

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 818**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2007** **E 11174056 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017** **EP 2420498**

54 Título: **Derivados de quinazolinona 5-sustituidos como agentes anti-cancerosos**

30 Prioridad:

26.09.2006 US 847471 P

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

25.09.2017

73 Titular/es:

CELGENE CORPORATION (100.0%)
86 Morris Avenue
Summit New Jersey 07901, US

72 Inventor/es:

MULLER, GEORGE W. y
MAN, HON-WAH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 633 818 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolinona 5-sustituidos como agentes anti-cancerosos

1. Campo de la invención

5 En la presente memoria se proporcionan derivados de quinazolinona 5-sustituidos. También se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para tratar, prevenir y controlar diversos trastornos.

2. Antecedentes de la invención

2.1 Patobiología del cáncer y otras enfermedades

10 El cáncer se caracteriza principalmente por un incremento en el número de células anómalas derivadas de un tejido normal determinado, la invasión de tejidos adyacentes por estas células anómalas o la extensión linfática o transportada por la sangre de células malignas a nódulos linfáticos regionales y a zonas distales (metástasis). Datos clínicos y estudios de biología molecular indican que el cáncer es un proceso multietapa que comienza con pequeños cambios preneoplásicos, que en ciertas condiciones pueden avanzar hasta neoplasia. La lesión neoplásica puede progresar clonalmente y desarrollar una capacidad en aumento para la invasión, crecimiento, 15 metástasis y heterogeneidad, especialmente en condiciones en las que células neoplásicas escapan de la vigilancia inmunitaria del huésped. Roitt, I., Brostoff, J y Kale, D., *Immunology*, 17.1- 17.12 (3ª ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

20 En la bibliografía médica existe una gran variedad de cánceres descritos con detalle. Los ejemplos incluyen cáncer de pulmón, colon, recto, próstata, mama, cerebro e intestino. La incidencia del cáncer continúa ascendiendo con el envejecimiento general de la población, el desarrollo de nuevos cánceres y el crecimiento de poblaciones susceptibles (por ejemplo, personas infectadas con SIDA o excesivamente expuestas a la luz solar). Sin embargo, las opciones para el tratamiento del cáncer son limitadas. Por ejemplo, en el caso de cánceres de sangre (por ejemplo, mieloma múltiple), existen pocas opciones de tratamiento disponibles, especialmente cuando falla la quimioterapia convencional y el trasplante de médula ósea no es una opción. Existe por lo tanto una enorme 25 demanda de nuevos métodos y composiciones que puedan usarse para tratar a pacientes con cáncer.

Muchos tipos de cánceres están asociados con la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis. Se han dilucidado varios de los mecanismos implicados en la angiogénesis inducida por tumores. El más directo de estos mecanismos es la secreción por las células tumorales de citocinas con propiedades angiogénicas. Los ejemplos de estas citocinas incluyen factor de crecimiento fibroblástico ácido y 30 básico (a,b-FGF), angiogenina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y TNF- α . Como alternativa, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y la ruptura posterior de la matriz extracelular donde se almacenan algunas citocinas (por ejemplo, b-FGF). La angiogénesis también puede inducirse indirectamente a través del reclutamiento de células inflamatorias (particularmente macrófagos) y su posterior liberación de citocinas angiogénicas (por ejemplo, TNF- α , b-FGF).

35 Otras diversas enfermedades y trastornos también se asocian con, o se caracterizan por, una angiogénesis no deseada. Por ejemplo, la angiogénesis aumentada o mal regulada se ha relacionado con diversas enfermedades y afecciones médicas que incluyen, pero sin limitación, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares retinales, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y 40 enfermedades autoinmunes. Los ejemplos de tales enfermedades y afecciones incluyen, pero sin limitación: retinopatía diabética; retinopatía del prematuro; rechazo de injerto corneal; glaucoma neovascular; fibroplasia retrolental; artritis y vitreorrenopatía proliferativa.

45 Por consiguiente, compuestos que puedan controlar la angiogénesis o inhibir la producción de determinadas citocinas, incluyendo TNF α , pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de diversas enfermedades y afecciones.

2.2 Método para tratar el cáncer

50 La terapia actual contra el cáncer puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento por radiación para erradicar células neoplásicas en un paciente (véase, por ejemplo, Stockdale, 1998, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., Capítulo 12, Sección IV). Recientemente, la terapia contra el cáncer podría también implicar terapia biológica o inmunoterapia. Todos estos planteamientos poseen inconvenientes significativos para el paciente. La cirugía, por ejemplo, puede estar contraindicada debido a la salud de un paciente o puede ser inaceptable para el paciente. Adicionalmente, la cirugía puede no extirpar por completo el tejido neoplásico. La radioterapia solo es eficaz cuando el tejido neoplásico presenta una mayor sensibilidad a la radiación que el tejido normal. A menudo, la radioterapia también puede provocar efectos secundarios graves. La terapia hormonal se 55 proporciona raramente como un único agente. Aunque la terapia hormonal puede ser eficaz, con frecuencia se usa para prevenir o retrasar la recaída del cáncer después de que otros tratamientos hayan eliminado la mayoría de las

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

5 Con respecto a la quimioterapia, existe una diversidad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del cáncer. Una mayoría de los agentes quimioterapéuticos para el cáncer actúan inhibiendo la síntesis de ADN, bien directa o indirectamente al inhibir la biosíntesis de precursores de desoxirribonucleótidos trifosfato, para prevenir la replicación del ADN y la división celular concomitante. Gilman *et al.*, Goodman y Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, décima Ed. (McGraw Hill, NuevaYork).

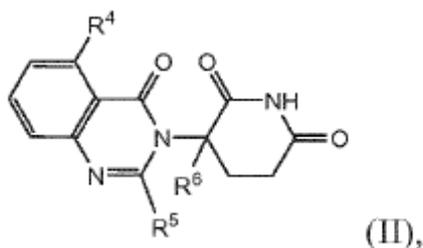
10 A pesar de la disponibilidad de diversos agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia presenta muchos inconvenientes, Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., cáp. 12, sec. 10, 1998. Casi todos los agentes terapéuticos son tóxicos y la quimioterapia produce efectos secundarios significativos y a menudo peligrosos, incluyendo náuseas intensas, depresión de la médula ósea e inmunosupresión. Adicionalmente, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, las células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares usados en el protocolo de tratamiento a menudo resultan ser resistentes a otros fármacos, incluso si esos agentes actúan mediante un mecanismo diferente a los de los fármacos usados en el tratamiento específico. Este fenómeno se denomina resistencia pleiotrópica al fármaco o a múltiples fármacos. Debido a la resistencia a fármacos, muchos cánceres resultan o se hacen refractarios a los protocolos de tratamiento quimioterapéutico convencional.

20 Otras enfermedades o afecciones asociadas con, o caracterizadas por, una angiogénesis no deseada también son difíciles de tratar. Sin embargo, se ha propuesto que algunos compuestos tales como protamina, hepaína y esteroides son útiles en el tratamiento de determinadas enfermedades específicas. Taylor *et al.*, *Nature* 297: 307(1982); Folkman *et al.*, *Science* 221: 719 (1983); y las Patentes de Estados Unidos N° 5.001.116 y 4.994.443.

25 Todavía hay una necesidad significativa de métodos seguros y eficaces para el tratamiento, prevención y control del cáncer y otras enfermedades y afecciones, incluyendo enfermedades que son refractarias a tratamientos convencionales, tales como cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia hormonal, reduciendo o evitando al mismo tiempo las toxicidades y/o los efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

3. Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (II)



30 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en un método para el tratamiento, control o prevención de un cáncer de piel, pulmón, ovario, próstata, colon, recto, cerebro, cabeza y cuello, garganta, páncreas, huesos, hígado o vejiga, en donde:

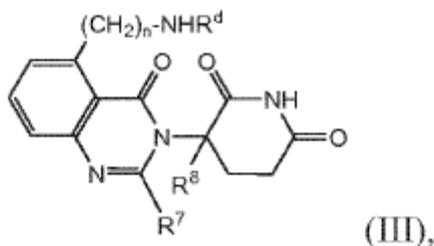
35 R^4 es: hidrógeno, halo; $-(CH_2)_nOH$; alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halo; o alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^5 es: hidrógeno; $-(CH_2)_nOH$; fenilo; $-O$ -alquilo (C_1-C_6); o alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^6 es: hidrógeno; o alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

n es 0, 1 o 2,

40 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (III):



o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en un método para el tratamiento, control o prevención de un cáncer de piel, pulmón, ovario, próstata, colon, recto, cerebro, cabeza y cuello, garganta, páncreas, huesos, hígado o vejiga, en donde:

5 R^d es:

hidrógeno;

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

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

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

10 $-C(O)-(CH_2)_n-NR^eR^f$, en donde cada uno de R^e y R^f es independientemente:

hidrógeno;

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

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

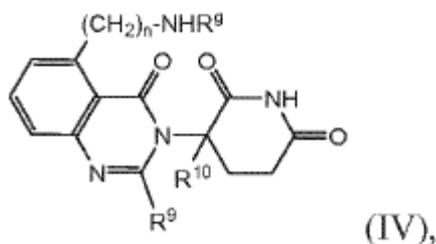
$-C(O)-(CH_2)_n-O$ -alquilo (C_1-C_6).

15 R^7 es: hidrógeno; $-(CH_2)_nOH$; fenilo; $-O$ -alquilo (C_1-C_6); o alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

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

n es 0, 1 o 2.

Además, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV):



20 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en un método para el tratamiento, control o prevención de un cáncer de piel, pulmón, ovario, próstata, colon, recto, cerebro, cabeza y cuello, garganta, páncreas, huesos, hígado o vejiga, en donde:

R^9 es:

25 $-(CH_2)_n$ -(arilo de 6 a 10 miembros);

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

$-C(O)-(CH_2)_n-NHR^h$, en donde R^h es:

30 arilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de: halo;

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

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

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

5 R⁹ es: hidrógeno; -(CH₂)_nOH; fenilo; -O-alquilo (C₁-C₆); o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

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

n es 0, 1 o 2.

En la presente memoria se proporcionan compuestos de quinazolinona 5 sustituidos y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), profármacos, clatratos, o estereoisómeros de los mismos, farmacéuticamente aceptables.

10 También se desvelan en la presente memoria métodos de tratamiento y control de diversas enfermedades o trastornos. Los métodos comprenden administrar a un paciente que necesita tal tratamiento o control, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero del mismo.

15 También se desvelan en la presente memoria métodos para prevenir diversas enfermedades y trastornos, que comprenden administrar a un paciente que necesita tal prevención, una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero del mismo.

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

4. Descripción detallada de la invención

25 En una realización, se proporcionan compuestos de quinazolinona 5 sustituidos, como se define en las reivindicaciones, y sales, solvatos, profármacos, clatratos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables para usar en métodos de tratamiento, control o prevención de cáncer de piel, pulmón, ovario, próstata, colon, recto, cerebro, cabeza y cuello, garganta, páncreas, huesos, hígado o vejiga.

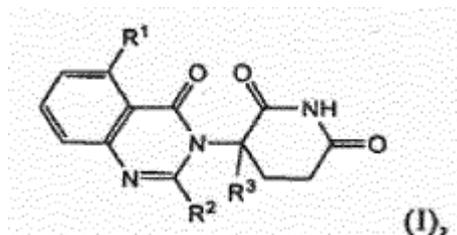
30 En la presente memoria también se desvelan métodos de tratamiento, control y prevención de diversas enfermedades y trastornos, que comprenden administrar a un paciente que necesita tal tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero del mismo. En la presente memoria se describen ejemplos de enfermedades y trastornos.

35 En otras realizaciones, un compuesto o una sal, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero del mismo, farmacéuticamente aceptable, proporcionado en la presente memoria, puede administrarse en combinación con otro fármaco ("segundo agente activo") o tratamiento. Los segundos agentes activos incluyen moléculas pequeñas y moléculas grandes (por ejemplo, proteínas y anticuerpos), ejemplos de las cuales se proporcionan en la presente memoria, así como células madre. Los métodos, o terapias, que pueden usarse en combinación con la administración de los compuestos proporcionados en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, cirugía, transfusiones de sangre, inmunoterapia, terapia biológica, radioterapia y otras terapias no basadas en fármacos usadas actualmente para tratar, prevenir o controlar diversas enfermedades descritas en la presente memoria.

40 También se desvelan composiciones farmacéuticas (por ejemplo, formas de dosificación unitaria sencilla) que pueden usarse en los métodos desvelados en la presente memoria. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto como se define en las reivindicaciones, o una sal, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un segundo agente activo.

4.1 Compuestos

En un aspecto, se proporcionan en la presente memoria compuestos de la fórmula (I)



45

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

R¹ es: hidrógeno; halo; -(CH₂)_nOH; alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo; alcoxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo; o

-(CH₂)_nNHR^a, en donde R^a es:

5 hidrógeno;

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

-(CH₂)_n-(arilo de 6 a 10 miembros);

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

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

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

-C(O)-(CH₂)_n-NR^bR^c, en donde R^b y R^c son cada uno independientemente:

15 hidrógeno;

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

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

arilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de: halo;

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

20 alcoxi (C₁-C₆), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halo;

-C(O)-(CH₂)_n-O-alquilo (C₁-C₆); o

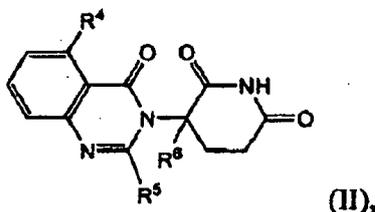
-C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(arilo de 6 a 10 miembros);

R² es: hidrógeno; -(CH₂)_nOH; fenilo -O-alquilo (C₁-C₆); o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

25 R₃ es: hidrógeno; o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

n es 0, 1 o 2.

En una realización, se proporcionan en este documento compuestos de la fórmula (II):



30 y sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en métodos para el tratamiento, control o prevención de un cáncer de piel, pulmón, ovario, próstata, colon, recto, cerebro, cabeza y cuello, garganta, páncreas, huesos, hígado o vejiga, en donde:

R⁴ es: hidrógeno, halo; -(CH₂)_nOH; alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo; o alcoxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

35 R⁵ es: hidrógeno; -(CH₂)_nOH; fenilo; -O-alquilo (C₁-C₆); o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R⁶ es: hidrógeno; o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

n es 0, 1 o 2,

En una realización, R⁴ es hidrógeno. En otra realización, R⁴ es halo. En otra realización, R⁴ es alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo. En otra realización, R⁴ es -(CH₂)_nOH o hidroxilo. En otra realización, R⁴ es alcoxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo.

- 5 En una realización, R⁵ es hidrógeno. En otra realización, R⁵ es -(CH₂)_nOH o hidroxilo. En otra realización, R⁵ es fenilo. En otra realización, R⁵ es -O-alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo. En otra realización, R⁵ es alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo.

En una realización, R⁶ es hidrógeno. En otra realización, R⁶ es alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo.

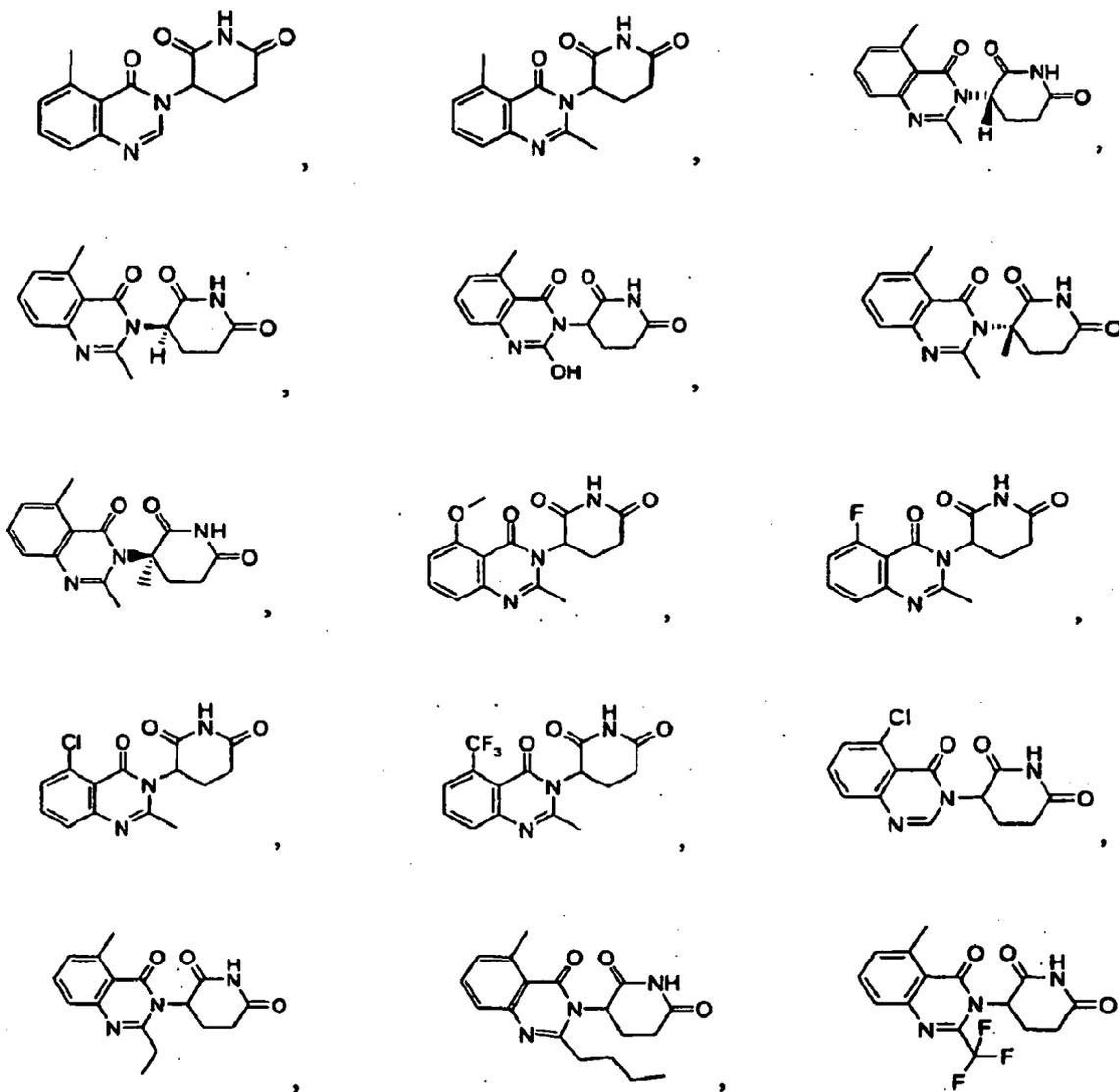
- 10 En una realización, n es 0. En otra realización, n es 1. En otra realización, n es 2.

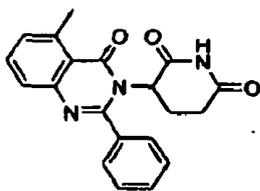
Los compuestos proporcionados en este documento incluyen cualquiera de las combinaciones de R⁴, R⁵, R⁶ y n que se han descrito anteriormente.

En una realización específica, R⁴ es metilo. En otra realización, R⁴ es metoxi. En otra realización, R⁴ es -CF₃. En otra realización, R⁴ es F o Cl.

- 15 En otra realización específica, R⁵ es Metilo. En otra realización, R⁵ es -CF₃.

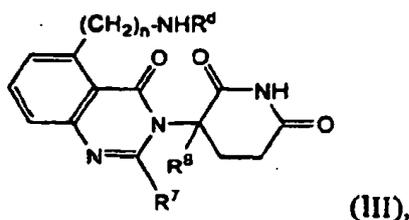
Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a:





o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, se proporcionan en este documento compuestos de la fórmula (III):



- 5 y sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en métodos para el tratamiento, control o prevención de un cáncer de piel, pulmón, ovario, próstata, colon, recto, cerebro, cabeza y cuello, garganta, páncreas, huesos, hígado o vejiga, en donde:

R^d es:

hidrógeno;

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

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

C(O)-(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₁₀);

-C(O)-(CH₂)_n-NR^eR^f, en donde cada uno de R^e y R^f es independientemente:

hidrógeno;

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

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

-C(O)-(CH₂)_n-O-alquilo (C₁-C₆).

R⁷ es: hidrógeno; -(CH₂)_nOH; fenilo; -O-alquilo (C₁-C₆); o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

- 20 R⁸ es: hidrógeno; o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

n es 0, 1 o 2.

- 25 En una realización, R^d es hidrógeno. En otra realización, R^d es alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo. En otra realización, R^d es -C(O)-alquilo (C₁-C₈). En otra realización, R^d es -C(O)-(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₁₀). En otra realización, R^d es -C(O)-(CH₂)_n-NR^eR^f, en donde R^e y R^f son como se han descrito anteriormente en este documento. En otra realización, R^d es -C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-alquilo (C₁-C₆).

En una realización, R⁷ es hidrógeno. En otra realización, R⁷ es -(CH₂)_nOH o hidroxilo. En otra realización, R⁷ es fenilo. En otra realización, R⁷ es -O-alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo. En otra realización, R⁷ es alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo.

- 30 En una realización, R⁸ es hidrógeno. En otra realización, R⁸ es alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo.

