EM 2,58 (B), $[M+H]$ 488; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 2,8, 8,6$ Hz, 1H), 7,69-7,60 (m, 3H), 7,39 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,76-2,64 (m, 3H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,46-2,42 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 1H), 1,41-1,37 (m, 1H);

- 8-Fluoro-2-[4-[4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona ("A33")



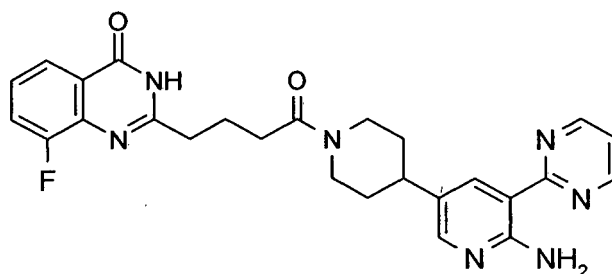
- 20 sólido incoloro; HPLC/EM 3,40 (B), $[M+H]$ 453; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (sa, 1H), 8,89 (sa, 1H), 8,22-8,20 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,88-7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 6,94-6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,39-4,35 (d, 1H), 3,96-3,89 (m, 4H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,68-2,64 (m, 3H), 2,44-2,40 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 1H);

- 25 6-Amino-1'-[4-(8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-carbonitrilo ("A34")



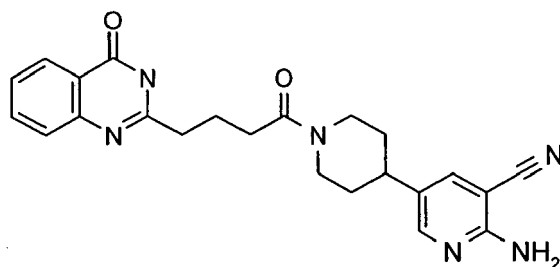
5 sólido blanquecino; HPLC/EM 2,39 (B), [M+H] 435; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,36 (sa, 1H), 8,10 (sa, 1H), 7,89-7,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75-7,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,06-3,03(m, 1H), 2,74-2,73 (m,4H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 1H), 1,35-1,33 (m, 1H).

2-[4-(6-Amino-5-pirimidin-2-il-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-4-oxo-butiril]-8-fluoro-3H-quinazolin-4-ona ("A35")



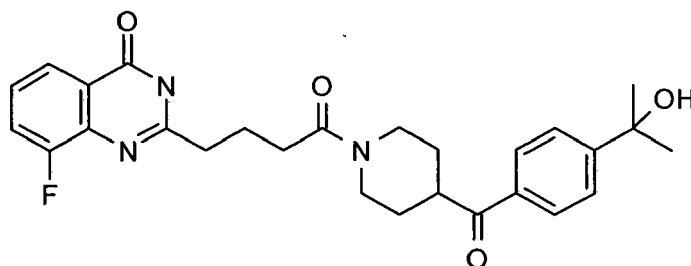
10 sólido incoloro; HPLC/EM 2,63 (B), [M+H] 488; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,36 (sa, 1H), 8,90 (sa, 2H), 8,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,04-8,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,72-2,70 (m, 4H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 1H), 1,35-1,33 (m, 1H);

6-Amino-1'-[4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-carbonitrilo ("A36")



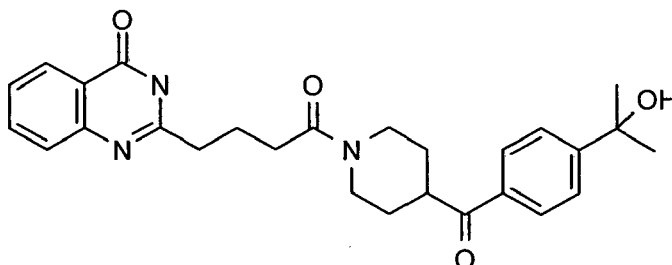
15 sólido incoloro; HPLC/EM 2,14 (B), [M+H] 417; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,52-4,48 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,03 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,67-2,63 (m, 4H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 1H), 1,39-1,36 (m, 1H);

8-Fluoro-2-(4-{4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-il}-4-oxobutil)-3H-quinazolin-4-ona ("A37")



sólido incoloro; HPLC/EM 3,32 (B), [M+H] 480; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,36 (sa, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 3H), 7,45-7,40 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 7H), 1,36-1,30 (m, 1H);

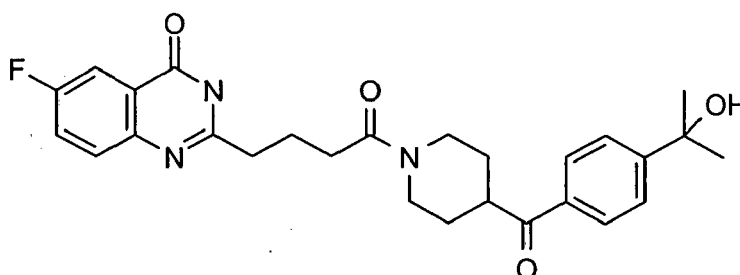
5 2-(4-{4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-il}-4-oxo-butil)-3H-quinazolin-4-ona ("A38")



sólido incoloro; HPLC/EM 2,98 (B), [M+H] 462; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 1,24, 7,88 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 3H), 7,47-7,43 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,38 (d, J = 13,00 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 171,00 Hz, 1H), 3,94-3,65 (m, 1H), 3,33-3,14 (m, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,66-2,50 (m, 2H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 1H), 1,35-1,33 (m, 6H), 1,32-1,22 (m, 1H);

10

6-Fluoro-2-(4-{4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-il}-4-oxo-butil)-3H-quinazolin-4-ona ("A39")

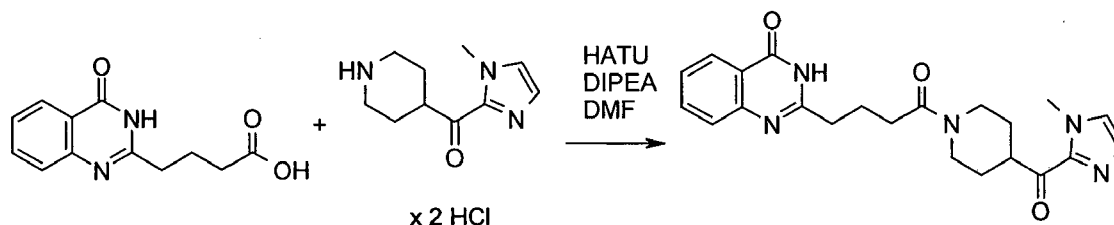


sólido amarillo; HPLC/EM 3,28 (B), [M+H] 480; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,69-7,60 (m, 4H), 5,18 (s, 1H), 4,38 (d, J = 12,88 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 13,44 Hz, 1H), 3,90-3,65 (m, 1H), 3,32-3,14 (m, 1H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,62-2,48 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,77-1,60 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 7H), 1,33-1,31 (m, 1H).

15

Ejemplo 4

Síntesis de 2-(4-{4-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("A40")



20

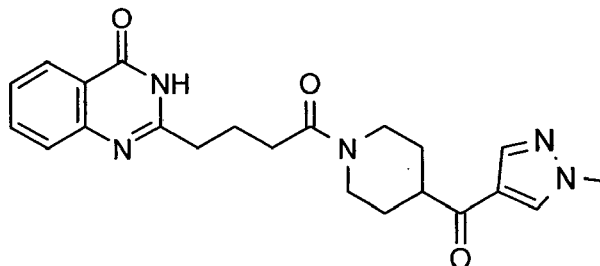
A una suspensión de ácido 4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butírico (48,8 mg, 0,21 mmol), diclorhidrato de (1-metil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-4-il-metanona (66,7 mg, 1,20 mmol) y hexafluorofosfato de [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metil]-dimetil-amonio (HATU, 119 mg, 0,31 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añade N-etildiisopropilamina (213 pi, 1,25 mmol) y se agita la disolución transparente resultante durante 4 horas a temperatura ambiente. Se somete la mezcla de reacción directamente a cromatografía en una columna de fase inversa de gel de sílice con agua/acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1% como eluyente. Se combinan las fracciones que contienen el producto. Se elimina acetonitrilo a vacío y se añade a la disolución restante disolución de NaHCO₃ saturada. Se extrae la suspensión acuosa con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora para obtener 2-(4-{4-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona como sólido amarillo pálido; HPLC/EM 1,53 (C), [M+H] 408;