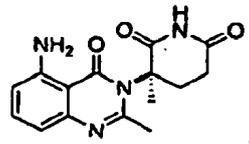
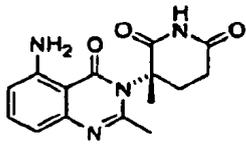
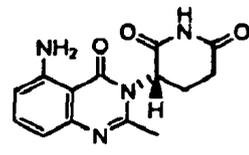
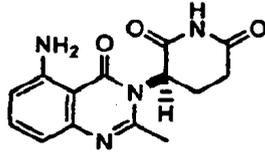
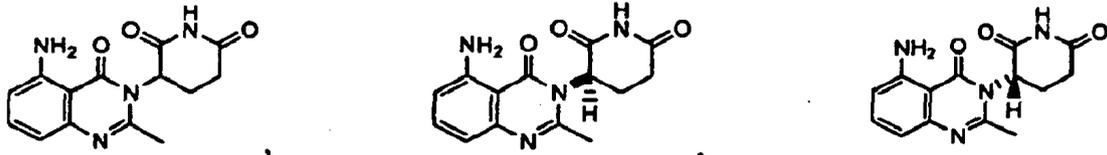
En una realización, n es 0. En otra realización, n es 1. En otra realización, n es 2.

Los compuestos proporcionados en este documento incluyen cualquiera de las combinaciones de R^d, R⁷, R⁸ y n que

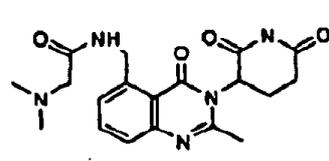
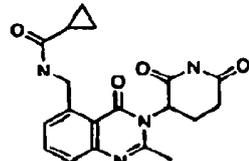
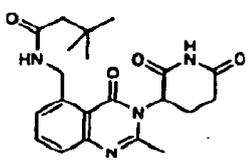
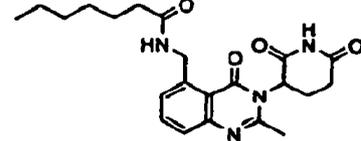
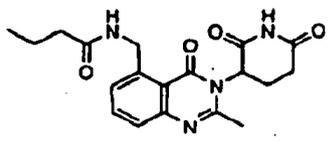
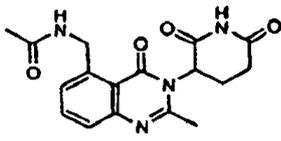
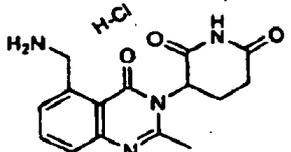
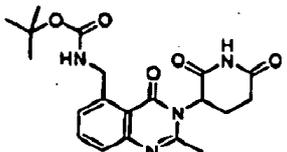
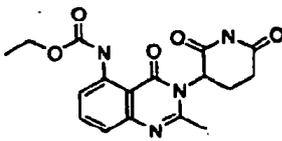
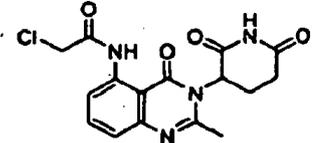
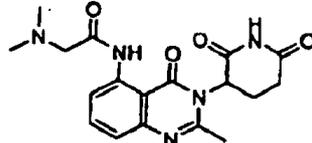
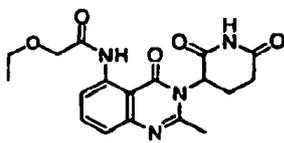
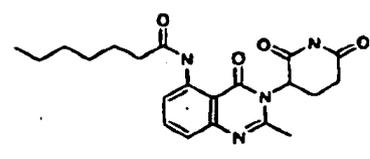
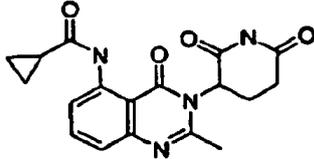
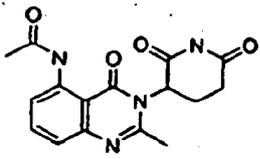
se han descrito anteriormente.

En una realización específica, R⁷ es metilo. En otra realización, R^d es -C(O)-alquilo (C₁-C₆). En otra realización, R^d es NH₂. En otra realización, R^d es -C(O)-CH₂-O-alquilo (C₁-C₆).

Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a:

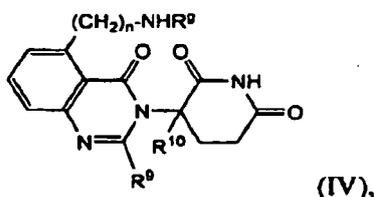


5



o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, se proporcionan en este documento compuestos de la fórmula (IV):



y sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en métodos para el tratamiento, control o prevención de un cáncer de piel, pulmón, ovario, próstata, colon, recto, cerebro, cabeza y cuello, garganta, páncreas, huesos, hígado o vejiga, en donde:

R⁹ es:

- (CH₂)_n-(arilo de 6 a 10 miembros);

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

- C(O)-(CH₂)_n-NHR^h, en donde R^h es:

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

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

R⁹ es: hidrógeno; -(CH₂)_nOH; fenilo; -O-alquilo (C₁-C₆); o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

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

n es 0, 1 o 2.

En una realización, R⁹ es -(CH₂)_n-(arilo de 6 a 10 miembros). En otra realización, R⁹ es -C(O)-(CH₂)_n-(arilo de 6 a 10 miembros) o -C(O)-(CH₂)_n-(heteroarilo de 6 a 10 miembros), en donde el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. En otra realización, R⁹ es -C(O)-(CH₂)_n-NHR^h, en donde R^h es arilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. En otra realización, R⁹ es -C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(arilo de 6 a 10 miembros).

En una realización, R⁹ es hidrógeno. En otra realización, R⁹ es -(CH₂)_nOH o hidroxilo. En otra realización, R⁹ es fenilo. En otra realización, R⁹ es -O-alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo. En otra realización, R⁹ es alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo.

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

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

Los compuestos proporcionados en este documento incluyen cualquiera de las combinaciones de R⁹, R⁹, R¹⁰ y n que se han descrito anteriormente.

En una realización específica, R⁹ es metilo. En otra realización, R⁹ es -C(O)-fenilo o -C(O)-CH₂-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con metilo, -CF₃ y/o halo. En otra realización, R⁹ es -C(O)-NH-fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con metilo, -CF₃ y/o halo.

Los compuestos específicos incluyen, pero no se limitan a:

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Las sales no tóxicas adecuadas incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como, pero sin limitación, acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, glucónico, glutámico, glucorénico, galacturónico, glicídico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico, p-toluenosulfónico y similares. En una realización, son adecuados ácidos clorhídricos, bromhídricos, fosfóricos y sulfúricos.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "solvato" significa un compuesto que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

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

Como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, las expresiones "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureida biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable", significan un carbamato, carbonato, ureida y fosfato, respectivamente, de un compuesto que bien: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir propiedades ventajosas a ese compuesto *in vivo*, tales como absorción, duración de acción o comienzo de la acción; o bien 2) es biológicamente inactivo pero *in vivo* se convierte en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero sin limitación, carbamatos que incluyen restos de alquil inferior aminas, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y poliéteraminas.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "estereoisómero" incluye todos los compuestos enantioméricamente/estereoquímicamente puros y enantioméricamente/estereoquímicamente enriquecidos proporcionados en este documento.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, la expresión "estereoméricamente puro" se refiere a una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, la expresión "estereoméricamente enriquecido" se refiere a una composición que comprende más de aproximadamente el 55 % en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente el 60 % en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente el 70 % en peso, o más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero de un compuesto.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, la expresión "enantioméricamente puro" se refiere a una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral. De forma análoga, la expresión "enantioméricamente enriquecido" se refiere a una composición estereoméricamente enriquecida de un compuesto que tiene un centro quiral.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono que se especifica en este documento. Los alquilos saturados de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos saturados ramificados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -

terc-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metil-hexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo y similares. El término "alquilo" también incluye cicloalquilo.

5 Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo" se refiere a una especie de alquilo que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, sin alternancia o resonancia de dobles enlaces entre los átomos de carbono. Puede contener de 1 a 4 anillos. Los ejemplos de cicloalquilos no sustituidos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Un cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes.

10 Como se usa en este documento, el término "arilo" se refiere a un anillo carbocíclico aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Los átomos en el anillo de un grupo arilo carbocíclico son todos átomos de carbono. Las estructuras de anillos arilo incluyen compuestos que tienen una o más estructuras de anillos, tales como compuestos mono-, bi- o tricíclicos, así como restos carbocíclicos benzocondensados, tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo y similares. Específicamente, el grupo arilo es un anillo monocíclico o un anillo bicíclico. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, antraceno, fluorenilo, indenilo, azuleno, fenantrenilo y naftilo.

15 Debe indicarse que, si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, la estructura representada debe tener más peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura, no está indicada, por ejemplo, en negrita o con líneas discontinuas, ha de interpretarse que la estructura o la parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de ella.

4.2 Métodos de tratamiento, prevención y control

20 En la presente memoria se proporcionan compuestos como se define en las reivindicaciones para uso en métodos de tratamiento, prevención y/o control de diversos tipos de cáncer como se define en las reivindicaciones, o una de sus sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), profármacos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables. Sin limitarse a ninguna teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden controlar la angiogénesis o inhibir la producción de determinadas citocinas, incluyendo, pero sin limitación, TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-18, GM-CSF y/o IL-6. Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden estimular la producción de ciertas otras citocinas, incluyendo IL-10, y también actuar como una señal coestimulante para la activación de células T, dando como resultado la producción aumentada de citocinas, tales como, pero sin limitación, IL-12 y/o IFN- γ . Además, los compuestos proporcionados en la presente memoria, pueden potenciar los efectos de células NK y la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC). Adicionalmente, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser inmunomoduladores y/o citotóxicos, y por tanto, pueden ser útiles como agentes quimioterapéuticos. Por consiguiente, sin limitarse a ninguna teoría particular, algunas o todas las características poseídas por los compuestos proporcionados en la presente memoria, pueden hacerlos útiles para el tratamiento, control y/o prevención de diversas enfermedades o trastornos.

35 Como ejemplos de enfermedades o trastornos se incluyen, pero sin limitación, cáncer, trastornos asociados con la angiogénesis, dolor incluyendo, pero sin limitación, síndrome de dolor regional complejo ("CRPS"), degeneración macular ("MD") y síndromes relacionados, enfermedades cutáneas, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con el amianto, enfermedades parasitarias, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (por ejemplo, anemia), trastornos relacionados con el TNF α y diversas otras enfermedades y trastornos.

40 Como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejoría de una enfermedad o un trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la extensión o el empeoramiento de la enfermedad o el trastorno resultantes de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con tal enfermedad o trastorno.

45 Como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a la prevención de la aparición, recaída o extensión de una enfermedad o trastorno o de uno o más de sus síntomas.

50 Como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "controlar", "controlando" y "control", se refieren a prevenir o a frenar el avance, extensión o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de sus síntomas. En algunos casos, los efectos beneficiosos que obtiene un sujeto de un agente profiláctico o terapéutico, no dan como resultado la curación de la enfermedad o el trastorno.

55 Como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad del agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de la enfermedad o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejore la terapia global, reduzca o evite síntomas o causas de enfermedad o trastorno, o potencie la eficacia

terapéutica de otro agente terapéutico.

Como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recaída. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporcione un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejore la profilaxis global o potencie la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Como ejemplos de cáncer y afecciones precancerosas se incluyen, pero sin limitación, los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 6.281.230 y 5.635.517 de Muller *et al.*, en diversas Publicaciones de Patente de Estados Unidos de Zeldis, incluyendo las publicaciones N° 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre de 2004 (Treatment of Myelodysplastic Syndrome); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero de 2004 (Treatment of Various Types of Cancer); y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo de 2004 (Treatment of Myeloproliferative Diseases). Los ejemplos también incluyen los descritos en el documento WO 2004/103274, publicado el 2 de diciembre de 2004.

Los compuestos según se definen en las reivindicaciones se usan en métodos para tratar, controlar y prevenir cánceres de piel, pulmón, ovario, próstata, colon, recto, cerebro, cabeza y cuello, garganta, páncreas, huesos, hígado o vejiga.

Los ejemplos específicos del cáncer incluyen, pero sin limitación, cánceres de piel, tales como melanoma; cánceres de nódulos linfáticos; mama; cuello uterino; útero; tracto gastrointestinal; pulmón; ovario; próstata; colon; boca; cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículo; riñón; páncreas; hueso; bazo; hígado; vejiga urinaria; laringe, vías nasales y relacionados con el SIDA. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de cánceres de la sangre y la médula ósea, tales como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblástica, mielógena, linfocítica y mielocítica. Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden usarse para el tratamiento, prevención o control de tumores primarios o metastásicos.

Otros cánceres específicos incluyen, pero sin limitación, enfermedad maligna avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tallo encefálico, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal C y D de Dukes, carcinoma colorrectal no extirpable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda cariotípica, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células C, linfoma grande difuso de células B, linfoma folicular de grado bajo, melanoma metastásico (melanoma localizado, incluyendo, pero sin limitación, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma maligno con derrame pleural, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejidos blandos, escleroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomioma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de tejidos blandos de alto riesgo extirpado, carcinoma hepatocelular no extirpable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer del tubo de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico en fase IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma tiroideo papilar, carcinoma tiroideo folicular, carcinoma tiroideo medular y leiomioma. En una realización específica, el cáncer es metastásico. En otra realización, el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o radiación.

En un aspecto, se describen en la presente memoria métodos para el tratamiento, prevención o control de diversas formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluyendo leucemias que son recurrentes, refractarias o resistentes, como se describe en la Publicación de Estados Unidos N° 2006/0030594, publicada el 9 de febrero de 2006.

El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos que forman la sangre. La leucemia incluye, pero sin limitación, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recurrente, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "recurrente" se refiere a una situación en donde los pacientes, que han tenido una remisión de la leucemia después de la terapia, tienen un retorno de células leucémicas en la médula y una disminución en las células sanguíneas normales. La expresión "refractaria o resistente" se refiere a una circunstancia en donde los pacientes, incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células leucémicas residuales en la médula.

En otra realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos según se define en las reivindicaciones para usar en métodos para el tratamiento, prevención o control de diversos tipos de linfomas, incluyendo linfoma no Hodgkin (NHL). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasmas que surgen en los sistemas linfático y retículoendotelial. "NHL" se refiere a la proliferación monoclonal maligna de células linfoides en zonas del sistema inmunitario, incluyendo nódulos linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Como

- 5 ejemplos de NHL se incluyen, pero sin limitación, linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (ILL), linfoma linfocítico difuso escasamente diferenciado (PDL), linfoma centrocítico, linfoma difuso de células pequeñas hendidas (DSCCL), linfoma folicular y cualquier tipo de linfomas de células del manto que pueda observarse al microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de la zona del manto).
- 10 Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares retinales, y rubeosis (neovascularización del ángulo). Los ejemplos específicos de las enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero sin limitación, artritis, endometriosis, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca avanzada, deterioro renal, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, agotamiento, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por amianto, un trastorno veterinario, hipercalcemia asociada a una enfermedad maligna, ictus, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria y síndrome de delección de 5q.
- 15 Los ejemplos del dolor incluyen, pero sin limitación, los descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre de 2005. Los tipos específicos de dolor incluyen, pero sin limitación, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mixto de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, cefalea y dolor postoperatorio.
- 20 Los ejemplos de dolor nociceptivo incluyen, pero sin limitación, dolor asociado con quemaduras químicas o térmicas, cortes en la piel, contusiones en la piel, osteoartritis, artritis reumatoide, tendinitis y dolor miofascial.
- 25 Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero sin limitación, CRPS de tipo I y de tipo II, distrofia simpática-refleja (SRD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor simpáticamente mantenido, causalgia, atrofia ósea de Sudeck, algoneurodistrofia, síndrome hombro-mano, distrofia postraumática, neuralgia trigeminal, neuralgia postherpética, dolor relacionado con el cáncer, dolor del miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por lesión en la médula espinal, dolor central post-ictus, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor post-ictus, neuropatía luética y otras afecciones neuropáticas dolorosas tales como las inducidas por fármacos tales como vincristina y velcade.
- 30 Como se usa en la presente memoria, las expresiones "síndrome de dolor regional complejo", "CRPS" y "CRPS y síndromes relacionados" significan un trastorno crónico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor, y sea espontáneo o provocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que normalmente no es doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que normalmente solo es medianamente doloroso); dolor que es desproporcionado al episodio incitador (por ejemplo, años de dolor intenso después de una torcedura de tobillo); dolor regional no limitado a una distribución simple de nervios periféricos; desregulación autonómica (por ejemplo, edema, alteración en el flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociada con cambios tróficos de la piel (anomalías en el crecimiento del cabello y uñas y ulceración cutánea).
- 35 Los ejemplos de MD y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, los descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2004/0091455, publicada el 13 de mayo de 2004. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, MD atrófica (seca), MD exudativa (húmeda), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización coroidal (CNVM), desprendimiento del epitelio pigmentario retinal (PED) y atrofia del epitelio pigmentario retinal (RPE).
- 40 Los ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero sin limitación, las descritas en la Publicación de Estados Unidos N° 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos en la piel caracterizados por un sobrecrecimiento de la epidermis, acné y arrugas.
- 45 Como se usa en la presente memoria, la expresión "queratosis" se refiere a cualquier lesión de la epidermis marcada por la presencia de sobrecrecimientos circunscritos de la capa córnea, incluyendo, pero sin limitación, queratosis actínica, queratosis seborreica, queroacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratoderma palmoplantar (PPK, queratosis palmar y plantar), queratosis pilar y queratosis en estuco. La expresión "queratosis actínica" se refiere también a queratosis senil, queratosis senilis, verrugas seniles, verruga plana senil, queratosis solar, queratoderma o queratoma. La expresión "queratosis seborreica" también se refiere a la verruga seborreica, verruga senil o papiloma de células basales. La queratosis se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: aspecto áspero, escamoso, pápulas eritematosas, placas, espículas o nódulos sobre superficies expuestas (por ejemplo, cara, manos, orejas, cuello, piernas y tórax), excrecencias de queratina denominadas cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, lentigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión anómala célula-célula, infiltrados inflamatorios densos y pequeño predominio de carcinomas de células escamosas.
- 50
- 55

- Los ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por sobrecrecimientos de la epidermis incluyen, pero sin limitación, cualquiera de las afecciones, enfermedades o trastornos marcados por la presencia de sobrecrecimiento de la epidermis, incluyendo, pero sin limitación, infecciones asociadas con papilomavirus, queratosis arsenicales, signo de Leser-Trélat, disqueratoma verrugoso (WD), tricostasis espinulosa (TS),
- 5 eritroqueratodermia variable (EKV), ictiosis fetal (ictiosis en arlequín), almohadilla de los nudillos, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, soriasis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis reticulada y confluyente (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa negra (DPN), síndrome de nevus epidérmico (ENS), ictiosis vulgar; molusco contagioso, prurigo nodular y acantosis nigricans (AN).
- 10 Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero sin limitación, los descritos en la Publicación de Estados Unidos N° 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Los ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitación: hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión de la arteria pulmonar (PAH); hipertensión pulmonar
- 15 idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar funcional clases I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o secundaria a, disfunción ventricular izquierda, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección por virus VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas,
- 20 hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración alterada por el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolocapilar, enfermedad de células falciformes, otros trastornos de la coagulación, tromboembolismo crónico, enfermedad del tejido conectivo, lupus, incluyendo lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.
- 25 Los ejemplos de trastornos relacionados con el amianto incluyen, pero sin limitación, los descritos en la Publicación de Estados Unidos N° 2005/0100529 publicada el 12 de mayo de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, mesotelioma, asbestosis, derrame pleural maligno, derrame exudativo benigno, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redonda, masas fibróticas y cáncer de pulmón.
- Los ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero sin limitación, las descritas en la Publicación de Estados
- 30 Unidos N° 2006/0154880, publicada el 13 de julio de 2006. Las enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos producidos por parásitos intracelulares humanos tales como, pero sin limitación, *P. falcifarum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopicum*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braxiliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansoni*, *S. haematobium*, *Trypanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.* y *O. volvulus*. También están incluidas otras enfermedades y
- 35 trastornos provocados por parásitos intracelulares no humanos tales como, pero sin limitación, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria ssp.*, *Hammondia ssp.* y *Theileria ssp.* Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, anquilostomiasis, estrombiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocerciasis, filariasis, esquistosomiasis y dermatitis provocadas por esquistosomas de animales.
- 40 Los ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero sin limitación, los descritos en la solicitud de Estados Unidos n° 11/289.723, presentada el 30 de noviembre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, déficit de adenosina desaminasa, déficit de anticuerpos con Ig normales o elevadas, ataxia-telangiectasia, síndrome de linfocitos desnudos, inmunodeficiencia variable común, déficit de Ig con hiper-IgM, deleciones de la
- 45 cadena pesada de Ig, déficit de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgenesia reticular, síndrome de Nezelof, déficit selectivo de la subclase IgG, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X.
- Los ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero sin limitación; los descritos en la publicación de Estados Unidos
- 50 N° 2005/0143344, publicada el 30 de junio de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, otros trastornos neuroinmunológicos tales como el síndrome de Tourette, delirios o perturbaciones en la consciencia que se producen durante un corto periodo de tiempo y trastorno amnésico o deterioros discretos de la memoria que se producen en ausencia de otros deterioros del sistema nervioso central.
- Los ejemplos de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, los descritos en la
- 55 publicación de Estados Unidos N° 2006/0122228, publicada el 8 de junio de 2006. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, lesión/daño del SNC y los síndromes relacionados, incluyen, pero sin limitación, lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión cerebral traumática, lesión cerebral focal, lesión axonal difusa, lesión de cabeza, concusión, síndrome post-concusión, contusión y laceración cerebral, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia postraumática, estado vegetativo crónico, SCI completa, SCI incompleta, SCI
- 60 aguda, SCI subaguda, SCI crónica, síndrome medular central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome medular anterior, síndrome del cono medular, síndrome del cauda equina, choque neurogénico, choque espinal, nivel

alterado de consciencia, cefalea, náuseas, vómitos, pérdida de memoria, vértigos, diplopía, visión borrosa, inestabilidad emocional, alteraciones del sueño, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, alteración del comportamiento, déficit cognitivo y ataques.