30

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, T = 363K, DMSO-d_6) δ 11,85 (sa, 1H), 8,10 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (tt, $J = 11,1, 3,9$ Hz, 1H), 2,69 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,45 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,03 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,53 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H).

Se preparan los siguientes compuestos de manera análoga

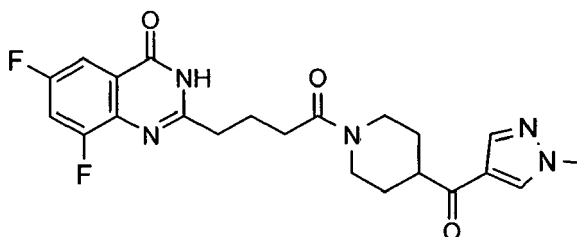
- 5 2-{4-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("A41")



HPLC/EM 1,49 (C), $[\text{M}+\text{H}]$ 408; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,07 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 4,39 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,22 (tt, $J = 11,3$ Hz, 3,7, 1H), 3,17-3,06 (m, 1H), 2,74-2,61 (m, 3H), 2,42 (td, $J = 7,2, 2,5$ Hz, 2H), 1,97 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 1,58-1,43 (m, 1H), 1,43-1,27 (m, 1H);

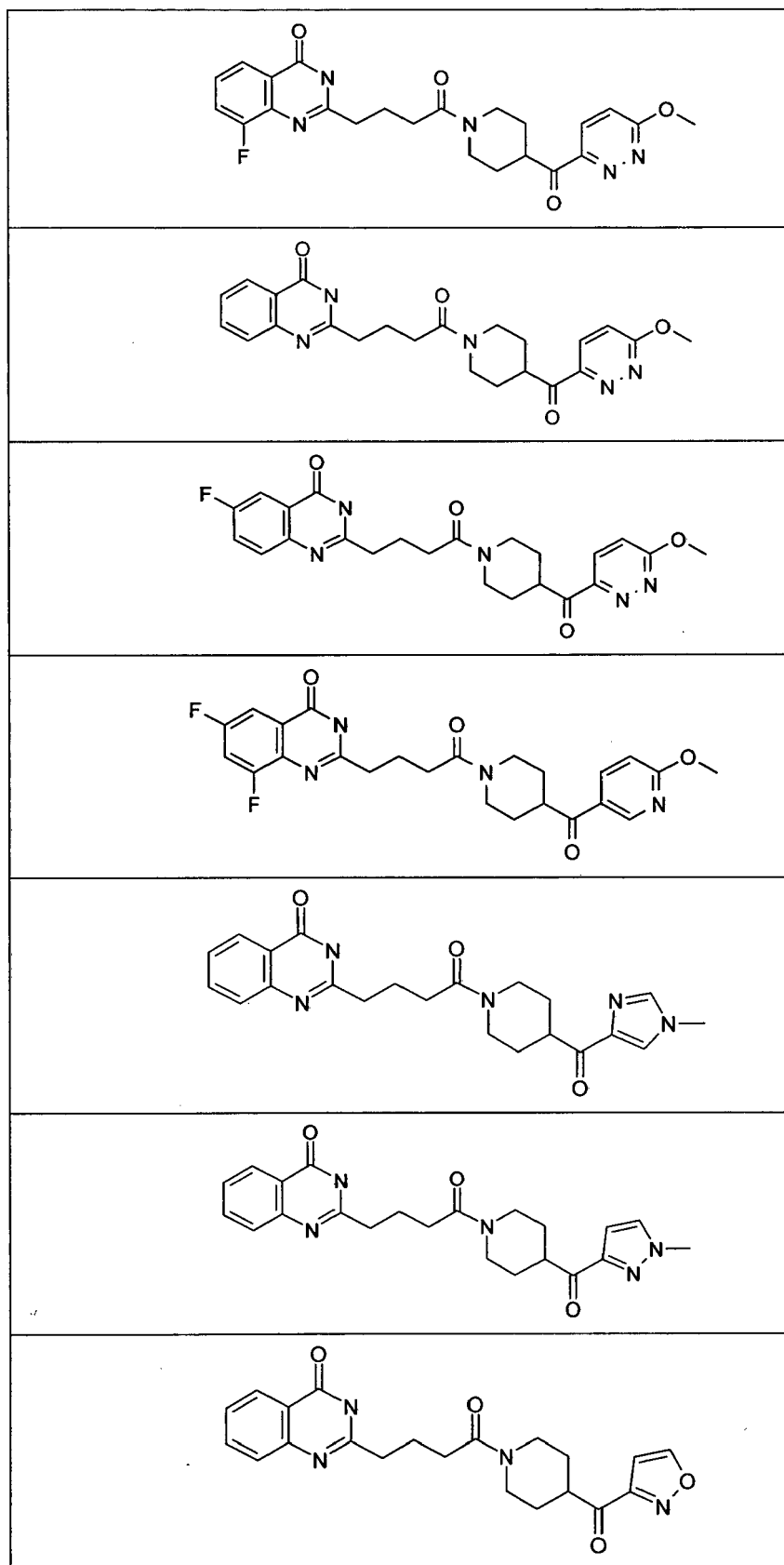
10

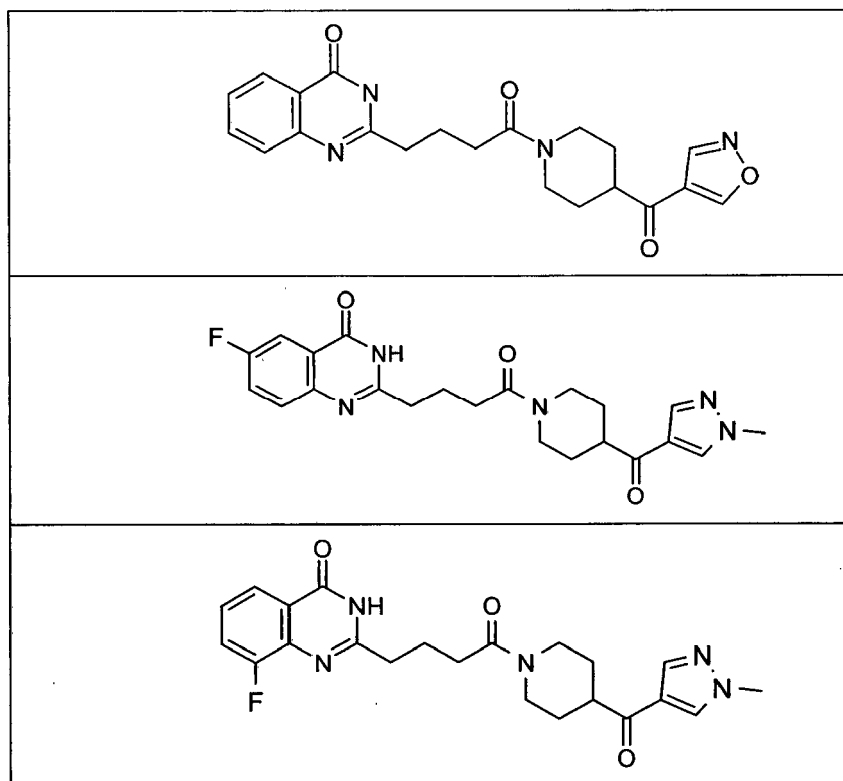
- 6,8-Difluoro-2-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("A42")