5 Otras enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitación, enfermedades virales, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, VIH, hepatitis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades de reabsorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, septicemia, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome septicémico, lesión por reperfusión post-isquémica, meningitis, soriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad del injerto contra el huésped, rechazo de injertos, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, daño por radiación, cáncer, asma o lesión alveolar hiperóxica.

15 Los ejemplos de aterosclerosis y afecciones relacionadas incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de Estados Unidos N° 2002/0054899, publicada el 9 de mayo de 2002. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, todas las formas de afecciones que implican aterosclerosis, incluyendo reestenosis después de una intervención vascular tal como angioplastia, implante endoprotésico, aterectomía e injerto. En la presente memoria se desvelan todas las formas de intervención vascular, incluyendo enfermedades de sistema cardiovascular y renal, tales como, pero sin limitación, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (PCI), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), angioplastia transluminal percutánea de la carótida (PTA), injerto de derivación coronaria, angioplastia con implantación de endoprótesis, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias ilíaca, femoral o poplítea e intervención quirúrgica usando injertos artificiales impregnados. El siguiente cuadro desvela un listado de las principales arterias sistémicas que pueden necesitar tratamiento, todas las cuales se desvelan en la presente memoria:

Arteria	Área Corporal Alimentada
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Brazo
Braquiocefálica	Cabeza, cuello y brazo
Celíaca	Se divide en arterias gástrica izquierda, esplénica y hepática
Carótida común	Cuello
Ilíaca común	Se divide en arterias ilíacas externa e interna
Coronaria	Corazón
Femoral profunda	Muslo
Digital	Dedos
Dorsal del pie	Pie
Carótida externa	Cuello y regiones externas de la cabeza
Ilíaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástrica	Estómago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colon descendente recto y pared pélvica
Carótida interna	Cuello y regiones internas de la cabeza
Ilíaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos y músculos de las nalgas, útero y vagina
Gástrica izquierda	Esófago y estómago
Sacra media	Sacro
Ovárica	Ovarios

Arteria	Área Corporal Alimentada
Arco palmar	Mano
Peroneal	Pantorrilla
Poplítea	Rodilla
Tibial posterior	Pantorrilla
Pulmonar	Pulmones
Radial	Antebrazo
Renal	Riñón
Esplénica	Estómago, páncreas y bazo
Subclavia	Hombro
Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colon ascendente y transversal
Testicular	Testículos
Ulnar	Antebrazo

5 Los ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de Estados Unidos N° 2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de la pierna inquieta, terrores nocturnos, paseos nocturnos, comidas nocturnas y sueño disfuncional asociado con afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas. Las afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas incluyen, pero sin limitación, síndrome de dolor regional complejo, lumbago crónico, dolor músculo esquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor de vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabética, post-herpética, traumática o inflamatoria) y trastornos neurodegenerativos, tales como, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, bradiquinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; andar parkinsoniano; acinesia; depresión; memoria a largo plazo deteriorada, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos de la sinucleína; atrofas sistémicas múltiples; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebral; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de las neuronas motrices con rasgos parkinsonianos; demencia de los cuerpos de Lewy; trastornos patológicos por Tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal, demencia frontotemporal; trastornos patológicos por amiloide; deterioro cognitivo leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelar SCA-3; parkinsonismo distónico ligado al cromosoma X; enfermedad priónica; trastornos hipercinéticos; corea; balismo; temblor distónico; esclerosis lateral amiotrófica (ALS); traumatismo del SNC y mioclonos.

15 Los ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de Estados Unidos N° 2005/0143420A1 publicada el 30 de junio de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, hemoglobinopatía, anemia de células falciformes y cualquier otro trastorno relacionado con la diferenciación de células CD34+.

25 Los ejemplos de trastornos relacionados con TNF α incluyen, pero sin limitación, los descritos en el documento WO 98/03502 y el documento WO 98/54170. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación: endotoxemia o síndrome de choque tóxico; caquexia, síndrome de dificultad respiratoria en adulto; enfermedades con reabsorción ósea tales como artritis; hipercalcemia; reacción del injerto contra el huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento de tumores; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por reperfusión; infarto de miocardio; ictus; choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por VIH y SIDA; otros trastornos tales como artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis, artritis soriásica y otras afecciones artríticas, choque séptico, septicemia, choque endotóxico, enfermedad del injerto contra el huésped, agotamiento, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, VIH, SIDA e infecciones oportunistas en el SIDA; trastornos tales como choque séptico, septicemia, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome septicémico, lesión por reperfusión post-isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, soriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de trasplantes, afecciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmune, daño por radiación y lesión alveolar hiperóxica; infecciones virales, tales como las provocadas por el herpesvirus; conjuntivitis viral o dermatitis atópica.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser útiles en diversas aplicaciones inmunológicas,

en particular, como adyuvantes de vacunas, particularmente adyuvantes de vacunas anticancerosas, como se describe en la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/712.823, presentada el 1 de septiembre de 2005. También, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden usar en combinación con vacunas para tratar o prevenir el cáncer o enfermedades infecciosas y otros diversos usos de compuestos inmunomoduladores tales como la reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.

Las dosis de un compuesto, o una sal, solvato, clatrato, estereoisómero o profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable, proporcionado en la presente memoria, pueden variar dependiendo de factores tales como: la indicación específica que ha de tratarse, prevenirse o controlarse; la edad y el estado del paciente y la cantidad usada del segundo agente activo, si existe. Generalmente, un compuesto o una sal, solvato, clatrato, estereoisómero o profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable, proporcionado en la presente memoria, puede usarse en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg al día y puede ajustarse de manera convencional (por ejemplo, la misma cantidad administrada cada día del periodo de tratamiento, prevención o control), en ciclos (por ejemplo, una semana si, una semana no) o en una cantidad que aumente o disminuya durante el transcurso del tratamiento, prevención o control. En otras realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg.

4.3 Segundos agentes activos

En los métodos y composiciones desvelados en la presente memoria, un compuesto o una sal, solvato, profármaco, clatrato, estereoisómero del mismo, farmacéuticamente aceptable, proporcionado la presente memoria puede combinarse con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos"). En el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos y afecciones y síntomas relacionados con tales enfermedades o trastornos se cree que ciertas combinaciones pueden funcionar sinérgicamente. Un compuesto proporcionado en la presente memoria o una sal, solvato, clatrato, estereoisómero o profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptable, también puede funcionar para aliviar efectos adversos asociados con algunos segundos agentes activos y viceversa.

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

Los ejemplos de agentes activos de molécula grande incluyen, pero sin limitación, factores de crecimiento hematopoyéticos, citocinas y anticuerpos monoclonales y policlonales. Son ejemplos específicos de agentes activos los anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tales como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de histona desacetilasa (tales como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de proteína 90 de choque térmico (tales como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores de quinasas receptoras del factor de crecimiento 1 similar a insulina; inhibidores de quinasas receptoras del factor de crecimiento endotelial vascular (tales como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico; inhibidores de EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos para HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos para VEGFR (tales como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores de VEGFR (tales como, por ejemplo, inhibidores de quinasa específicos de flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (tales como, por ejemplo, wortmannina); inhibidores de C-Met (tales como, por ejemplo, PHA- 665752); anticuerpos monoclonales (tales como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF- α . Los ejemplos de agentes activos de molécula pequeña, incluyen, pero sin limitación, agentes anticancerosos y antibióticos (por ejemplo, claritromicina).

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

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o control del cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero sin limitación: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukin; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramycin asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona; duazomicina; edatexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de

5 fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatin; irinotecan; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; clorhidrato de maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; metureda; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisuran; paclitaxel; pegaspargaso; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfarnida; pipobroman; piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; pormifer sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico, esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatin; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur, talisomicina; tecogalan sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; triciribin fosfato; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; uramustina; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; vinorelbina tartrato; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatin; zinostatina y clorhidrato de zorubicina.

20 Otros segundos agentes incluyen, pero sin limitación: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acifulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogénica antidorsalizante; antiandrógeno; carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-
25 CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; agonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropin B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatarn cipetnicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; desixifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxiluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; flasterida; flavopiridol; flezelaestina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor 1 de crecimiento similar a insulina; agonistas de interferones, interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; cahalalida F; triacetato lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolestatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; alfa interferón de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecan; texafirin lutetio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de la matriz; menogaril; merbarona; meterelin; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; saporina-factor del crecimiento del fibroblasto mitotoxina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+pared celular de miobacterias sk; mopidamol; agente anticáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular de Mycobacteria; miriaporona; N-acetil-dinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatin; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nítrógeno; nitrulina; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreotida; ocicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; oracin; inductor oral de citosina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatin; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel, derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidrónico; panaxitrol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargaso; peldesina; polisulfato sódico de pentosan; pentostatina; pentozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol de perililo; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetin A; placetin B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino triamina; porfimer

- sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteosoma; modulador inmune basado en la proteína A, inhibidores de la proteína quinasa C, en microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno y hemoglobina piridoxilada; antagonistas de la raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la proteína farmesil transferasa en los ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rhizoxina; ribozimas; retinamida R11; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopin; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiastatina 1; escualamina; estipiamicina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonistas superactivos de péptidos intestinales vasoactivos; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; tamoxifen metiodida; taumustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temporflina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de la trombopoyetina; timalfasina; antagonista del receptor de la timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolin B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinoxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; cilascorbo y zinostatina estimalámero.
- Los segundos agentes activos específicos incluyen, pero sin limitación 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de la apoptosis en células de mieloma múltiple (tales como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecan, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecan, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposómica, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxin, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt®), sulindac y etopósido.
- Pueden encontrarse segundos agentes específicos de acuerdo con las indicaciones a tratar, prevenir o controlar en las siguientes referencias: Patentes de Estados Unidos N° 6.281.230 y 5.635.517; publicaciones Nos 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228 y 2005/0143344; y solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/631.870.
- Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control del dolor incluyen, pero sin limitación, agentes terapéuticos convencionales usados para tratar o prevenir dolor, tales como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores de canales de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, antiinflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA y otros agentes terapéuticos encontrados, por ejemplo, en *Physician's Desk Reference* 2003. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, ácido acetil salicílico (Aspirina®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoina (Dilantin®), carbamazepina (regretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolac (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapres®), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofeno, nortriptileno (Pamclor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepin (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), naproxeno, nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropión (Wellbutrin®), mexiletin, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, vioxx, ziconotida, ketamina, dextrometorfán, benzodiacepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.
- Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control de la degeneración macular y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, un esteroide, un fotosensibilizador, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona del crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto antiinflamatorio o un compuesto antiangiogénico, o una de sus combinaciones. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, verteporfina, purilitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2α, pentoxifilina, etipurpurina de estaño, motexafina, lucentis, lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metiletilidibis(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (véase la Patente de Estados Unidos N° 6.225.348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patentes de Estados Unidos Nos 6.218.369 y 6.015.803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biochanina A, formononetina (Patente de Estados Unidos N° 6.001.368), acetómido de triamcinolona, dexametasona (Patente de Estados Unidos N° 5.770.589), talidomida, glutatona (Patente de Estados Unidos N° 5.632.984), factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF),

factor de crecimiento transformante b (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno de tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant y el implante RETISERT (Bausch & Lomb).

5 Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento o prevención y/o control de enfermedades de la piel incluyen pero sin limitación, queratolíticos, retinoides, α -hidroxi ácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, esteroides y agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato amónico, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticoesteroides, ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno placentario humano, colágeno placentario animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

10 Ejemplos de segundos agente activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitación, anticoagulantes, diuréticos, glucósidos cardíacos, bloqueadores de canales de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes hipolipemiantes, inhibidores de tromboxano y otros agentes terapéuticos que se sabe que reducen la presión de la arteria pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glucósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador, tal como prostaciclina (por ejemplo prostaglandina 12 (PG12), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinilo (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentano (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostinilo (Remodulin®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartan (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost y sildenafil (Viagra®).

15 Ejemplos de segundos agentes activos que puede usarse para el tratamiento, prevención y/o control de trastornos relacionados con el amianto incluyen, pero sin limitación, antraciclina, platino, un agente alquilante, oblimerseno (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecan, metotrexato, taxotere, irinotecan, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposómica, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, CM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfano, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

20 Emploras de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control de enfermedades parasitarias incluyen, pero sin limitación, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanilo, atovaquona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, amfotericina B, compuestos de antimonio pentavalentes (por ejemplo, estiboglucuronato sódico), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotos muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (serológica), trimetoprim y sulfametoxazol.

25 Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero sin limitación: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero sin limitación, ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, kanamicina y eritromicina; antivirales tales como, pero sin limitación, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos potenciadores inmunológicos tales como, pero sin limitación, levamisol e isoprinosina; agentes biológicos tales como, pero sin limitación, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas e interferones; hormonas tales como, pero sin limitación, tiroideas; y otros agentes inmunológicos tales como, pero sin limitación, estimulantes de células B (por ejemplo, BAFF/BlyS), citocinas (por ejemplo, IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (por ejemplo, TGF- α), anticuerpos (por ejemplo, anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contiene motivos CpG no metilados y vacunas (por ejemplo vacunas peptídicas tumorales y virales).

30 Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control de trastornos del SNC incluyen, pero sin limitación: opioides, un agonista o antagonista de dopamina, tal como, pero sin limitación, levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benztropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero sin limitación, iproniazida, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; un inhibidor de COMT, tal como, pero sin limitación, tolcapona y entacapona; un inhibidor de colinesterasa, tal como, pero sin limitación, salicilato de fisoestigmina, sulfato de fisoestigmina, bromuro de fisoestigmina, bromuro de meoestigmina, metilsulfato de neoestigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetilmonoxima, endrofonio, piridoestigmina y demecario; un agente antiinflamatorio, tal como, pero sin limitación, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina,

5 acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y agentes antieméticos tales como, pero sin limitación, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinata, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipemdil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperacina, tioproperazina, tropisetrona y una de sus mezclas.

10 Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control de lesiones del Sistema Nervioso Central y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina y otros agentes conocidos o convencionales usados en pacientes con lesión/daño del SNC y síndromes relacionados. Ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, tales como, pero sin limitación, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, incluyendo, pero sin limitación, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina RHo-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzbromarona; un análogo de AMPc incluyendo, pero sin limitación, AMPc-bicatenario; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato que comprende, 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, l-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato y una de sus mezclas; y un agente diurético tal como, pero sin limitación, manitol, furosemida, glicerol y urea.

30 Ejemplos de segundo agente activo que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control del sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato) un agente antiarrítmico, un agente bloqueador de canales de sodio, un inhibidor mediador inflamatorio selectivo, un agente opioide, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación y otros agentes convencionales o conocidos usados en la terapia del sueño. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, neurontin, oxicontin, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorola, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazid, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, entacapona, salicilato de fisoestigmina, sulfato de fisoestigmina, bromuro de fisoestigmina, bromuro de meoestigmina, metilsulfato de neoestigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, monoxim diacetilo, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina RHo-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, metil salicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona, benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipemdil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron y una de sus mezclas.

55 Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitación, interleucinas tales como IL-2 (incluyendo IL-2 recombinante (" rIL2") y canaripox IL-2), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1 a e interferón gamma-1 b; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nítrico; hidroxí urea; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; véase la Patente de Estados Unidos N° 5.800.819); antagonistas del canal de Gardos tales como clotrimazol y derivados de triaril metano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de la sangre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

La administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria o una sal, solvato, clatrato,

estereoisómero o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable y el segundo agente activo a un paciente puede producirse simultánea o secuencialmente mediante la misma o diferentes vías de administración. La idoneidad de una vía de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de entrar en la corriente sanguínea) y de la enfermedad que vaya a tratarse. Una de la administración para los compuestos proporcionados en la presente memoria es por vía oral. Las vías de administración para los segundos agentes o ingredientes activos son conocidas por los expertos habituales en la técnica. Véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference (60ª ed., 2006).

El segundo agente activo puede administrarse por vía intravenosa o por vía subcutánea y una o dos veces al día en una cantidad desde aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, del tipo de enfermedad que vaya a tratarse o a controlarse, de la gravedad y fase de la enfermedad y de la cantidad (o cantidades) de los compuestos proporcionados en la presente memoria y cualquiera de los agentes activos adicionales opcionales administrados simultáneamente al paciente.

Como se ha indicado en cualquier parte de la presente memoria, también se desvela un método para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o no deseados asociados con terapia convencional que incluyen, pero sin limitación, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos proporcionados en la presente memoria y otros ingredientes activos pueden administrarse a un paciente antes, durante, o después de la aparición del efecto adverso asociado con terapia convencional.

4.4 Terapia cíclica

Los agentes profilácticos o terapéuticos pueden administrarse cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un periodo de tiempo, seguido por un descanso durante un periodo de tiempo (es decir, discontinuación de la administración) y repetir esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

Por consiguiente, un compuesto proporcionado en la presente memoria puede administrarse diariamente en una sola dosis o en dosis divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un periodo de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. La terapia cíclica permite además aumentar la frecuencia, el número y la duración de los ciclos de dosificación. Por tanto, un compuesto proporcionado en la presente memoria puede administrarse durante más ciclos de los que son típicos cuando se administra solo. Un compuesto proporcionado en la presente memoria puede administrarse durante un número de ciclos mayor del que típicamente provocaría la toxicidad limitiva de la dosis en un paciente al que no se estuviera administrando el segundo ingrediente activo.

Un compuesto proporcionado en la presente memoria puede administrarse diariamente y de manera continua durante tres o cuatro semanas a una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg al día, seguido por un descanso de una o dos semanas. La dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, seguido por un descanso.

Un compuesto proporcionado en la presente memoria y un segundo ingrediente activo pueden administrarse por vía oral, produciéndose la administración del compuesto proporcionado en la presente memoria 30 a 60 minutos antes del segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. La combinación de un compuesto proporcionado en la presente memoria y un segundo ingrediente activo puede administrarse mediante infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos cada ciclo.

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

4.5 Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

Las composiciones farmacéuticas pueden usarse en la preparación de formas de dosificación unitaria simples, individuales. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación desveladas en la presente memoria comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una de sus sales, solvatos, estereoisómeros, clatratos o profármacos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden comprender adicionalmente uno o más excipientes. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación desveladas en la presente memoria también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales.

Los ejemplos de ingredientes activos segundos, o adicionales, opcionales se analizan en la sección 4.3 anterior.

Las formas de dosificación unitaria simples desveladas en la presente memoria son adecuadas para la administración oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, por inyección de bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (por ejemplo, gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero sin limitación: comprimidos, comprimidos encapsulados; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elásticas blandas; sobrecitos; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para la administración tópica; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, la conformación y el tipo de las formas de dosificación variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener grandes cantidades de uno o más de los ingredientes activos que comprende una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener menores cantidades de uno o más de los ingredientes activos que comprende una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Estos y otros modos en los que se usan las formas de dosificación específicas variarán entre sí y serán evidentes para los expertos habituales en la materia. Véase, por ejemplo Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden comprender uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son muy conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia y, en la presente memoria, se desvelan ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. Que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una diversidad de factores muy conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, el modo en el que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, formas de dosificación orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para el uso en formas de dosificación parenteral. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos de la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de alguno de los ingredientes activos puede acelerarse mediante algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen a agua. Los excipientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente sensibles a tal descomposición acelerada. Por consiguiente, se desvelan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca, si contienen algo de, lactosa u otros mono- o di-sacáridos. Como se usa en la presente memoria, la expresión "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si existe, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo.

Las composiciones libres de lactosa pueden comprender excipientes que son muy conocidos en la técnica y se indican, por ejemplo, en la *U.S. Pharmacopeia* (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/carga y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación libres de lactosa pueden comprender ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregeletinizado y estearato de magnesio.

También se desvelan composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5%) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran significado ya que el vapor y/o la humedad se encuentran normalmente durante la elaboración, manipulación, envasado, almacenamiento, transporte y uso de las formulaciones.

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

Cualquier composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de tal manera que mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, en una realización, las composiciones anhidras se envasan usando materiales que se sabe que evitan la exposición a agua, de tal manera que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero sin limitación, láminas metalizadas herméticamente cerradas, plásticos, envases monodosis (por ejemplo viales), blísteres y envases en tira.