HPLC/EM 1,20 (A); $[\text{M}+\text{H}]$ 444; $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,76 (ddd, $J = 10,4, 9,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,61 (ddd, $J = 8,4, 2,9, 1,3$ Hz, 1H), 4,47 - 4,29 (m, 1H), 3,95 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,22 (tt, $J = 11,4, 3,7$ Hz, 1H), 3,12 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,67 (m, 3H), 2,43 (td, $J = 7,4, 1,9$ Hz, 2H), 1,97 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,58 - 1,42 (m, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 1H);

15





Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

- 5 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato de sodio en 3 l de agua destilada dos veces a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra de manera estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

- 10 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Disolución

- 15 Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua destilada dos veces. Se ajusta el pH a 6,8, se lleva la disolución hasta 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Esta disolución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

- 20 Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera convencional para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos y posteriormente se recubren de manera convencional

con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

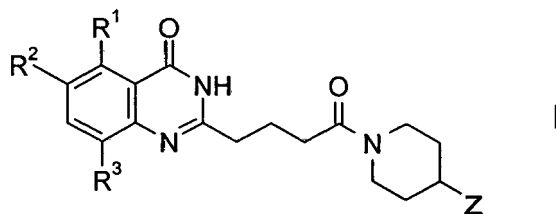
Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I de manera convencional en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

5 Ejemplo H: Ampollas

Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 l de agua destilada dos veces, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

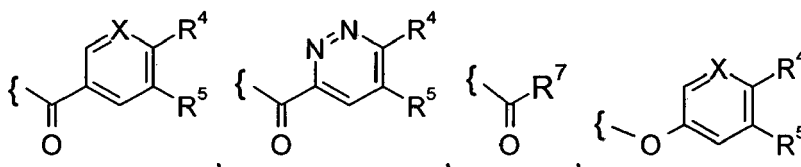
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I

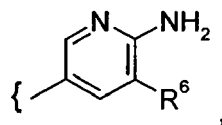


en la que

5 Z indica



o



X indica CH o N,

10 R¹, R² cada uno, independientemente entre sí, indican H, F o Cl,

R³ indica H, F, Cl, CH₃ u OCH₃,

R⁴ indica H, F, A, CN, OA o Y,

R⁵ indica H, F, A u OA,

R⁶ indica CN o 2-pirimidinilo,

15 R⁷ indica Het²,

A indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1 - 8 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ y/o CH no adyacentes pueden sustituirse por átomos de N y/u O y en el que 1-7 átomos de H pueden sustituirse por F, Cl y/u OH,

Y indica pirazolilo, que puede sustituirse por A o (CH₂)_nHet¹,

20 Het¹ indica pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse por A,

Het² indica pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furanilo o tienilo, cada uno de los cuales puede sustituirse por A,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

25 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

A indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1 - 6 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden sustituirse por átomos de O y en el que 1-7 átomos de H pueden sustituirse por F u OH,

y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

5 3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

R¹, R² cada uno, independientemente entre sí, indican H, F o Cl,

R³ indica H, F, Cl, CH₃ u OCH₃,

R⁴ indica H, F, A, CN, OA o Y,

R⁵ indica H, F, A u OA,

10 A indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1 - 6 átomos de C, en el que 1-3 átomos de H pueden sustituirse por F y/u OH,

Y indica pirazolilo, que puede sustituirse por A, metoxietilo, o (CH₂)_nHet¹,

Het¹ indica pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse por A,

15 Het² indica pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furanilo o tienilo, cada uno de los cuales puede sustituirse por A,

A indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1 - 6 átomos de C, en el que 1-3 átomos de H pueden sustituirse por F y/u OH,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

20 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

4. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

R¹ indica H,

R² indica H o F,

R³ indica H, CH₃ o F,

25 R⁴ indica H, CN, OCH₃, 1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-ilo o 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-ilo,

R⁵ indica H, CH₃, F u OCH₃,

Het² indica pirazolilo o imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse por A,

30 A indica alquilo sin ramificar o ramificado con 1 - 6 átomos de C, en el que 1-3 átomos de H pueden sustituirse por F y/u OH,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