También se desvelan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un ingrediente activo. Tales compuestos, a los cuales se hará referencia en la presente memoria como "estabilizantes" incluyen, pero sin limitación, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones del pH o tampones salinos.

5 Al igual que las cantidades y los tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de los ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitación, la vía por la cual se administran a los pacientes. Las formas de dosificación pueden comprender un compuesto proporcionado en la presente memoria en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 500 mg. Las formas de dosificación también pueden comprender un compuesto proporcionado en la presente memoria en una
10 cantidad de aproximadamente 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 mg.

Las formas de dosificación pueden comprender el segundo ingrediente activo en una cantidad de 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. Por supuesto, la cantidad
15 específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, de las enfermedades o trastornos que vayan a tratarse o controlarse y de la cantidad (o cantidades) de un compuesto proporcionado en la presente memoria y cualquiera de los agentes activos adicionales administrados simultáneamente al paciente.

4.5.1 Formas de dosificación oral

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas de dosificación por separado, tales como, pero sin limitación, comprimidos (por ejemplo comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo jarabes aromatizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse por métodos farmacéuticos bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, en líneas generales, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a
20 ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación orales desveladas en la presente memoria se preparan combinando los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden adoptar una diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral líquidas o de aerosol incluyen, pero sin limitación, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y cápsulas oblongas) incluyen, pero sin limitación, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.
25

las formas de dosificación oral son comprimidos o cápsulas, en cuyo caso que se emplean excipientes sólidos. Los comprimidos se recubren mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Tales formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos farmacéuticos. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos o ambos y a continuación conforman el producto en la presentación deseada, si fuera necesario.
35

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo. Los comprimidos formados por compresión pueden prepararse comprimiendo en una compresora adecuada los ingredientes activos en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados pueden elaborarse moldeando en una moldeadora una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.
40

Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en las formas de dosificación orales desvelados en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para el uso en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación incluyen, pero sin limitación, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas sintéticas y naturales tales como goma arábica, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregeletinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, N° 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y sus mezclas.
50

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero sin limitación, los materiales comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) y sus mezclas. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica comercializada como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103TM y Almidón 1500 LM.
55

Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

desvelados en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregeletinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en la composición farmacéutica puede estar presente desde aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Los disgregantes pueden usarse en las composiciones para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un medio acuoso. Los comprimidos que contiene demasiado disgregante pueden disgregarse en el almacenamiento mientras que aquellos que contienen muy poco pueden no disgregarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por tanto, puede usarse una cantidad suficiente de disgregante que no sea demasiado excesiva ni demasiado escasa para alterar la liberación del ingrediente activo para formar las formas de dosificación oral sólidas. La cantidad de disgregante usada variará basándose en el tipo de formulación y es fácilmente discernible por un experto habitual en la técnica. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender de aproximadamente 0,5 a aproximadamente el 15 por ciento en peso del disgregante o de aproximadamente 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso del disgregante.

Los disgregantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación incluyen, pero sin limitación, agar-agar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, almidón glicolato sódico, almidón de patata o de tapioca, otros almidones, almidón pregeletinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y sus mezclas.

Los lubricantes que pueden usarse en las composiciones y formas de dosificación farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato sódico, talco, aceite vegetal (por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja) hidrogenado, estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y sus mezclas. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloideo (AEROSIL200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. of Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico comercializado por Cabot Co. de Boston, MA) y sus mezclas. Si se usan, los lubricantes pueden usarse en una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

Una forma de dosificación oral sólida puede comprender un compuesto proporcionado en la presente memoria, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice anhidra coloidal y gelatina.

4.5.2 Formas de dosificación de liberación controlada

Los ingredientes activos proporcionados en la presente memoria pueden administrarse por medios de liberación controlada o mediante dispositivos de aporte muy conocidos por los expertos habituales en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719. 5.674.533. 5.059.595. 5.591.767. 5.120.548. 5.073.543. 5.639.476. 5.354.556. y 5.733.566. Tales formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una de sus combinaciones, para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos habituales en la técnica, incluyendo las descritas en la presente memoria, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los agentes activos proporcionados en la presente memoria. En una realización, se proporcionan formas de dosificación unitarias simples adecuadas para la administración oral tales como, pero sin limitarse a ellos, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y cápsulas oblongas que se adaptan a la liberación controlada.

Los productos farmacéuticos de liberación controlada mejoran la terapia farmacológica sobre la alcanzada por sus homólogos no controlados. El uso de una preparación de liberación controlada en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia farmacológica empleada para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida y una aceptación del paciente incrementada. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para influir en el momento de la aparición de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y por tanto pueden influir en la presencia de efectos secundarios (por ejemplo adversos).

Las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce inmediatamente el efecto terapéutico o profiláctico deseado y liberar gradualmente y de manera continua las otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Para mantener un nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo.

La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse mediante diversas condiciones que incluyen, pero sin limitación, el pH, la temperatura, las enzimas, el agua y otras condiciones fisiológicas o compuestos.

4.5.3 Formas de dosificación parenteral

5 Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse a los pacientes mediante diversas vías, incluyendo, pero sin limitación, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. La administración de una forma de dosificación parenteral evita las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, y por tanto, las formas de dosificación parenteral son estériles o pueden esterilizarse antes de la administración al paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero sin limitación, soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

10 Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral son muy conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitación, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de cloruro sódico y dextrosa e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

15 Compuestos que incrementan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos divulgados en la presente memoria también pueden incorporarse en las formas de dosificación parenteral. Por ejemplo, pueden usarse ciclodextrina y sus derivados para incrementar la solubilidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.134.127.

4.5.4 Formas de dosificación tópica y mucosa

25 Las formas de dosificación tópica y mucosa desveladas en la presente memoria, incluyen, pero sin limitación, pulverizaciones, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª ed., Lea Sc Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o como geles orales.

30 Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación tópica y mucosa desvelados en la presente memoria son muy conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas y dependen del tejido particular al cual se aplicará la composición farmacéutica o forma de dosificación determinada. Los excipientes incluyen, pero sin limitación, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano 1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y sus mezclas, para formar soluciones, emulsiones o geles, que son atóxicos y farmacéuticamente aceptables. También pueden añadirse hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación. Los ejemplos de ingredientes adicionales son muy conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

35 El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. De manera similar, la polaridad de un portador disolvente, su fuerza iónica o tonicidad pueden ajustarse para mejorar la administración. Compuestos tales como estearatos también pueden añadirse a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para modificar la hidrofilia o lipofilia de uno o más ingredientes activos para mejorar la administración. Los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, o como un agente que potencia la administración o mejora la penetración. Pueden usarse sales, solvatos, profármacos, clatratos o estereoisómeros de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

4.6 Kits

Los ingredientes activos desvelados en la presente memoria no se administran a un paciente al mismo tiempo o mediante la misma vía de administración. Los kits pueden simplificar la administración cantidades apropiadas de ingredientes activos.

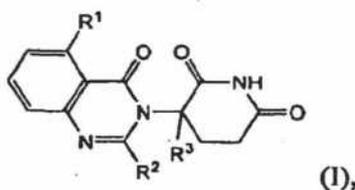
50 Un kit puede comprender una forma de dosificación de un compuesto proporcionado en la presente memoria. Los kits pueden comprender adicionalmente otros ingredientes activos tales como oblimersen (Genasense®), melfalan, G-CSF, GM-CSF, EPO, topotecan, dacarbazina, irinotecan, taxotere, IFN, inhibidor de COX-2, pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, IL2, IL8, IL18, Ara-C, vinorelbina, isotretinoína, ácido 13 cis-retinoico o un mutante o uno de sus mutantes o derivados farmacológicamente activos o una de sus combinaciones. Los ejemplos de ingredientes activos adicionales incluyen, pero sin limitación, los divulgados en la presente memoria (véase, por ejemplo, la sección 4.3).

Los kits pueden comprender adicionalmente dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero sin limitación, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

Los kits también pueden comprender células o sangre para trasplante así como vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en una forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el kit puede comprender un envase cerrado de un vehículo adecuado en donde el ingrediente activo puede disolverse para formar una solución estéril sin partículas que es adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación: agua para inyección USP, vehículos acuosos tales como, pero sin limitación, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico e Inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Ciertos ítems

15 1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato esteroisómero del mismo, en donde:

R¹ es: hidrógeno; halo; -(CH₂)_nOH; alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo; alcoxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo; o

20 -(CH₂)_nNHR^a, en donde R^a es:

hidrógeno;

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

-(CH₂)_n-(arilo de 6 a 10 miembros);

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

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

-C(O)-(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₁₀);

30 -C(O)-(CH₂)_n-NR^bR^c, en donde R^b y R^c son cada uno independientemente:

hidrógeno;

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

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

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

alcoxi (C₁-C₆), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halo;

-C(O)-(CH₂)_n-O-alquilo (C₁-C₆); o

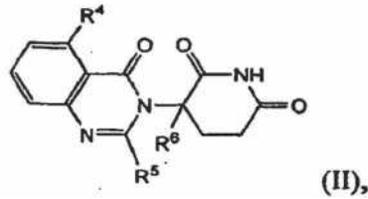
-C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(arilo de 6 a 10 miembros);

40 R² es: hidrógeno; -(CH₂)_nOH; fenilo; -O-alquilo (C₁-C₆); o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R³ es: hidrógeno; o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

n es 0, 1, o 2.

2. El compuesto del ítem 1 que tiene una estructura de fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo, en donde:

5 R^4 es: hidrógeno; halo; $-(CH_2)_nOH$; alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halo; o alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^5 es: hidrógeno; $-(CH_2)_nOH$; fenilo; $-O$ -alquilo (C_1-C_6); o alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

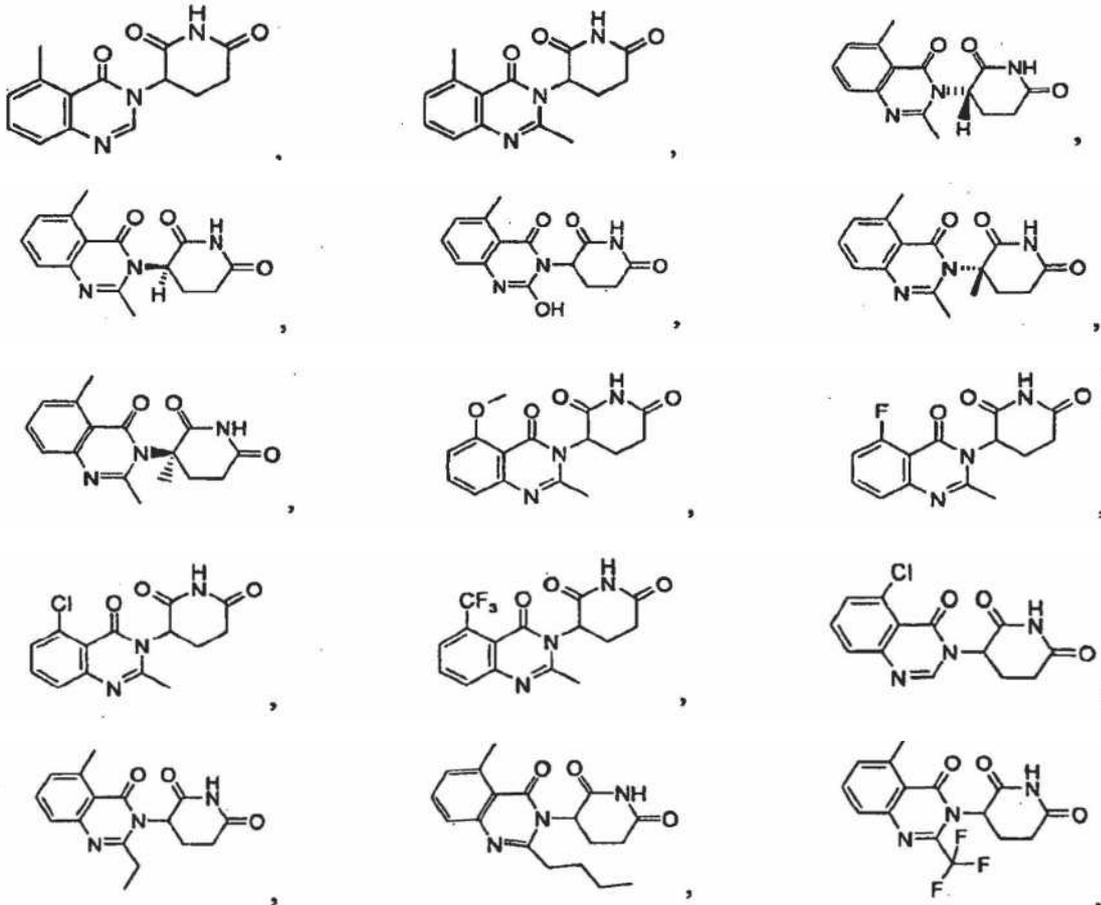
R^6 es: hidrógeno; o alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halo; y n es 0, 1 o 2.

10 3. El compuesto del ítem 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo, en donde R^4 es metilo o metoxi.

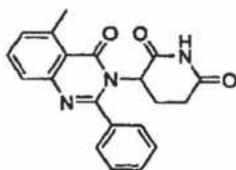
4. El compuesto del ítem 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo, en donde R^4 es F o Cl.

15 5. El compuesto del ítem 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo, en donde R^4 es $-CF_3$.

6. El compuesto del ítem 2, que es:

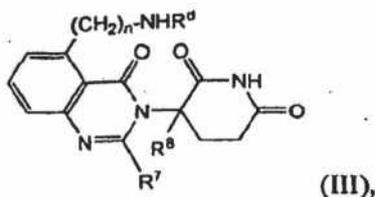


20



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo.

7. El compuesto del ítem 1 que tiene una estructura de fórmula (III):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo, en donde:

R^d es:

hidrógeno;

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

10 -C(O)-alquilo (C₁-C₈), en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo; -C(O)-(CH₂)_n- (cicloalquilo (C₃-C₁₀));

-C(O)-(CH₂)_n-NR^eR^f, en donde R^e y R^f son cada uno independientemente:

hidrógeno;

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

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

15 -C(O)-(CH₂)_n-O-alquilo (C₁-C₆).

R⁷ es: hidrógeno; -(CH₂)_nOH; fenilo; -O-alquilo (C₁-C₆); o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R⁸ es: hidrógeno; o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

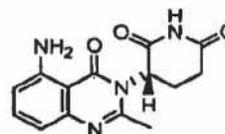
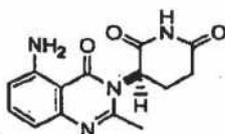
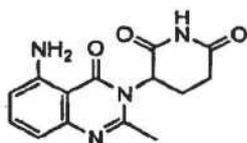
n es 0, 1 o 2.

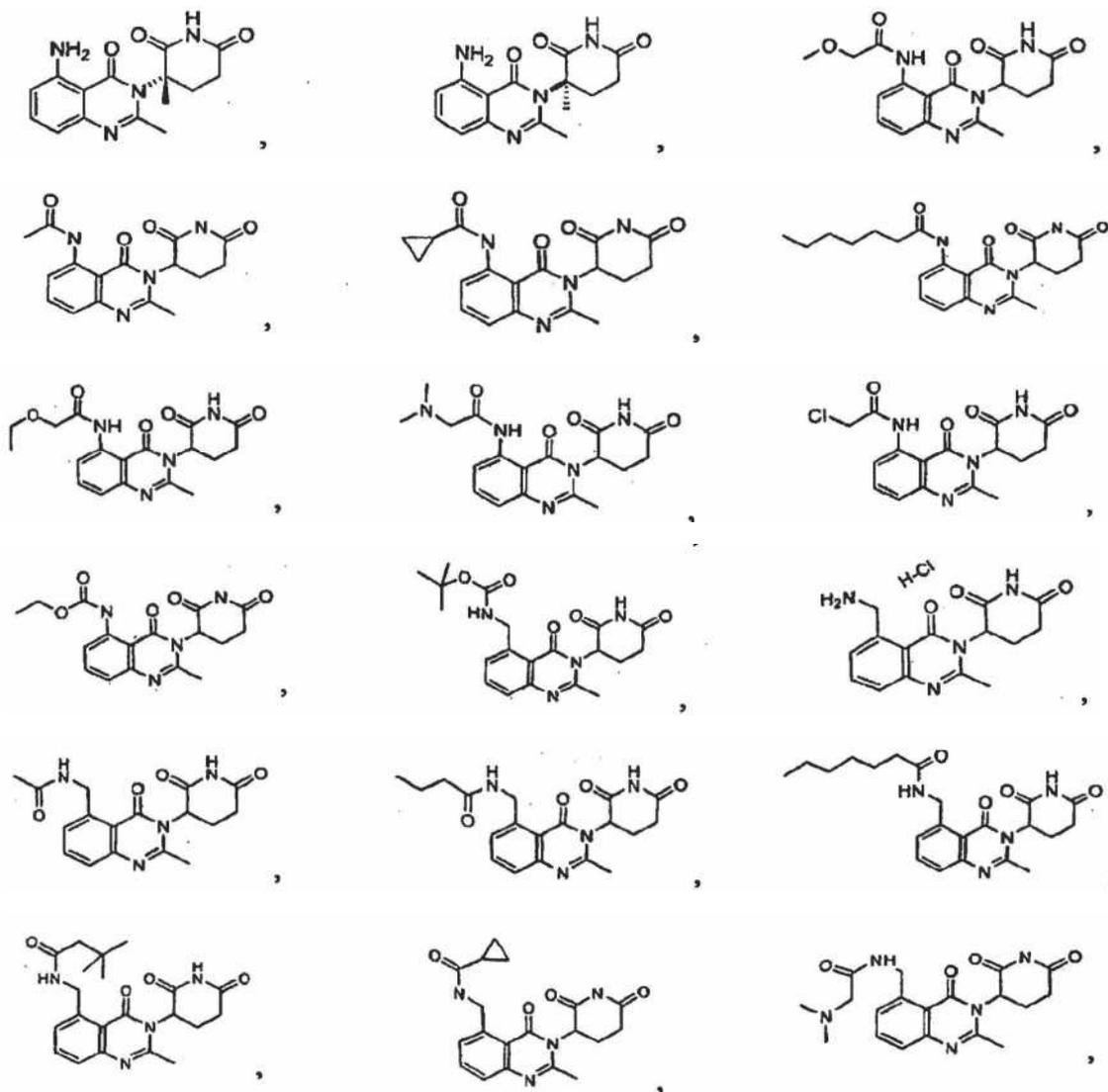
20 8. El compuesto del ítem 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo, en donde R⁷ es metilo.

9. El compuesto del ítem 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo, en donde R^d es -C(O)-alquilo (C₁-C₆).

25 10. El compuesto del ítem 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo, en donde R^d es -C(O)-CH₂-O-alquil (C₁-C₆),

11. El compuesto del ítem 7, que es:

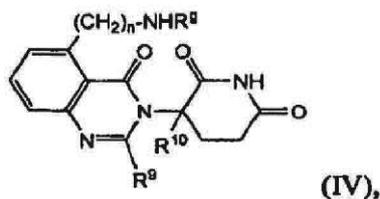




5

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo.

12. El compuesto del ítem 1 que tiene una estructura de fórmula (IV):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo, en donde:

R^9 es:

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

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

15

$-C(O)-(CH_2)_n-NHR^h$, en donde R^h es:

arilo de 6 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de: halo;

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

alcoxi (C₁-C₆), el mismo opcionalmente sustituido con uno o más halo; o

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

5 R⁹ es: hidrógeno; -(CH₂)_nOH; fenilo; -O-alquilo (C₁-C₆); o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

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

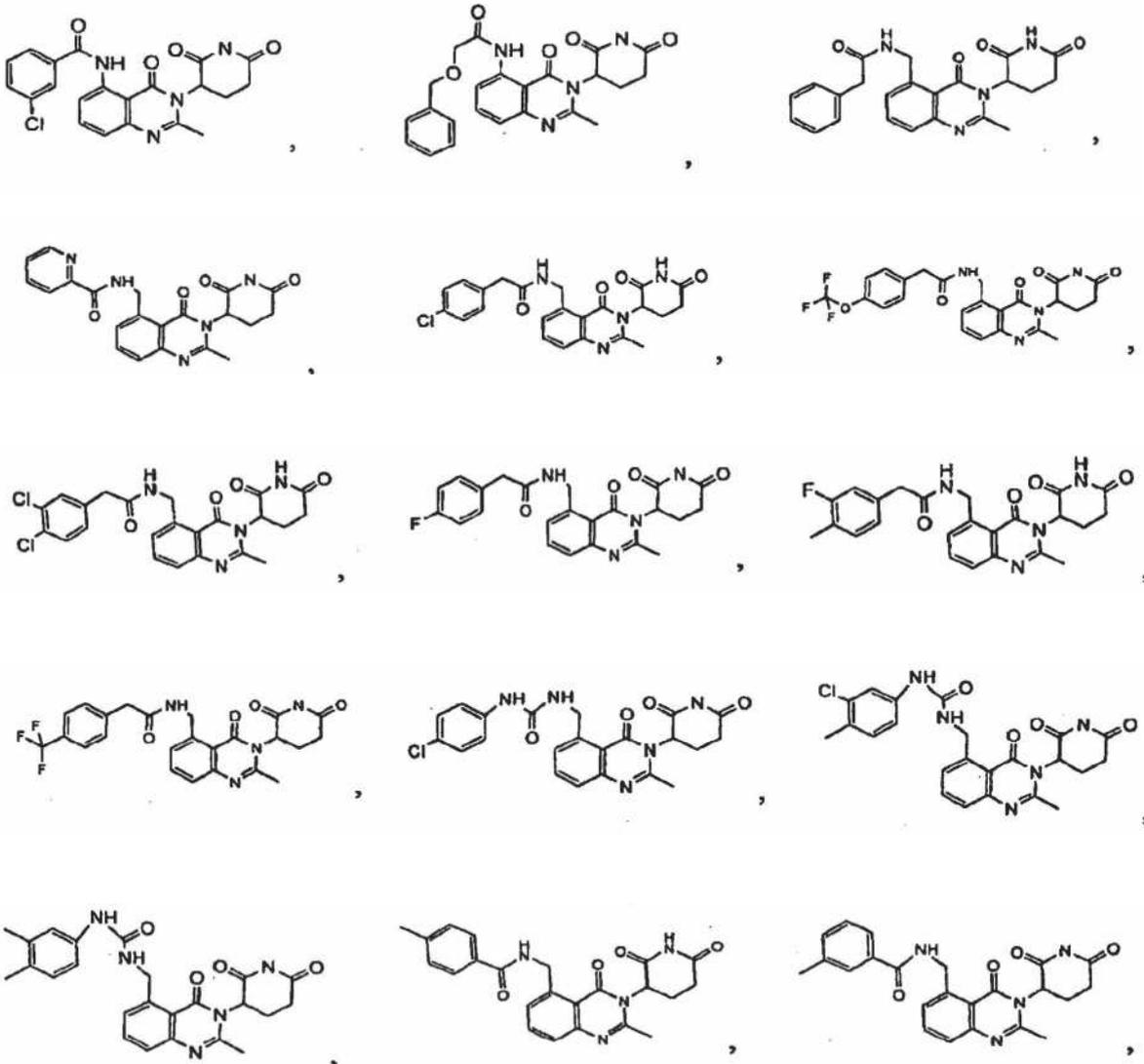
n es 0, 1 o 2.

13. El compuesto del ítem 12, en donde R⁹ es metilo.

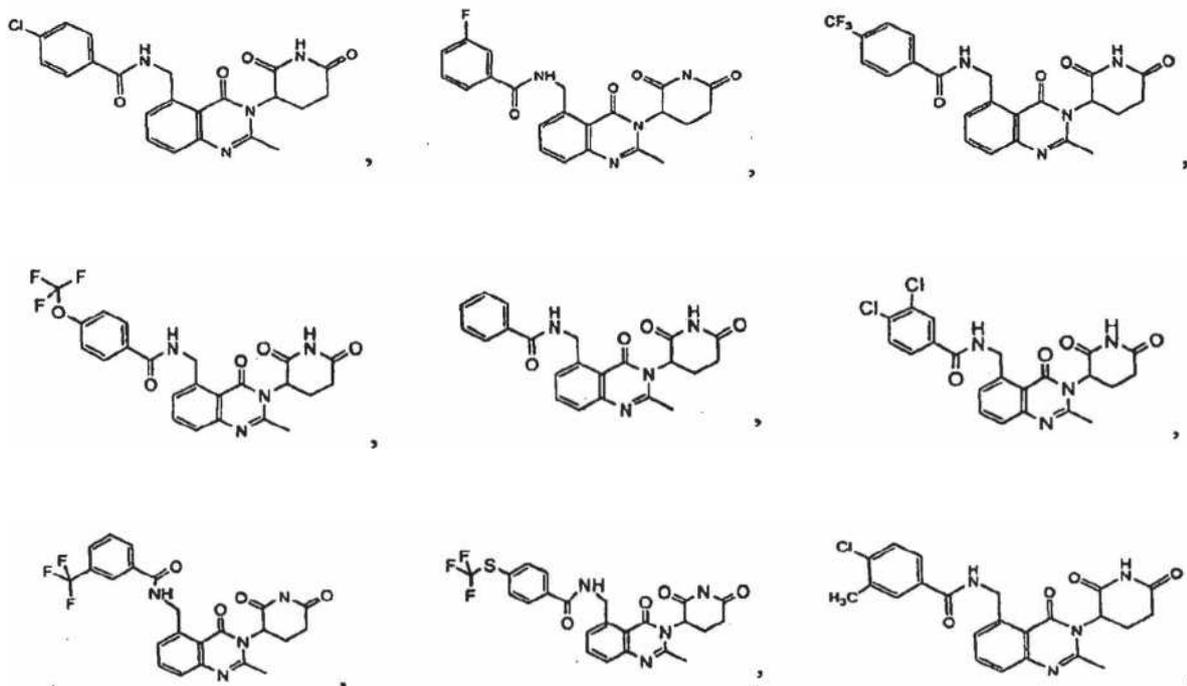
14. El compuesto del ítem 12, en donde R⁹ es-C(O)-fenilo,-C(O)-CH₂-fenilo, o -C(O)-NH-fenilo.

10 15. El compuesto del ítem 14, en donde el fenilo está sustituido con uno o más de metilo, -CF₃ o halógeno.

16. El compuesto del ítem 12, que es:



20



5

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto del ítem 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo.

18. Un método de tratamiento, control o prevención de una enfermedad o trastorno que comprende administrar a un paciente un compuesto del ítem 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con amianto, una enfermedad parasitaria, un trastorno inmunodeficiente, un trastorno del SNC, aterosclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado con TNF α .

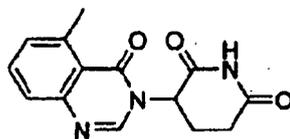
15

19. El método del ítem 18, que comprende además administrar un segundo agente activo.

5. EJEMPLOS

Ciertas realizaciones de la invención se ilustran siguiendo los ejemplos no limitantes.

5.1 3-(5-METIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



20

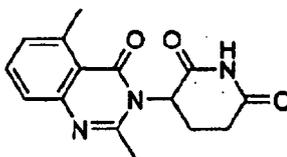
Etapa 1: Una mezcla de ácido 2-amino-6-metilbenzoico (10,75 g, 71,1 mmol) y CDI (10,75 g, 66,3 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la suspensión se le añadieron cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona hidrógeno (10,75 g, 65,3 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (8,0 g, 95 mmol), y la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetonitrilo (50 ml), agua (2 x 50 ml), metanol (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) para dar 2-amino-N-(2,6-dioxo-3,4-dihydropiperidin-3-yl)-6-metil-benzamida en forma de un sólido de color blanco (9,89 g, rendimiento del 58 %): ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,98-2,17 (m, 5H, CH $_2$, CH $_3$), 2,51-2,56 (m, 1H, CHH), 2,74-2,86 (m, 1H, CHH), 4,68-4,77 (m, 1H, NCH), 5,18 (s, 2H, NH $_2$), 6,38 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 6,50 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 6,94 (t; J = 7 Hz, 1H, Ar), 8,59 (d, J = 8 Hz, 1H, NH), 10,90 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 19,14, 23,75,30,99, 49,10, 112,37, 17,21, 122,28, 128,96, 134,61, 145,22, 168,36, 172,84, 173,00; LCMS: MH = 262.

25

30

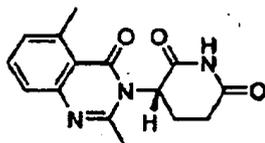
Etapa 2: Una solución de 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metil-benzamida (0,60 g, 2,2 mmol), ortoformiato de trimetilo (3 ml, 26,8 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico (0,060 g) en acetonitrilo (20 ml) se calentó a reflujo durante 30 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron agua (75 ml) y éter (20 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La suspensión se filtró y se lavó con agua y éter (50 ml cada vez) para dar 3-(5-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,28 g, rendimiento del 47 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 3,08 min (99 %); p.f.: 262-264 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,09-2,16 (m, 1H, CHH), 2,62-2,84 (m, 6H, CH₂, CH₃, CHH), 5,42 (s a, 1H, NCH), 7,32 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 7,52 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,69 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,30 (s, 1H, CH), 11,12 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 22,35, 22,62, 30,88, 58,00, 119,81, 125,36, 129,57, 133,72, 140,15, 147,08, 149,07, 160,21, 169,91, 172,33, 172,44; LCMS: MH = 272; Anál. calc. para C₁₄H₁₃N₃O₃: C, 61,99; H, 4,83; N, 15,49. Encontrado: C, 61,67; H, 4,40; N, 15,41.

5.2 3-(2,5-DIMETIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Una solución de 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metil-benzamida (1,00 g, 3,8 mmol) y ortoacetato de trietilo (0,9 ml, 4,9 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A la solución se le añadió Celite (40 ml), y el disolvente se retiró al vacío. El sólido se cargó en SIM y se purificó con cromatografía ultrarrápida sobre gel ISCO (gel de sílice, CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar 3-(2,5-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (0,46 g, rendimiento del 43 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 2,95 min (96 %); p.f.: 292-294 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,11-2,18 (m, 1H, CHH), 2,55-2,65 (m, 2H, CH₂), 2,60 (s, 3H, CH₃), 2,69 (s, 3H, CH₃), 2,78-2,85 (m, 1H, CHH), 5,19 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,25 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,64 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,82, 22,43, 23,32, 30,55, 56,33, 118,69, 124,73, 128,82, 133,72, 139,82, 148,34, 154,58, 161,03, 169,61, 172,60; LCMS: MH = 286; Anál. calc. para C₁₅H₁₅N₃O₃ + 1 H₂O: C, 59,26; H, 5,68; N, 13,66. Encontrado: C, 59,26; H, 5,68; N, 13,66.

5.3 3S-3-(2,5-DIMETIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



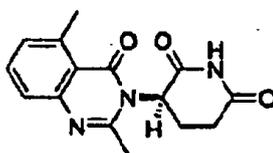
Etapa 1: Una suspensión agitada de 2,5-dimetil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (7,4 g, 42 mmol), éster terc-butílico del ácido 4S-4-amino-4-carbamoil-butírico (H-Glu(OtBu)-NH₂) (10,0 g, 42 mmol), imidazol (6,3 g, 92 mmol) y fosfito de trifenilo (13,2 ml, 50 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se calentó a reflujo durante 21 horas. La mezcla se dejó enfriar a 30 °C. A la mezcla se le añadieron agua (100 ml) y hexano (100 ml) para dar tres capas. Las dos capas inferiores se separaron y se extrajeron con cloruro de metileno (2 x 100 ml). Las tres capas orgánicas se combinaron. A la solución se le añadió Celite (2 cucharadas de té). El disolvente se retiró al vacío. El sólido se puso en SIM y se purificó por cromatografía en columna ISCO (Gel de Sílice, CH₃CN/CH₂Cl₂, gradiente del 0 % al 50 % en 20 min) para dar éster terc-butílico del ácido 4S-4-carbamoil-4-(2,5-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-butírico en forma de un sólido de color blanco (12,9 g, rendimiento del 86 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Una suspensión de éster terc-butílico del ácido 4S-4-carbamoil-4-(2,5-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-butírico (8,7 g, 24 mmol) y HCl en éter (60 ml, 2 N, 120 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se retiró al vacío. El sólido se agitó con éter (50 ml) durante 1 hora. La suspensión se filtró y se lavó con éter (20 ml) para dar un sólido de color amarillo. El sólido se agitó en metanol (50 ml) durante una noche. La suspensión se filtró y se lavó con metanol para dar ácido 4S-4-carbamoil-4-(2,5-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-butírico en forma de un sólido de color blanco (7,0 g, rendimiento del 96 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: A una suspensión agitada de ácido 4S-4-carbamoil-4-(2,5-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-butírico (7,2 g, 24 mmol) en cloruro de metileno (250 ml) se le añadió cloruro de tionilo (7 ml, 96 mmol) usando una bomba de jeringa (2 ml/min) a -40 °C. Después de 10 minutos, a la mezcla se le añadió piridina (7,7 ml, 96 mmol) usando una bomba de jeringa (2 ml/min). La mezcla se agitó a -40 °C durante 5 horas. A la mezcla se le añadió agua (20 ml). Después de 5 minutos, a la mezcla se le añadió hidrogenocarbonato sódico (sat., 100 ml). Después de 10 minutos,

la mezcla se transfirió a un baño a 0 °C y se mantuvo durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco. El sólido se mezcló con la primera capa acuosa y la suspensión se agitó durante 10 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con agua (50 ml), hidrogenocarbonato sódico (sat., 50 ml) y agua (2 x 50 ml) para dar un sólido de color blanquecino. El sólido se disolvió en acetonitrilo (150 ml) y se añadió Celite (3 cucharadas de té). El disolvente se retiró al vacío. El sólido se distribuyó en tres SIM, y cada SIM se purificó por cromatografía en columna ISCO (Gel de Sílice, CH₃CN/CH₂Cl₂, gradiente del 0 % al 50 % en 15 min) para dar 3S-3-(2,5-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (2,92 g, rendimiento del 43 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 4,50 min (99,8 %); HPLC quiral: ChiralPak AD 1 ml/min, 240 nm, 50/50 de iPrOH/hexano, 12,62 (99,93 %) (isómero S), 18,58 (0,07 %) (isómero R) 99,86 % de ee; p.f.: 241-243 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,11-2,18 (m, 1H, CHH), 2,55-2,65 (m, 2H, CH₂), 2,60 (s, 3H, CH₃), 2,69 (s, 3H, CH₃), 2,78-2,85 (m, 1H, CHH), 5,19 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,25 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,64 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,82, 22,43, 23,32, 30,55, 56,33, 118,69, 124,73, 128,82, 133,72, 139,82, 148,34, 154,58, 161,03, 169,61, 172,60; LCMS: MH = 286; Anál. Calc. para C₁₅H₁₅N₃O₃ + 0,5 H₂O: C, 61,22; H, 5,48; N, 14,28; H₂O, 3,06. Encontrado: C, 60,98; H, 5,54; N, 14,21; H₂O, 2,89.

5.4 3R-3-(2,5-DIMETIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA

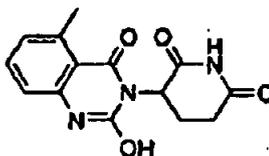


Etapa 1: Una suspensión agitada de 2,5-dimetil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (7,8 g, 45 mmol), éster terc-butílico del ácido 2R-2-amino-4-carbamoil-butírico (9 g, 45 mmol), imidazol (3,6 g, 53 mmol) y fosfito de trifenilo (17 ml, 65 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se calentó a reflujo durante 21 horas. La mezcla se dejó enfriar a 30 °C. A la mezcla se le añadieron agua (100 ml) y cloruro de metileno (200 ml). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidrogenocarbonato sódico (sat., 100 ml). A la capa orgánica se le añadió Celite (2 cucharadas de té). El disolvente se retiró al vacío. El sólido se distribuyó en tres SIM, y cada SIM se purificó por cromatografía en columna ISCO (Gel de Sílice, CH₃CN/CH₂Cl₂, gradiente del 0 % al 50 % en 20 min) para dar éster terc-butílico del ácido 4R-4-carbamoil-2-(2,5-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-butírico en forma de un sólido de color blanco (3,4 g, rendimiento del 21 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Una suspensión de éster terc-butílico del ácido 4R-4-carbamoil-4-(2,5-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-butírico (3,4 g, 9,4 mmol) y HCl en éter (50 ml, 2 N, 100 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se retiró al vacío. Al sólido se le añadió metanol (30 ml). El disolvente se retiró de nuevo al vacío. El sólido se agitó en cloruro de metileno (30 ml) durante una noche. La suspensión se filtró y se lavó con cloruro de metileno (20 ml) para dar ácido 4R-4-carbamoil-2-(2,5-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-butírico en forma de un sólido de color amarillo (2,6 g, rendimiento del 91 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

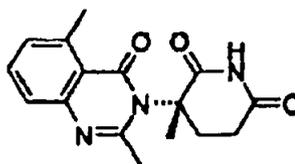
Etapa 3: A una suspensión agitada de ácido 4R-4-carbamoil-2-(2,5-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-butírico (3,2 g, 11 mmol) en cloruro de metileno (130 ml) se le añadió cloruro de tionilo (3,1 ml, 43 mmol) usando una bomba de jeringa (2 ml/min) a -40 °C. Después de 10 minutos, se añadió piridina (3,5 ml, 43 mmol) usando una bomba de jeringa (2 ml/min). La mezcla se agitó a -40 °C durante 4 horas. A la mezcla se le añadió agua (20 ml). Después de 5 minutos, a la mezcla se le añadió hidrogenocarbonato sódico (sat., 140 ml). Después de 10 minutos, la mezcla se transfirió a un baño a 0 °C y se mantuvo durante 30 minutos. El disolvente orgánico se retiró al vacío. La suspensión se filtró y se lavó con agua (50 ml) para dar un sólido de color blanquecino. El sólido se disolvió en metanol (150 ml) y se añadió Celite (2 cucharadas de té). El disolvente se retiró al vacío. El sólido se distribuyó en dos SIM, y cada SIM se purificó por cromatografía en columna ISCO (Gel de Sílice, CH₃CN/CH₂Cl₂, gradiente del 0 % al 50 % en 15 min) para dar 3R-3-(2,5-dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (1,4 g, rendimiento del 46 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 2,75 min (99,3 %); HPLC quiral: ChiralPak AD 1 ml/min, 240 nm, 50/50 de iPrOH/hexano, 6,23 (4,22 %) (isómero S), 8,23 (95,38 %) (isómero R), 91,53 % de ee; p.f.: 280 °C (descomp.); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,11-2,18 (m, 1H, CHH), 2,55-2,65 (m, 2H, CH₂), 2,60 (s, 3H, CH₃), 2,69 (s, 3H, CH₃), 2,78-2,85 (m, 1H, CHH), 5,19 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,25 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,64 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,82, 22,43, 23,32, 30,55, 56,33, 118,69, 124,73, 128,82, 133,72, 139,82, 148,34, 154,58, 161,03, 169,61, 172,60; LCMS: MH = 286; Anál. Calc. para C₁₅H₁₅N₃O₃ + 0,35 H₂O: C, 61,78; H, 5,43; N, 14,41; H₂O, 2,16. Encontrado: C, 61,82; H, 5,08; N, 14,32; H₂O, 2,17.

5.5 3-(2-HIDROXI-5-METIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



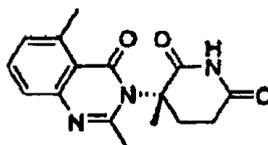
Una solución de 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metil-benzamida (1,00 g, 3,8 mmol), CDI (0,62 g, 3,8 mmol) y DMAP (0,10 g, 0,82 mmol) en acetonitrilo (12 ml) se calentó a 150 °C en un horno microondas durante 10 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con acetonitrilo (2 x 20 ml), agua (2 x 20 ml), HCl (1 N, 25 ml), agua (25 ml), metanol (2 x 20 ml) y acetato de etilo (2 x 20 ml) para dar 3-(2-hidroxi-5-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (0,89 g, rendimiento del 81 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 5,72 min (99 %); p.f.: 373-375 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,90-1,97 (m, 1H, CHH), 2,49-2,58 (m, 2H, CH₂), 2,61 (s, 1,5H, CH₃), 2,69 (s, 1,5H, CH₃), 2,81-2,92 (m, 1H, CHH), 5,55 (dd, J = 5, 11 Hz, 0,5H, NCH), 5,72 (dd, J = 5, 11 Hz, 0,5H, NCH), 6,99-7,08 (m, 2H, Ar), 7,50-7,55 (m, 1H, Ar), 10,92 (s, 0,5H, OH), 11,42 (s, 0,5H, NH), 11,56 (s, 0,5H, NH) (observado en 350 K); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,90, 21,38, 22,11, 22,41, 30,72, 30,77, 49,74, 50,99, 111,52, 112,15,113,38, 125,67, 134,26, 134,34,140,29, 140,63, 141,09, 141,45,148,77, 149,99, 161,60, 162,39, 170,00, 170,38, 172,74; LCMS: MH = 288; Anál. calc. para C₁₄H₁₃N₃O₄: C, 58,53; H, 4,56; N, 14,63. Encontrado: C, 58,40; H, 4,32; N, 14,59.

5.6 3S-3-(2,5-DIMETIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-3-METILPIPERIDIN-2,6-DIONA

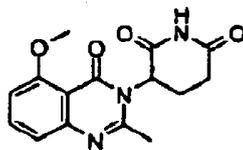


Una suspensión agitada de 2,5-dimetil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (1,4 g, 8,1 mmol), bromuro de 3S-3-amino-3-metil-piperidin-2,6-diona hidrógeno (1,8 g, 8,1 mmol), imidazol (1,2 g, 18 mmol) y fosfito de trifenilo (2,6 ml, 9,7 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se calentó en un baño de aceite a 65 °C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió Celite. El disolvente se retiró al vacío. El sólido se puso en SIM y se purificó por cromatografía en columna ISCO (Gel de Sílice, CH₃CN/CH₂Cl₂, gradiente del 0 % al 100 % en 15 min) para dar 3S-3-(2,5-Dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-3-metil-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (220 mg, rendimiento del 9 %). HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 3,43 min (99,4 %); p.f.: 187-189 °C (descomp.); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,90 (s, 3H, CH₃), 2,36-2,42 (m, 1H, CHH), 2,49-2,85 (m, 9H, 2CH₃, 3CHH), 7,22 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 7,37 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,62 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,79 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 22,17, 24,42, 26,21, 28,13,28,95, 62,59, 118,82, 123,96, 128,59, 133,64, 139,48, 147,44, 153,73, 163,77, 171,45, 173,10; LCMS: MH = 300; Anál. Calc. para C₁₆H₁₇N₃O₃: C, 64,20; H, 5,72; N, 14,04. Encontrado: C, 64,08; H, 5,58; N, 13,86.