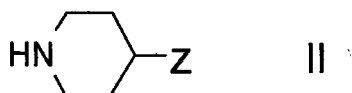
5. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

| N.º | Nombre |
|------|---|
| "A1" | 2-{4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona |
| "A2" | 2-[4-(4-benzoil-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A3" | 2-[4-(4-benzoil-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-6-fluoro-8-metil-3H-quinazolin-4-ona |

| N.º | Nombre |
|-------|--|
| "A4" | 6-fluoro-2-[4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-8-metil-3H-quinazolin-4-ona |
| "A5" | 6,8-difluoro-2-[4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A6" | 2-[4-(4-benzoil-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-6,8-difluoro-3H-quinazolin-4-ona |
| "A7" | 2-[4-[4-(3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A8" | 2-[4-[4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxobutil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A9" | 2-[4-[4-(3-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A10" | 2-(4-[4-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-benzoil]-piperidin-1-il]-4-oxo-butil)-3H-quinazolin-4-ona |
| "A11" | 2-[4-(4-[4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzoil]-piperidin-1-il)-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A12" | 2-[4-oxo-4-(4-[4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzoil]-piperidin-1-il)-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A13" | 2-[4-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A14" | 6,8-difluoro-2-[4-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A15" | 6-fluoro-2-[4-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-1-piperidil]-4-oxo-butil]-8-metil-3H-quinazolin-4-ona |
| "A16" | 2-[4-[4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A17" | 4-{1-[4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-iloxi}-benzonitrilo |
| "A18" | 2-[4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A19" | 6-Fluoro-2-[4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A20" | 6-Fluoro-2-[4-[4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A21" | 6-Fluoro-2-[4-[4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A22" | 4-{1-[4-(6-Fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-iloxi}-benzonitrilo |
| "A23" | 6-Fluoro-2-[4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A24" | 6-Fluoro-2-[4-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A25" | 8-Fluoro-2-[4-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A26" | 8-Fluoro-2-[4-[4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A27" | 4-{1-[4-(8-Fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-iloxi}-benzonitrilo |
| "A28" | 8-Fluoro-2-[4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A29" | 8-Fluoro-2-[4-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A30" | 2-[4-(6-Amino-5-pirimidin-2-il-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A31" | 6-Amino-1'-[4-(6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-carbonitrilo |
| "A32" | 2-[4-(6-Amino-5-pirimidin-2-il-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-4-oxo-butil]-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona |
| "A33" | 8-Fluoro-2-[4-[4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A34" | 6-Amino-1'-[4-(8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-carbonitrilo |
| "A35" | 2-[4-(6-Amino-5-pirimidin-2-il-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-4-oxo-butil]-8-fluoro-3H-quinazolin-4-ona |
| "A36" | 6-Amino-1'-[4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-carbonitrilo |
| "A37" | 8-Fluoro-2-[4-[4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A38" | 2-(4-[4-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-il]-4-oxo-butil)-3H-quinazolin-4-ona |
| "A39" | 6-Fluoro-2-[4-[4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoil]-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A40" | 2-[4-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A41" | 2-[4-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |
| "A42" | 6,8-Difluoro-2-[4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona |

y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

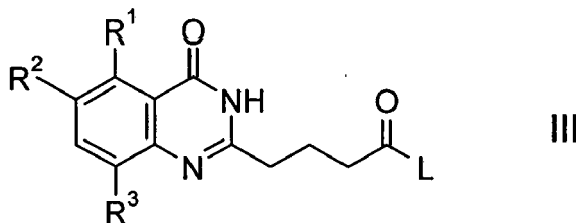
6. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1-5 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque un compuesto de fórmula II



en la que Z tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar

con un compuesto de fórmula III



5

en la que R¹, R² y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y L indica Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente de manera reactiva o libre,

y/o

una base o ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

10 7. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 8. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, para su uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

20 9. Compuestos para su uso según la reivindicación 8, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga, uterino, cérvix, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, nódulos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores transportados en la sangre.

10. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

25 11. Conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.