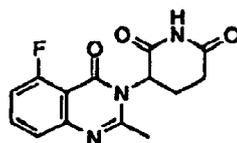
5.7 3R-3-(2,5-DIMETIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-3-METIL-PIPERIDIN-2,6-DIONA



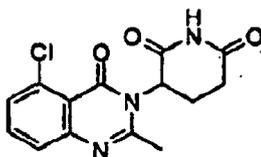
Una suspensión agitada de 2,5-dimetil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (1,6 g, 9,0 mmol), bromuro de 3R-3-amino-3-metil-piperidin-2,6-diona hidrógeno (2,0 g, 9,0 mmol), imidazol (1,3 g, 20 mmol) y fosfito de trifenilo (2,4 ml, 9,0 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se calentó en un baño de aceite a 65 °C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió Celite. El disolvente se retiró al vacío. El sólido se puso en SIM y se purificó por cromatografía en columna ISCO (Gel de Sílice, CH₃CN/CH₂Cl₂, gradiente del 0 % al 100 % en 15 min) para dar 3R-3-(2,5-Dimetil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-3-metil-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (90 mg, rendimiento del 3,4 %). HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 6,46 min (99,4 %); p.f.: 298-301 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,90 (s, 3H, CH₃), 2,36-2,42 (m, 1H, CHH), 2,49-2,85 (m, 9H, 2CH₃, 3CHH), 7,22 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 7,37 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,62 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,79 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 22,17, 24,42, 26,21, 28,13, 28,95, 62,59, 118,82, 123,96, 128,59, 133,64, 139,48, 147,44, 153,73, 163,77, 171,45,173,10; LCMS: MH = 300; Anál. Calc. para C₁₆H₁₇N₃O₃: C, 64,20; H, 5,72; N, 14,04. Encontrado: C, 63,81; H, 5,69; N, 13,92.

5.8 3-(5-METOXI-2-METIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA

5 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-6-metoxibenzoico (2,0 g, 12 mmol) e imidazol (1,0 g, 14 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió cloruro de acetilo (1,0 ml, 14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadieron cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona hidrógeno (2,0 g, 12 mmol), imidazol (1,8 g, 26 mmol) y fosfito de trifenilo (3,8 ml, 14 mmol) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla se le añadió agua (60 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2 x 50 ml), acetato de etilo (2 x 50 ml), hidrogenocarbonato sódico (sat., 50 ml) y agua (50 ml) para dar 3-(5-metoxi-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, rendimiento del 35 %):
 10 HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 15/85 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 3,37 min (99,4 %); p.f.: 274-276 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,09-2,16 (m, 1H, CHH), 2,51-2,63 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,72-2,89 (m, 1H, CHH), 3,83 (s, 3H, CH₃), 5,14 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 6,98 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,69 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,96 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,84, 23,36, 30,55, 55,85, 56,16, 107,96,
 15 109,91, 118,26, 134,98, 149,24, 155,30, 158,13, 159,42, 169,63, 172,63; LCMS: MH = 302; Anál. Calc. para C₁₅H₁₅N₃O₄ + 1,6 H₂O: C, 54,57; H, 5,56; N, 12,73. Encontrado: C, 54,19; H, 5,42; N, 12,55.

5.9 3-(5-FLUORO-2-METIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA

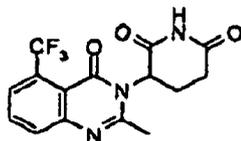
20 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-6-fluorobenzoico (5,3 g, 34 mmol) e imidazol (2,8 g, 41 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se le añadió cloruro de acetilo (2,9 ml, 41 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadieron cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona hidrógeno (6,1 g, 37 mmol), imidazol (5,1 g, 75 mmol) y fosfito de trifenilo (10,6 ml, 41 mmol) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla se le añadió agua (60 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2 x 50 ml), acetato de etilo (2 x 50 ml) y agua (50 ml) para dar un sólido de color blanco, que se agitó en metanol (50 ml) durante una noche. La suspensión se lavó con metanol (30 ml) y agua (30 ml) para dar 3-(5-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (7,6 g, rendimiento del 78 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 3,8 min (99,6 %); p.f.: 275-277 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,13-2,20 (m, 1H, CHH), 2,57-2,69 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,77-2,90 (m, 1H, CHH), 5,25 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,26 (ddd, J = 0,6, 8, 11 Hz, 1H, Ar), 7,44 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,80 (dt, J = 5,8 Hz 1H, Ar), 11,04 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,73, 23,45, 30,57, 56,45, 109,79 (d, J_{C-F} = 6 Hz), 112,89 (d, J_{C-F} = 21 Hz),
 25 122,64 (d, J_{C-F} = 4 Hz), 135,39 (d, J_{C-F} = 11 Hz), 148,86, 156,22, 157,46, 160,15 (d, J_{C-F} = 264 Hz), 169,38, 172,57; LCMS: MH = 290; Anál. Calc. para C₁₄H₁₂N₃O₃F: C, 58,13; H, 4,18; N, 14,53; F, 6,57. Encontrado: C, 57,98; H, 4,00; N, 14,45; F, 6,73.

5.10 3-(5-CLORO-2-METIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA

35 A una mezcla agitada de ácido 2-amino-6-clorobenzoico (2,3 g, 13 mmol) e imidazol (1,1 g, 16 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió cloruro de acetilo (1,1 ml, 16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadieron cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona hidrógeno (2,2 g, 13 mmol), imidazol (2,0 g, 30 mmol) y fosfito de trifenilo (4,2 ml, 16 mmol) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla se le añadió agua (60 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2 x 50 ml), acetato de etilo (2 x 50 ml) y agua (50 ml) para dar un sólido de color blanco, que se purificó con HPLC preparativa (C₁₈ 20/80 de CH₃CN/H₂O) para dar 3-(5-cloro-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, rendimiento el 31 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 25/75 de
 40

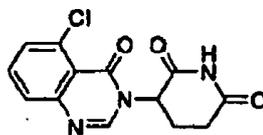
CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 4,16 min (99,9 %); p.f.: 315 °C (descomp.); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,13-2,19 (m, 1H, CHH), 2,57-2,68 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,78-2,85 (m, 1H, CHH), 5,23 (dd, J = 5, 11 Hz, 1H, NCH), 7,51-7,58 (m, 2H, Ar), 7,74 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 11,03 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,63, 23,48, 30,53, 56,61, 117,14, 126,18, 128,98, 132,24, 134,52, 149,27, 155,99, 158,39, 169,38, 172,56; LCMS: MH = 306, 308; Anál. Calc. para C₁₄H₁₂N₃O₃Cl + 1 H₂O: C, 51,94; H, 4,36; N, 12,98; Cl, 10,95. Encontrado: C, 51,91; H, 4,24; N, 12,93; Cl, 10,20.

5.11 3-(2-METIL-4-OXO-5-TRIFLUOROMETIL-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una mezcla agitada de ácido 2-amino-6-(trifluorometil)benzoico (3,0 g, 15 mmol) e imidazol (1,2 g, 18 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió cloruro de acetilo (1,3 ml, 18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadieron cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona hidrógeno (2,4 g, 15 mmol), imidazol (2,2 g, 32 mmol) y fosfito de trifenilo (4,6 ml, 18 mmol) y se calentó a reflujo durante 22 horas. A la mezcla se le añadió agua (100 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (2 x 50 ml), acetato de etilo (2 x 50 ml), hidrogenocarbonato sódico (sat., 50 ml) y agua (50 ml) para dar 3-(2-metil-4-oxo-5-trifluorometil-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (2,02 g, rendimiento del 51 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 4,84 min (99,9 %); p.f.: 268-270 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,14-2,22 (m, 1H, CHH), 2,55-2,70 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,76-2,92 (m, 1H, CHH), 5,29 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,89-7,98 (m, 3H, Ar), 11,06 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,45, 23,27, 30,43, 56,74, 117,19, 123,19 (c, J_{C-F} = 273 Hz), 125,75 (c, J_{C-F} = 7 Hz), 126,42 (c, J_{C-F} = 32 Hz), 132,05, 133,97, 149,12, 156,58, 157,59, 169,19, 172,48; LCMS: MH = 340; Anál. Calc. para C₁₅H₁₂N₃O₃F₃ + 1 H₂O: C, 50,43; H, 3,95; N, 11,76; F, 15,95. Encontrado: C, 50,26; H, 3,82; N, 11,66; F, 15,71.

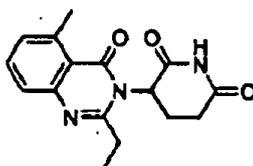
5.12 3-(5-CLORO-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de ácido 2-amino-6-clorobenzoico (3,0 g, 17 mmol) y CDI (2,6 g, 16 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la suspensión se le añadieron cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona hidrógeno (2,6 g, 16 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (1,8 g, 21 mmol), y la mezcla se calentó a 50 °C durante 21 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró y se lavó con agua (50 ml) y acetato de etilo (20 ml). El sólido se secó en un horno de vacío durante una noche para dar 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-cloro-benzamida en forma de un sólido de color blanco (1,7 g, rendimiento del 35 %): HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 95/5 durante 5 min, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 4,01; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,92-1,98 (m, 1H, CHH), 2,05-2,20 (m, 1H, CHH), 2,49-2,57 (m, 1H, CHH), 2,76-2,88 (m, 1H, CHH), 4,67-4,76 (m, 1H, NCH), 5,61 (s, 2H, NH₂), 6,57 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6,63 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,04 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,83 (d, J = 8 Hz, 1H, NH), 10,95 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 23,50, 30,96, 49,31, 113,29, 115,51, 120,97, 130,03, 130,19, 147,03, 165,60, 172,92, 172,97; LCMS: MH = 282, 284.

Etapa 2: Una solución de 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-cloro-benzamida (0,8 g, 2,8 mmol) y ortoformiato de trimetilo (4 ml) y ácido p-tolueno sulfónico (280 mg) se calentó a 150 °C mediante un horno microondas durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió metanol (15 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con metanol para dar 3-(5-cloro-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (400 mg, rendimiento del 48 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 2,35 min (99,2 %); p.f.: 308-310 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,13-2,19 (m, 1H, CHH), 2,57-2,72 (m, 2H, 2CHH), 2,83-2,89 (m, 1H, CHH), 5,43 (a, 1H, NCH), 7,60 (dd, J = 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,66 (dd, J = 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,79 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,39 (s, 1H, CH), 11,16 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 22,18, 30,84, 56,16, 118,35, 126,81, 129,74, 132,45, 134,54, 148,18, 149,98, 157,62, 169,68, 172,39; LCMS: MH = 292, 294; Anál. Calc. para C₁₃H₁₀N₃O₃Cl + 0,15 H₂O: C, 53,04; H, 3,53; N, 14,27. Encontrado: C, 52,68; H, 3,14; N, 14,17.

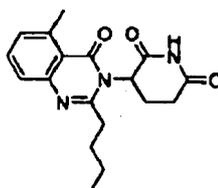
5.13 3-(2-ETIL-5-METIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de ácido 2-amino-6-metilbenzoico (45 g, 297 mmol) y CDI (45 g, 278 mmol) en acetonitrilo (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la suspensión se le añadió cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona hidrógeno (45 g, 273 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (34 g, 409 mmol), y la mezcla se calentó a 50 °C durante 21 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró. El sólido se agitó con agua (150 ml) y acetato de etilo (150 ml) durante 3 horas. La suspensión se filtró y se lavó con agua (2 x 50 ml) y acetato de etilo (2 x 50 ml). El sólido se secó en un horno de vacío durante una noche para dar 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metil-benzamida en forma de un sólido de color blanco (41,3 g, rendimiento del 58 %): HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 95/5 durante 5 min, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 4,44 (91 %); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,98-2,17 (m, 5H, CH₂, CH₃), 2,51-2,56 (m, 1H, CHH), 2,74-2,86 (m, 1H, CHH), 4,68-4,77 (m, 1H, NCH), 5,18 (s, 2H, NH₂), 6,38 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 6,50 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 6,94 (t, J = 7 Hz, 1H, Ar), 8,59 (d, J = 8 Hz, 1H, NH), 10,90 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 19,14, 23,75, 30,99, 49,10, 112,37, 17,21, 122,28, 128,96, 134,61, 145,22, 168,36, 172,84, 173,00; LCMS: MH = 262.

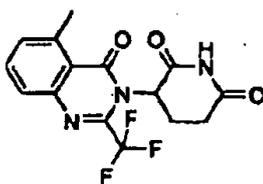
Etapa 2: Una solución de 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metil-benzamida (0,5 g, 1,9 mmol) y ortopropionato de trietilo (0,42 ml, 2,1 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 150 °C en un horno microondas durante 1,5 horas. A la mezcla se le añadió agua (30 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. La suspensión se filtró para dar un sólido, que se agitó en metanol (15 ml) durante una noche. La suspensión se filtró y se lavó con metanol (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) para dar 3-(2-etil-5-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (0,13 g, rendimiento del 22 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 en 5 min de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 5,74 min (98,9 %); p.f.: 228-230 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 2,07-2,13 (m, 1H, CHH), 2,50 (s, 3H, CH₃), 2,51-2,65 (m, 2H, 2CHH), 2,82-2,92 (m, 3H, CH₂, CHH), 5,21 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,25 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,64 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 11,18, 21,05, 22,48, 28,02, 35,51, 55,26, 118,64, 125,00, 128,86, 133,70, 139,82, 148,27, 157,69, 161,14, 169,75, 172,63; LCMS: MH = 300; Anál. Calc. para C₁₆H₁₇N₃O₃: C, 64,20; H, 5,72; N, 14,04. Encontrado: C, 61,30; H, 5,34; N, 13,28.

5.14 3-(2-BUTIL-5-METIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



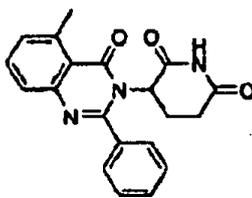
Una solución de 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metil-benzamida (0,65 g, 2,5 mmol) y ortopentionato de trimetilo (0,66 ml, 3,8 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (140 mg) en DMF (7 ml) se calentó a 150 °C en un horno microondas durante 20 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), HCl (1 N, 50 ml) y salmuera (50 ml). El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite, que se purificó con cromatografía en columna (Gel de sílice, metanol/cloruro de metileno, gradiente del 0 % al 5 % en 15 min), y se siguió de cromatografía en columna de fase inversa (C-18, acetonitrilo/agua, gradiente del 0 % al 100 % en 15 min) para dar 3-(2-butil-5-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (80 mg, rendimiento del 10 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 10/90 a 90/10 en 5 min de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 6,59 min (95,4 %); p.f.: 190-192 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,95 (t, J = 8 Hz, 3H, CH₃), 1,40-1,49 (m, 2H, CH₂), 1,67-1,75 (m, 2H, CH₂), 2,05-2,09 (m, 1H, CHH), 2,51-2,67 (m, 3H, CH₂, CHH), 2,69 (s, 3H, CH₃), 2,81-2,90 (m, 3H, CH₂, CHH), 5,20 (dd, J = 5, 11 Hz, 1H, NCH), 7,25 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 7,44 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,64 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 13,80, 21,11, 21,72, 22,48, 28,60, 30,50, 34,42, 55,41, 118,63, 124,98, 128,83; 133,70, 139,81, 148,25, 156,95, 161,17, 169,75, 172,65; LCMS: MH = 328; Anál. Calc. para C₁₈H₂₁N₃O₃: C, 66,04; H, 6,47; N, 12,84. Encontrado: C, 65,87; H, 6,61; N, 12,89.

5.15 3-(5-METIL-4-OXO-2-TRIFLUOROMETIL-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



A una suspensión agitada de 2-amino-N-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-6-metil-benzamida (1,0 g, 3,8 mmol) y trietilamina (1,6 ml, 11,5 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 0 °C se le añadió trifluoroacético anhidro (0,9 ml, 6,4 mmol). La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se calentó a 50 °C durante 12 horas. A la mezcla se le añadió agua (50 ml). La suspensión se filtró y se lavó con agua (50 ml) para dar un sólido de color pardo. El sólido se agitó en un reactivo alcohólico (10 ml) durante 3 horas. La suspensión se filtró y se lavó con un reactivo alcohólico (10 ml) para dar 3-(5-metil-4-oxo-2-trifluorometil-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (200 mg, rendimiento del 15 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 6,39 min (98,1 %); p.f.: 308-310 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,06-2,12 (m, 1H, CHH), 2,51-2,75 (m, 2H, 2CHH), 2,75 (s, 3H, CH₃), 2,89-2,99 (m, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,83 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 21,28, 22,37, 30,23, 56,37, 117,8 (c, J_{C-F} = 277 Hz), 120,05, 126,43, 132,22, 134,76, 140,67, 141,31 (c, J_{C-F} = 35 Hz), 145,57, 160,44, 168,84, 172,46; LCMS: MH = 340; Anál. Calc. para C₁₅H₁₂N₃O₃F₃: C, 53,10; H, 3,57; N, 12,39. Encontrado: C, 52,92; H, 3,49; N, 12,14.

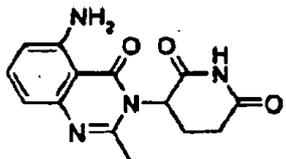
5.16 3-(5-METIL-4-OXO-2-FENIL-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de ácido 2-amino-6-metilbenzoico (1,0 g, 6,6 mmol) y anhídrido benzoico (3,3 g, 15 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se calentó a reflujo durante 17 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró para dar una mezcla de 5-metil-2-fenil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona y ácido benzoico (1:0,4, 1,0 g). El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Una suspensión agitada de un sólido (1,0 g) de la Etapa 1, cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,71 g, 4,3 mmol) y fosfito de trifenilo (1,3 ml, 5,1 mmol) en piridina (10 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas. A la mezcla se le añadió Celite (1 cucharada de té) y el disolvente se retiró al vacío. El sólido resultante se puso en SIM y se purificó por cromatografía en columna ISCO (Gel de Sílice, CH₃CN/CH₂Cl₂, gradiente del 5 % al 100 % en 15 min). Los tubos que contenían el producto se recogieron. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido, que se agitó con un reactivo alcohólico (30 ml) durante una noche. La suspensión se filtró para dar 3-(5-Metil-4-oxo-2-fenil-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (404 mg, rendimiento del 27 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 35/65 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 6,24 min (100 %); p.f.: 298-300 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,02-2,09 (m, 1H, CHH), 2,42-2,73 (m, 3H, CH₂, CHH), 2,76 (s, 3H, CH₃), 4,81 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,34 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 7,51-7,64 (m, 6H, Ar), 7,71 (t, J = 7 Hz, 1H, Ar), 10,94 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 21,14, 22,53, 30,25, 57,76, 118,95, 125,47, 127,76, 128,83, 128,58, 130,05, 134,06, 134,84, 140,07, 148,11, 155,92, 151,17, 159,69, 172,40; LCMS: MH = 348; Anál. Calc. para C₂₀H₁₇N₃O₃: C, 69,15; H, 4,93; N, 12,10. Encontrado: C, 68,76; H, 4,81; N, 12,14.

5.17 3-(5-AMINO-2-METIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A una solución de hidróxido potásico (16,1 g, 286 mmol) en agua (500 ml) se le añadió en una porción 3-nitroftalimida (25,0 g, 130 mmol) a 0 °C. La suspensión se agitó a 0 °C durante 3 horas y después se calentó a 30 °C durante 3 horas. A la solución se le añadió HCl (100 ml, 6 N). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C durante 1 hora. La suspensión se filtró y se lavó con agua fría (2 x 10 ml) para dar ácido 3-nitro-ftalámico en forma de un sólido de color blanco (24,6 g, rendimiento del 90 %): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,69 (s a, 1H, NHH), 7,74 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,92 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 8,13 (dd, J = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,15 (s a, 1H, NHH), 13,59 (s, 1H, OH); ¹³C RMN

(DMSO-d₆) δ 125,33, 129,15, 130,25, 132,54, 136,72, 147,03, 165,90, 167,31.

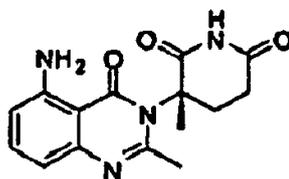
5 Etapa 2: A una mezcla de ácido 3-nitro-ftalámico (24,6 g, 117 mmol) e hidróxido potásico (6,56 g, 117 mmol) en agua (118 ml) se le añadió una mezcla de bromo (6 ml), hidróxido potásico (13,2 g, 234 mmol) en agua (240 ml) a 0 °C seguido de la adición de una solución de hidróxido potásico (19,8 g, 351 mmol) en agua (350 ml). Después de 5 minutos a 0 °C, la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después en un baño de hielo-agua durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de HCl (240 ml, 2 N) a 0 °C y la mezcla resultante se mantuvo durante 1 hora. La suspensión se filtró y se lavó con agua (5 ml) para dar ácido 2-amino-6-nitro-benzoico en forma de un sólido de color amarillo (15,6 g, rendimiento del 73 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente del 5 % al 95 % durante 5 min, 5,83 min (85 %); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 6,90 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 7,01 (dd, J = 1, 9 Hz, 1H, Ar), 7,31 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,5-9,5 (s a, 3H, OH, NH₂); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 105,58, 110,14, 120,07, 131,74, 149,80, 151,36, 166,30; LCMS: MH = 183.

15 Etapa 3: Una mezcla de ácido 2-amino-6-nitro-benzoico (1,5 g, 8,2 mmol) en anhídrido acético (15 ml) se calentó a 200 °C durante 30 minutos en un horno microondas. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró al vacío. El sólido se agitó en éter (20 ml) durante 2 horas. La suspensión se filtró y se lavó con éter (20 ml) para dar 2-metil-5-nitro-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona en forma de un sólido de color pardo claro (1,4 g, rendimiento del 85 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente del 5 % al 95 % en 5 min, 5,36 min (92 %); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,42 (s, 3H, CH₃), 7,79 (dd, J = 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,93 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 8,06 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,87, 107,79, 121,54, 128,87, 137,19, 147,12, 148,46, 155,18, 161,78; LCMS: MH = 207.

20 Etapa 4: Dos viales, cada uno con una suspensión de 5-nitro-2-metil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (0,60 g, 2,91 mmol) y cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,48 g, 2,91 mmol) en piridina (15 ml) se calentaron a 170 °C durante 10 minutos en un horno microondas. La suspensión se filtró y se lavó con piridina (5 ml). El filtrado se concentró al vacío. La mezcla resultante se agitó en HCl (30 ml, 1 N), acetato de etilo (15 ml) y éter (15 ml) durante 2 horas. La suspensión se filtró y se lavó con agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml) para dar un sólido de color pardo oscuro, que se agitó con metanol (50 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se filtró y se lavó con metanol para dar 3-(2-metil-5-nitro-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color negro (490 mg, rendimiento del 27 %). El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Etapa 5: Una mezcla de 3-(2-metil-5-nitro-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (250 mg) y Pd(OH)₂ sobre carbono (110 mg) en DMF (40 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)) durante 12 horas. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con DMF (10 ml). El filtrado se concentró al vacío y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol/cloruro de metileno) para dar 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (156 mg, rendimiento del 69 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 3,52 min (99,9 %); p.f.: 293-295 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,10-2,17 (m, 1H, CHH), 2,53 (s, 3H, CH₃), 2,59-2,69 (m, 2H, CH₂), 2,76-2,89 (m, 1H, CHH), 5,14 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 6,56 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6,59 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,02 (s, 2H, NH₂), 7,36 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,98, 23,14, 30,52, 55,92, 104,15, 110,48, 111,37, 134,92, 148,17, 150,55, 153,62, 162,59, 169,65, 172,57; LCMS: MH = 287; Anál. calc. para C₁₄H₁₄N₄O₃ + 0,3 H₂O: C, 57,65; H, 5,05; N, 19,21. Encontrado: C, 57,50; H, 4,73; N, 19,00.

5.18 (S)-3-(5-AMINO-2-METIL-4-OXOQUINAZOLIN-3(4H)-IL)-3-METILPIPERIDIN-2,6-DIONA

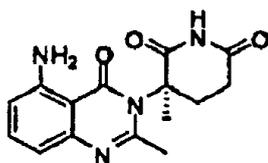


45 Etapa 1: Una mezcla de 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (2,0 g, 9,7 mmol), bromhidrato de (S)-3-amino-3-metil-piperidina-2,6-diona (2,2 g, 9,7 mmol), imidazol (1,5 g, 21 mmol) y fosfito de trifenilo (3,7 g, 12 mmol) en DMF (20 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 45 °C durante 40 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano-acetonitrilo. El producto eluyó en acetonitrilo al 15 %, proporcionando (S)-3-metil-3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color amarillo (0,70 g, rendimiento del 22 %): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,94 (s, 3H, CH₃), 2,35-2,40 (m, 1H, CHH), 2,45-2,59 (m, 2H, 2CHH), 2,71-2,83 (m, 4H, CH₃, CHH), 7,75-7,82 (m, 2H, Ar), 7,95 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H, Ar), 10,86 (s, 1H, NH).

50 Etapa 2: Una mezcla de (S)-3-metil-3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona (0,30 g, 1,0 mmol) y Pd al 10 %-C (0,2 g, húmedo al 50 %), en 200 ml de 3:1 de acetato de etilo-metanol se agitó en una atmósfera de 344,74 kPa (50 psi) de H₂ durante 45 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó. El

residuo se disolvió de nuevo en 200 ml de 4:1 de diclorometano-acetona y se añadió dióxido de manganeso (0,20 g, 2,2 mmol). Esta mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano-acetonitrilo, eluyendo (S)-3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color beige (0,10 g, rendimiento del 37 %): HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 1,63 (99,20 %); p.f. 297-299 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,88 (s, 3H, CH₃), 2,31-2,36 (m, 1H, CHH), 2,53-2,59 (m, 2H, 2CHH), 2,62 (s, 3H, CH₃), 2,71-2,84 (m, 1H, CHH), 6,53-6,56 (m, 2H, Ar), 6,95 (a, 2H, NH₂), 7,35 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,72 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 24,5, 26,3, 28,3, 29,0, 62,2, 104,2, 110,5, 110,8, 135,0, 147,4; 150,4, 152,9, 164,9, 171,5, 173,0; Anál. Calc. para C₁₅H₁₆N₄O₃: C, 59,99; H, 5,37; N, 18,66. Encontrado: C, 59,61; H, 5,43; N, 18,59.

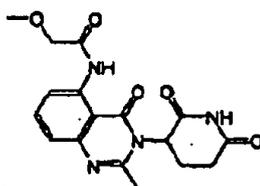
5.19 (R)-3-(5-AMINO-2-METIL-4-OXOQUINAZOLIN-3(4H)-IL)-3-METILPIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: Una mezcla de 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (2,0 g, 9,7 mmol), bromhidrato de (R)-3-amino-3-metil-piperidina-2,6-diona (2,2 g, 9,7 mmol), imidazol (1,5 g, 21 mmol) y fosfito de trifenilo (3,7 g, 12 mmol) en DMF (20 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 45 °C durante 40 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano-acetonitrilo. El producto se eluyó en acetonitrilo al 60 %, proporcionando (R)-3-metil-3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color amarillo (0,60 g, rendimiento del 19 %); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,94 (s, 3H, CH₃), 2,35-2,40 (m, 1H, CHH), 2,45-2,59 (m, 2H, 2CHH), 2,71-2,83 (m, 4H, CH₃, CHH), 7,75-7,82 (m, 2H, Ar), 7,95 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H, Ar), 10,86 (s, 1H, NH).

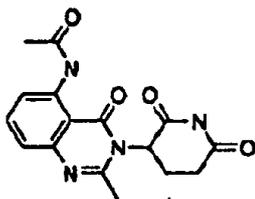
Etapa 2: Una mezcla de (R)-3-metil-3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona (0,40 g, 1,2 mmol) y Pd al 10 %-C (0,2 g, húmedo al 50 %) en 200 ml de 3:1 de acetato de etilo-metanol se agitó en una atmósfera de 344,74 kPa (50 psi) de H₂ durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano-acetonitrilo, proporcionando (R)-3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanquecino (0,16 g rendimiento del 44 %): HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 1,62 (98,71 %); p.f. 295-297 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,88 (s, 3H, CH₃), 2,31-2,36 (m, 1H, CHH), 2,53-2,59 (m, 2H, 2CHH), 2,62 (s, 3H, CH₃), 2,71-2,84 (m, 1H, CHH), 6,53-6,56 (m, 2H, Ar), 6,95 (a, 2H, NH₂), 7,35 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,72 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 24,5, 26,3, 28,3, 29,0, 62,2, 104,2, 110,5, 110,8, 135,0, 147,4, 150,4, 152,9, 164,9, 171,5, 173,0; Anál. Calc. para C₁₅H₁₆N₄O₃: C, 59,99; H, 5,37; N, 18,66. Encontrado: C, 59,73; H, 5,26; N, 18,69.

5.20 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-IL]-2-METOXI-ACETAMIDA



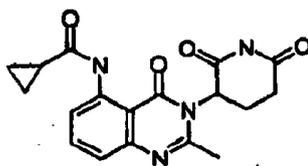
A una mezcla agitada de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,11 g, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió cloruro de metoxiacetilo (0,06 ml, 0,70 mmol) y se calentó a 80 °C durante una hora. La mezcla se inactivó con unas gotas de metanol. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-il]-2-metoxi-acetamida (44 mg, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color blanco; HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente a 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,77 min (96,3 %); p.f., 282-284 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,20-2,22 (m, 1H, CHH), 2,60-2,85 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 3,40 (s, 3H, °CH₃), 4,04 (s, 2H, °CH₂), 5,30 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,30-8,64 (m, 3H, Ar), 11,09 (s, 1H, NH), 12,31 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,77, 23,31, 30,62, 56,71, 59,04, 71,88, 107,95, 115,39, 120,94, 135,51, 138,89, 147,90, 154,84, 162,69, 169,12, 169,34, 172,64. LCMS MH = 359; Anál. Calc. para C₁₇H₁₈N₄O₅ + 0,7 H₂O: C, 55,04; H, 5,27; N, 15,10. Encontrado: C, 54,75; H, 5,32; N, 14,91.

5.21 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-IL]-ACETAMIDA



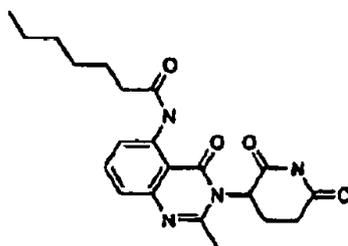
5 A una mezcla agitada de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,45 g, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,63 ml, 8,8 mmol) y se calentó a 80 °C durante una hora. La mezcla se inactivó con unas gotas de metanol. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-il]-acetamida (80 mg, rendimiento del 16 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 5,15 min (98,6 %); p.f., 320-322 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,16 (s, 3H, CH₃), 2,18-2,24 (m, 1H, CHH), 2,59-2,90 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 5,32 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,28-8,54 (m, 3H, Ar), 11,08 (s, 1H, NH), 11,70 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,65, 23,35, 25,29, 30,57, 56,71, 107,39, 115,09, 120,38, 135,63, 139,84, 147,84, 154,71, 163,01, 168,67, 169,29, 172,60. LCMS MH = 329; Anál. Calc. para C₁₆H₁₆N₄O₄ + 2,2 H₂O: C, 52,23; H, 5,59; N, 15,23. Encontrado: C, 52,20; H, 5,57; N, 15,21.

5.22 2-CICLOPROPIL-N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-IL]-ACETAMIDA



15 A una mezcla agitada de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,41 g, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,24 ml, 2,7 mmol) y se calentó a 80 °C durante una hora. La mezcla se inactivó con unas gotas de metanol. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar 2-ciclopropil-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-il]-acetamida en forma de un sólido de color blanco (110 mg, rendimiento del 23 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 35/65 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 2,78 min (98,2 %); p.f., 239-241 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,87 (d, J = 5 Hz, 4H, CH₂CH₂), 1,70-1,75 (c, J = 6 Hz, 1H, CH), 2,20-2,25 (m, 1H, CHH), 2,59-2,88 (m, 5H, CH₂, CH₃), 5,33 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 7,26-8,52 (m, 3H, Ar), 11,10 (s, 1H, NH), 12,03 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 7,88, 7,99, 16,26, 20,68, 23,34, 30,56, 56,73, 115,24, 120,29, 135,64, 139,80, 147,85, 154,72, 163,14, 169,34, 171,92, 172,60. LCMS MH = 355; Anál. Calc. para C₁₈H₁₈N₄O₄ + 1,7 H₂O: C, 56,16; H, 5,60; N, 14,55. Encontrado: C, 55,90; H, 5,50; N, 14,31.

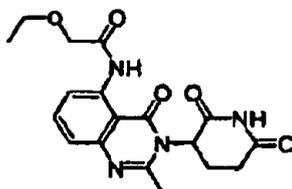
5.23 [3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-IL]-AMIDA DEL ÁCIDO HEPTANOICO



30 A una mezcla agitada de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,49 g, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió cloruro de heptanoilo (0,88 ml, 5,7 mmol) y se calentó a 80 °C durante dos horas. La mezcla se inactivó con unas gotas de metanol. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-il]-amida del ácido heptanoico en forma de un sólido de color blanco (120 mg, rendimiento del 18 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 7,12 min (95,5 %); p.f., 230-232 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,86 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,24-1,36 (m, 6H, 3CH₂), 1,56-1,65 (m, 2H, CH₂), 2,18-2,23 (m, 1H, CHH), 2,40 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 2,59-2,88 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 5,32 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH),

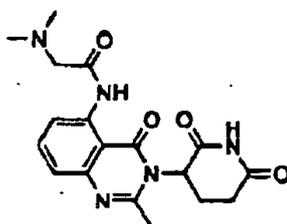
7,26-8,55 (m, 3H, Ar), 11,09 (s, 1H, NH), 11,74 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 13,87, 20,65, 21,89,23,35, 24,66, 28,05, 30,60, 30,95, 37,64, 56,73, 107,43, 115,12, 120,32, 135,63, 139,85, 147,86, 154,71, 163,07, 169,28, 171,51,172,57. LCMS MH = 399; Anál. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4 + 0,3 \text{H}_2\text{O}$: C, 62,45; H, 6,64; N, 13,87. Encontrado: C, 62,28; H, 6,66; N, 13,61.

5 **5.24 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-IL]-2-ETOXI-ACETAMIDA**



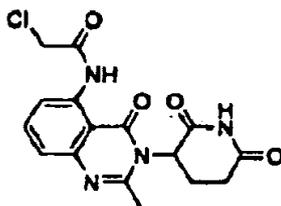
A una solución agitada de ácido etoxiacético (0,39 ml, 4,2 mmol), cloruro de oxalilo (0,34 ml, 3,9 mmol) en éter dietílico (3 ml) se le añadió DMF (0,02 ml). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante dos horas seguido de la adición de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,60 g, 2,0 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió y se inactivó con metanol (~5 ml). El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-il]-2-etoxi-acetamida en forma de un sólido de color blanco (90 mg, rendimiento del 12 %); HPLC, Waters Symmetry C_{18} , 5 μm , 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 5,75 min (99,6 %); p.f., 291-293 $^\circ\text{C}$; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,23 (t, J = 6 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2,18-2,25 (m, 1H, CHH), 2,58-2,92 (m, 6H, CHCH_2 , CH_3), 3,57 (c, J = 7 Hz, 2H, CH_2CH_3), 4,01-4,12 (dd, J = 16 Hz, 2H, CH_2O), 5,30 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,30-8,64 (m, 3H, Ar), 11,07 (s, 1H, NH), 12,52 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 14,61, 20,81, 23,25, 30,52, 56,64, 67,05, 70,09, 107,95, 115,13, 120,83, 135,55, 138,97, 147,90, 154,80, 162,61, 169,38, 169,54, 172,51. LCMS MH = 373; Anál. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 58,06; H, 5,41; N, 15,05. Encontrado: C, 57,83; H, 5,37; N, 14,92.

5.25 CLORURO DE 2-DIMETILAMINO-N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-IL]-ACETAMIDA HIDRÓGENO



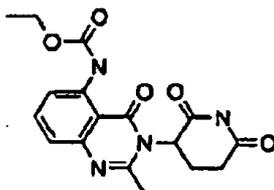
A una suspensión agitada de 2-cloro-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-il]-acetamida (0,75 g, 2,1 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió dimetilamina en THF (3,6 ml, 2 N, 7,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 días, a la mezcla se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (sat., 10 ml) y agua (10 ml). Después de 1 hora, la suspensión se filtró y se lavó con agua (5 ml) para dar un sólido de color blanco. A la suspensión agitada del sólido anterior en cloruro de metileno (20 ml) se le añadió HCl en éter (2 ml, 2 N, 4 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la suspensión se filtró y se lavó con cloruro de metileno (2 x 20 ml) para dar cloruro de 2-dimetilamino-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-il]-acetamida hidrógeno en forma de un sólido de color blanco (0,72 g, rendimiento del 85 %); HPLC: Waters Symmetry C_{18} , 5 μm , 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ al 0,1 %, 2,50 min (62,2 %) y 2,71 (37,7 %); p.f.: 256-258 $^\circ\text{C}$; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 2,21-2,28 (m, 1H, CHH), 2,61-2,70 (m, 2H, 2CHH), 2,73 (s, 3H, CH_3), 2,88 (s, 6H, 2 CH_3), 2,93-3,00 (m, 1H, CHH), 4,40 (d, J = 4 Hz, 2H, CH_2), 5,44 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,45 (dd, J = 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,88 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,46 (dd, J = 1,8 Hz, 1H, Ar), 10,48 (s a, 1H, HCl), 11,11 (s, 1H, NH), 11,50 (s a, 1H, HCl), 11,86 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 20,57, 23,04, 30,52, 43,16, 56,83, 58,16, 107,98, 116,49, 120,95, 135,94, 138,34, 146,82, 155,92, 162,45, 163,75, 169,02, 172,63; LCMS: MH = 372; Anál. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4 + 1,8 \text{HCl} + 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 48,47; H, 5,38; N, 15,70; Cl, 14,31. Encontrado: C, 48,34; H, 5,03; N, 15,39; Cl, 14,03.

5.26 2-CLORO-N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-IL]-ACETAMIDA



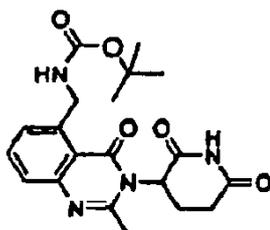
La mezcla agitada de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (4,0 g, 14 mmol) y cloruro de cloroacetilo (7,7 ml, 98 mmol) se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 15 minutos. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió acetonitrilo (5 ml). La suspensión se filtró y se lavó con acetato de etilo (2 x 10 ml) para dar un sólido de color blanco. El sólido se agitó en metanol (50 ml) durante una noche. La suspensión se filtró y se lavó con metanol (20 ml) para dar 2-cloro-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-il]-acetamida en forma de un sólido de color blanco (4,5 g, rendimiento del 90 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 12,79 min (97,6 %); p.f.: 275-277 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,18-2,25 (m, 1H, CHH), 2,61-2,80 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,86-2,91 (m, 1H, CHH), 4,48-4,53 (m, 2H, CH₂), 5,36 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,39 (dd, J = 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,83 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,57 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 10,7 (s a, 1H, HCl), 11,11 (s, 1H, NH), 12,26 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,66, 23,10, 30,60, 43,56, 56,84, 107,89, 115,65, 120,87, 135,77, 138,87, 147,17, 155,49, 162,67, 165,55, 169,14, 172,60; LCMS: MH = 363, 365; Anál. Calc. para C₁₆H₁₅N₄O₄Cl + 1,05 HCl: C, 47,92; H, 4,03; N, 13,97; Cl, 18,12. Encontrado: C, 48,24; H, 3,79; N, 13,84; Cl, 18,27.

15 **5.27 ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO [3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHIDRO-QUINAZOLIN-5-IL]-CARBÁMICO**



A una mezcla agitada de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,41 g, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió cloroformiato de etilo (0,45 ml, 4,7 mmol) y se calentó a 80 °C durante tres horas. La mezcla se inactivó con unas gotas de metanol. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar éster etílico del ácido [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-il]-carbámico en forma de un sólido de color blanco (130 mg, rendimiento del 27 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,26 min (99,2 %); p.f., 284-286 °C (descompuesto); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2,15-2,19 (m, 1H, CHH), 2,58-2,90 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,16 (c, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 5,31 (dd, J = 6,11 Hz, 1H, CH), 7,23-8,24 (m, 3H, Ar), 11,08 (s, 1H, NH), 11,30 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 14,28, 20,72, 23,28, 30,53, 56,70, 60,99, 107,14, 113,36, 119,59, 135,73, 140,00, 147,95, 152,66, 154,73, 169,31, 172,54. LCMS MH = 359; Anál. Calc. para C₁₇H₁₈N₄O₅ + 0,8 H₂O: C, 54,78; H, 5,30; N, 15,03. Encontrado: C, 54,67; H, 4,99; N, 14,80.

30 **5.28 ÉSTER TERC-BUTÍLICO DEL ÁCIDO [3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHIDRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-CARBÁMICO**



Etapa 1: Una mezcla de éster metílico del ácido 2-metil-6-nitro-benzoico (99 g, 508 mmol), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBH) (80 g, 279 mmol), en acetato de metilo (600 ml) se calentó a 78 °C durante 40 minutos, mientras se agitaba con un agitador mecánico. Después, se añadió una solución de 2,2'-azobisisobutiro-nitrilo (AIBN) (4,2 g, 25 mmol) en acetato de metilo (80 ml) y se calentó a 75 °C durante 11 horas. La mezcla se dejó enfriar a 15 °C y se agitó durante 2 horas para madurar el precipitado. La suspensión se filtró y se lavó con acetato de metilo a 10 °C (2 x 50 ml) para dar un filtrado de color pardo. Al filtrado se le añadió heptano (500 ml). La solución se lavó con

5 salmuera al 2 % (2 x 500 ml) y agua (2 x 500 ml). La capa orgánica se concentró a aproximadamente 2 volúmenes, se añadió t-butil metil éter (300 ml), se calentó a 70 °C durante 15 minutos, la solución se enfrió a 53 °C durante una hora, se sembró con el producto (aproximadamente 250 mg) a 45 °C y después a 20-25 °C, mientras se soplabla nitrógeno con una pipeta de vidrio durante una noche. La suspensión resultante se filtró a través de un embudo de tamaño de poro medio, se lavó con un disolvente mixto enfriado previamente a 10 °C de heptano/MTBE (1/2 vol/vol) y se secó con succión una campana durante una noche para dar éster metílico del ácido 2-bromometil-6-nitro-benzoico en forma de un sólido de color blanquecino (49 g, rendimiento del 35 %). El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa 2: Una mezcla agitada de éster metílico del ácido 2-bromometil-6-nitro-benzoico (36,6 g, 134 mmol), iminodicarboxilato de di-terc-butilo (29,1 g, 134 mmol), carbonato de cesio (89,3 g, 274 mmol) y yoduro de litio (0,89 g, 6,7 mmol) en 2-butanona (400 ml) se calentó a reflujo en un baño de aceite a 100 °C durante 12 horas mientras se agitaba con un agitador mecánico. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron salmuera (300 ml), agua (300 ml), acetato de etilo (750 ml), se agitó durante 10 minutos y después la suspensión se filtró a través de una capa de Celite. Las dos capas se separaron, la capa orgánica se evaporó para dar un menor volumen y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio mientras se decoloraba al mismo tiempo con carbón a temp. ambiente durante 30 minutos. La mezcla de color negro se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se evaporó para dar éster metílico del ácido 2-(di-terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-nitro-benzoico en forma de un aceite de color pardo (51,53 g, rendimiento del 94 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

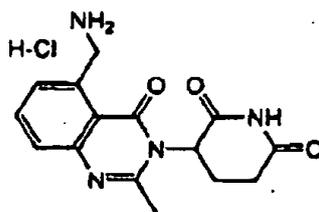
20 Etapa 3: A una solución agitada de color pardo de éster metílico del ácido 2-(di-terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-nitro-benzoico (51,53 g, 126 mmol) en cloruro de metileno (600 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (18,2 ml, 245 mmol), y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante una noche. A la solución se le añadió bicarbonato sódico sat. (400 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar éster metílico del ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-nitro-benzoico en forma de un aceite de color pardo (41,4 g, rendimiento en bruto del 106 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Etapa 4: Una mezcla de éster metílico del ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-nitro-benzoico (38,96 g, 126 mmol), hidróxido de litio (3,61 g, 151 mmol) en metanol (450 ml) y agua (225 ml) se agitó con un agitador mecánico a temp. ambiente durante una noche. El metanol se evaporó y a la solución acuosa se le añadió HCl 1 N (200 ml) para formar el precipitado. Se añadió éter (300 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La suspensión se filtró, se lavó con agua (100 ml) y éter (100 ml) y se secó por succión en una campana durante una noche para dar ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-nitro-benzoico en forma de un sólido de color amarillo (22,4 g, rendimiento del 60 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Etapa 5: Una mezcla de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-6-nitro-benzoico (2,19 g, 75 mmol) en metanol (530 ml) y paladio/carbono (0,2 g) se hidrogenó con un agitador Parr durante una noche a 351,63 kPa (51 psi). La mezcla de color negro se filtró a través de una capa de Celite, y el filtrado se evaporó para dar un aceite espumoso de color pardo, que se agitó en éter (300 ml) durante una noche. La suspensión se filtró para dar ácido 2-amino-6-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-benzoico en forma de un sólido de color amarillo (13,0 g, rendimiento del 65 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 Etapa 6: A una solución agitada de ácido 2-amino-6-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-benzoico (13,0 g, 48,8 mmol), imidazol (3,99 g, 58,6 mmol) en acetonitrilo (160 ml) se le añadió cloruro de acetilo (4,18 ml, 58,6 mmol), y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadió cloruro de 3-amino-piperidina-2,6-diona hidrógeno (8,03 g, 48,8 mmol), imidazol (6,65 g, 97,6 mmol) y fosfito de trifenilo (15,4 ml, 58,6 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (500 ml). La suspensión se filtró, se lavó con agua (50 ml), acetato de etilo (20 ml), éter (50 ml) y se secó por succión para dar éster terc-butílico del ácido [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-carbámico en forma de un sólido de color pardo (10,5 g, rendimiento del 54 %): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 5,50 min (98,5 %); p.f.: 206-208 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,40 (s, 9H, 3CH₃), 2,15-2,20 (m, 1H, CHH), 2,55-2,68 (m, 5H, CH₃, 2CHH), 2,79-2,86 (m, 1H, CHH), 4,63-4,367 (m, 2H, CH₂), 5,22 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 7,20 (t, J = 6 Hz, 1H, NH), 7,32 (d, J = 8, Hz, 1H, Ar), 7,48 (d, J = 8 Hz, 1 H, Ar), 7,76 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,79, 23,27, 28,19,30,57, 42,82,56,47, 77,91, 117,53, 123,86, 125,33, 133,92, 141,76, 148,44, 154,76, 155,67, 161,01, 169,51, 172,59; LCMS: MH = 401; Anál. Calc. para C₂₀H₂₄N₄O₅ + 0,5 H₂O: C, 58,67; H, 6,15; N, 13,68. Encontrado: C, 58,45; H, 5,88; N, 13,34.

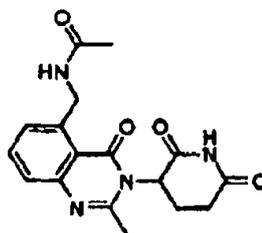
5.29 3-(5-AMINOMETIL-2-METIL-4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA



Etapa 1: A una solución agitada de color pardo de éster terc-butílico del ácido [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-carbámico (10,4 g, 25,9 mmol) en metanol (108 ml) y cloruro de metileno (108 ml) se le añadió HCl 2 M en éter (304 ml), y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se agitó en éter (200 ml) durante 2 horas. La suspensión se filtró para dar cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno en forma de un sólido de color amarillo claro (8,9 g, rendimiento en bruto del 102 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

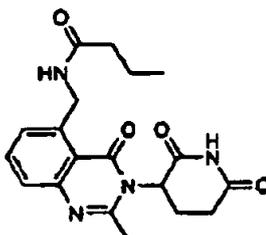
Etapa 2: Se agitó cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (1,0 g) en isopropanol (10 ml) durante una noche, y la suspensión se filtró. El sólido resultante se agitó adicionalmente en metanol (10 ml) durante una noche, y la suspensión se filtró. El sólido se disolvió en agua pura (60 ml), y la solución se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). El producto acuoso se evaporó para dar cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno en forma de un sólido de color blanquecino (0,35 g, rendimiento del 35 %); HPLC, Waters Xterra RP 18, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, Waters LC Módulo 1, 05/95 de CH₃CN/0,1 % (HCO₂)NH₄, 8,04 min (99,9 %); p.f., 256 °C (descompuesto); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,14-2,20 (m, 1 M, CHH), 2,58-2,92 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,25-4,32 (m, 1H, NHCHH), 4,58-4,64 (m, 1H, NHCHH), 5,33 (dd, J = 6,11 Hz, 1H, CH), 7,53-7,89 (m, 3H, Ar), 8,31 (s a, 3H, CINH₃), 11,06 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,58,23,15, 30,508, 41,38, 56,64, 118,38, 127,51, 129,25, 34,20, 134,33, 147,86, 155,63, 160,86, 169,26, 172,59. LCMS MH = 301; Anál. Calc. para C₁₅H₁₇N₄O₃ Cl + 0,5 H₂O y + 0,55 HCl: C, 49,25; H, 5,11; N, 15,31; Cl, 15,02. Encontrado: C, 49,23; H, 5,00; N, 15,24; Cl, 14,97.

5.30 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-ACETAMIDA



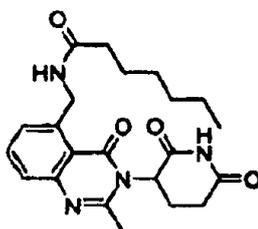
A una mezcla agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,65 g, 1,9 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron cloruro de acetilo (0,13 ml, 1,8 mmol) y N,N-diisopropil etilamina (0,70 ml, 4,3 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-acetamida en forma de un sólido de color amarillo claro (104 mg, rendimiento del 16 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 3,93 min (99,0 %); p.f., 293-291 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,92 (s, 3H, CH₃), 2,14-2,20 (m, 1H, CHH), 2,57-2,86 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,73-4,77 (m, 2H, CH₂NH), 5,23 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,31-7,76 (m, 3H, Ar), 8,22 (t, J = 6 Hz, 1H, CH₂NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,78, 22,60, 23,26, 30,58, 41,49, 56,48, 117,65, 124,48, 125,42, 133,83, 141,06, 148,44, 154,75, 160,95, 169,32, 169,51, 172,58. LCMS MH = 343; Anál. Calc. para C₁₇H₁₈N₄O₄: C, 59,64; H, 5,30; N, 16,37. Encontrado: C, 59,46; H, 5,05; N, 16,24.

5.31 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-BUTIRAMIDA



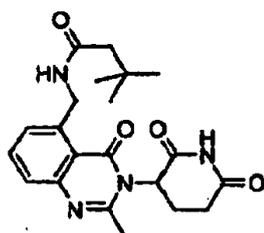
A una mezcla agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,53 g, 1,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron cloruro de butirilo (0,25 ml, 2,4 mmol) y N,N-diisopropil etilamina (0,65 ml, 3,9 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-butiramida en forma de un sólido de color amarillo claro (270 mg, rendimiento del 46 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 5,18 min (98,6 %); p.f., 250-252 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,56 (m, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2,15-2,20 (m, 3H, CH₂, CHH), 2,57-2,89 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,77-4,85 (m, 2H, CH₂NH), 5,23 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,30-7,76 (m, 3H, Ar), 8,18 (t, J = 5 Hz, 1H, CH₂NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 13,65, 18,67, 20,77, 23,27, 30,58, 37,32, 41,39, 56,47, 117,63, 124,28, 125,38, 133,83, 141,23, 148,44, 154,76, 160,95, 169,51, 172,14, 172,60. LCMS MH = 371; Anál. Calc. para C₁₉H₂₂N₄O₄: C, 61,61; H, 5,99; N, 15,13. Encontrado: C, 61,49; H, 5,76; N, 15,00.

5.32 [3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-AMIDA DEL ÁCIDO HEPTANOICO



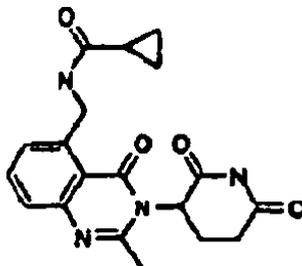
A una mezcla agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,49 g, 1,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron cloruro de heptanoilo (0,34 ml, 2,2 mmol) y N,N-diisopropil etilamina (0,60 ml, 3,7 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-amida del ácido heptanoico en forma de un sólido de color amarillo claro (280 mg, rendimiento del 47 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,10 min (97,8 %); p.f., 208-210 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,86 (t, J = 6 Hz, 3H, CH₃), 1,25-2,21 (m, 11H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CHH), 2,57-2,89 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,68-4,84 (m, 2H, CH₂NH), 5,23 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 7,29-7,75 (m, 3H, Ar), 8,18 (t, J = 6 Hz, 1H, CH₂NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 13,87, 20,77, 21,98, 23,27, 25,22, 28,31, 30,59, 31,96, 35,37, 38,68, 38,96, 39,23, 39,51, 39,79, 40,07, 40,35, 41,39, 56,47, 117,63, 124,30, 125,39, 133,78, 141,23, 148,44, 154,75, 160,95, 169,51, 172,29, 172,59. LCMS MH = 413; Anál. Calc. para C₂₂H₂₈N₄O₄: C, 64,06; H, 6,84; N, 13,58. Encontrado: C, 64,05; H, 6,80; N, 13,58.

5.33 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-3,3-DIMETIRAMIDA

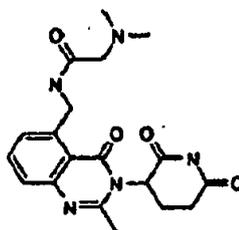


A una mezcla agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,49 g, 1,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron cloruro de t-butylacetilo (0,31 ml, 2,2 mmol) y N,N-diisopropil etilamina (0,60 ml, 3,7 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-3,3-dimetil-butiramida en forma de un sólido de color amarillo claro (120 mg, rendimiento del 22 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 5,74 min (98,4 %); p.f., 212-214 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,96 (s, 9H, 3CH₃), 2,08 (s, 2H, CH₂Me₃), 2,12-2,19 (m, 1H, CHH), 2,57-2,86 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,68-4,85 (m, 2H, CH₂NH), 5,24 (dd, J = 6,11 Hz, 1H, CH), 7,34-7,76 (m, 3H, Ar), 8,11 (t, J = 6 Hz, 1H, CH₂NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,76, 23,28, 29,69, 30,47, 30,58, 41,43, 48,76, 56,47, 117,65, 124,64, 125,42, 133,77, 141,19, 148,42, 154,75, 160,93, 169,51, 170,97, 172,60. LCMS MH = 399; Anál. Calc. para C₂₁H₂₆N₄O₄ + 0,1 H₂O: C, 63,02; H, 6,60; N, 14,00. Encontrado: C, 62,86; H, 6,70;

N, 13,92.

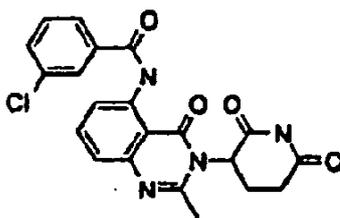
5.34 [3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-AMIDA DEL ÁCIDO CICLOPROPANOCARBOXÍLICO

5 A una mezcla agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,53 g, 1,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron cloruro del ácido ciclopropano carboxílico (0,16 ml, 1,7 mmol) y N,N-diisopropil etilamina (0,59 ml, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-il-metil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (310 mg, rendimiento del 54 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 5,50 min (98,6 %); p.f., descompuesto a 298 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,67-0,70 (m, 4H, ciclo-CH₂CH₂), 1,65-1,73 (m, 1H, ciclo-CH), 2,11-2,20 (m, 1H, CHH), 2,57-2,89 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,77-4,87 (m, 2H, CH₂NH), 5,23 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 7,31-7,78 (m, 3H, Ar), 8,44 (t, J = 6 Hz, 1H, CH₂NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 6,28, 13,57, 20,76, 23,28, 30,58, 41,53, 56,47, 117,65, 124,50, 125,44, 133,89, 141,14, 148,44, 154,77, 160,94, 169,53, 172,60, 172,73. LCMS MH = 369; Anál. Calc. para C₁₉H₂₀N₄O₄ + 0,1 H₂O: C, 61,65; H, 5,50; N, 15,13. Encontrado: C, 61,48; H, 5,47; N, 14,97.

5.35 2-DIMETILAMINO-N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-IL-METIL]-ACETAMIDA

20 A una solución agitada de ácido dimetilamino-acético (0,27 g, 1,9 mmol) en DMF en un baño de aceite a 40 °C (8 ml) se le añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (0,35 g, 2,1 mmol) y se agitó durante una hora. Después, se añadió cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,65 g, 1,9 mmol) y se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar 2-dimetilamino-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-il-metil]-acetamida en forma de un sólido de color amarillo claro (340 mg, rendimiento del 46 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 05/95 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, 7,29 min (99,8 %); p.f., 275 °C (descompuesto); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,16-2,19 (m, 7H, CHH y NMe₂), 2,63-2,91 (m, 8H, CHCH₂, CH₃ y NCH₂), 4,74-4,76 (m, 2H, CH₂NH), 5,25 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 7,31-7,76 (m, 3H, Ar), 8,26 (t, J = 6 Hz, 1H, CH₂NH), 11,03 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,68, 23,31, 30,59, 41,62, 45,54, 56,51, 62,81, 117,69, 125,53, 125,74, 133,96, 140,54, 148,52, 154,82, 161,03, 169,42, 169,63, 172,63. LCMS MH = 386; Anál. Calc. para C₁₉H₂₃N₅O₄: C, 59,21; H, 6,01; N, 18,17. Encontrado: C, 58,95; H, 6,05; N, 17,79.

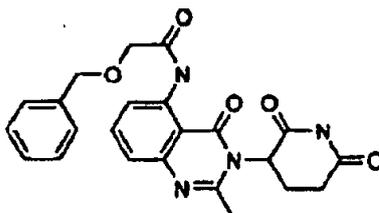
5.36 3-CLORO-N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-IL]-BENZAMIDA



5 A una mezcla agitada de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,46 g, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió cloruro de 3-clorobenzilo (0,68 ml, 5,3 mmol) y se calentó a 80 °C durante tres horas. La mezcla se inactivó con unas gotas de metanol. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar 3-cloro-N-

10 [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-il]-benzamida en forma de un sólido de color blanco (300 mg, rendimiento del 46 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 7,04 min (98,2 %); p.f., 326-328 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,18-2,28 (m, 1H, CHH), 2,61-2,92 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 5,36 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,37-8,70 (m, 7H, Ar), 11,12 (s, 1H, NH), 12,72 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,74, 23,39, 30,66, 40,41, 56,90, 115,69, 121,28, 125,21, 127,12, 131,13, 132,14, 135,78, 163,46, 169,30, 172,59, 172,62. LCMS MH = 425, 427; Anál. Calc. para C₂₁H₁₇N₄O₄Cl + 0,3 H₂O: C, 58,62; H, 4,12; N, 13,02; Cl, 8,24. Encontrado: C, 58,46; H, 3,74; N, 12,70; Cl, 7,98.

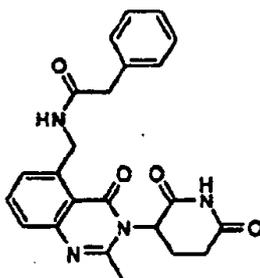
15 **5.37 2-BENCILOXI-N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-IL]-ACETAMIDA**



20 A una mezcla agitada de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona (0,42 g, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió cloruro de benciloxiacetilo (0,75 ml, 4,8 mmol) y se calentó a 80 °C durante tres horas. La mezcla se inactivó con unas gotas de metanol. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar 2-benciloxi-

25 N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-il]-acetamida en forma de un sólido de color blanco (280 mg, rendimiento del 47 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,46 min (99,2 %); p.f., 272-274 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,17-2,22 (m, 1H, CHH), 2,65-2,93 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,13-4,30 (dd, J = 15, 36 Hz, 2H, CH₂), 4,64 (s, 2H, CH₂), 5,33 (dd, J = 5, 11 Hz, 1H, CH), 7,25-8,68 (m, 8H, Ar), 11,10 (s, 1H, NH), 12,48 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,62, 23,38, 30,83, 56,93, 70,17, 72,80, 107,95, 115,38, 120,97, 127,47, 127,53, 128,13, 135,52, 137,33, 138,95, 147,90, 154,90, 162,73, 168,94, 169,28, 172,51, 172,62. LCMS MH = 435; Anál. Calc. para C₂₃H₂₂N₄O₅ + 0,6 H₂O: C, 62,04; H, 5,25; N, 12,58. Encontrado: C, 61,82; H, 4,90; N, 12,49.

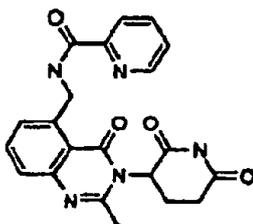
30 **5.38 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-2-FENIL-ACETAMIDA**



A una mezcla agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,51 g, 1,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió cloruro de fenil acetilo (0,22 ml, 1,7 mmol) y N,N-diisopropil etilamina (0,57 ml, 3,5 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y

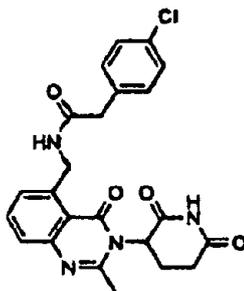
el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-2-fenil-acetamida en forma de un sólido de color amarillo claro (254 mg, rendimiento del 40 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 5,70 min (98,5 %); p.f., 275-277 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,11-2,18 (m, 1H, CHH), 2,58-2,86 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 3,53 (s, 2H, CH₂), 4,74-4,78 (m, 2H, CH₂NH), 5,23 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,21-7,71 (m, 8H, Ar), 8,35 (t, J = 6 Hz, 1H, CH₂NH), 11,01 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,74, 23,27, 30,58, 41,69, 42,41, 56,48, 117,69, 124,70, 125,56, 126,34, 128,20, 129,03, 133,80, 136,30, 140,74, 148,44, 154,79, 160,91, 169,48, 170,23, 172,58. LCMS MH = 419; Anál. Calc. para C₂₃H₂₂N₄O₄ + 0,2 H₂O: C, 65,45; H, 5,35; N, 13,27. Encontrado: C, 65,32; H, 5,04; N, 13,10.

10 **5.39 [3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-AMIDA DEL ÁCIDO PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO**

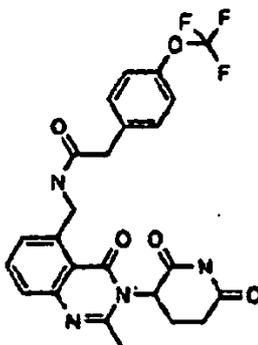


15 A una mezcla agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,55 g, 1,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno de cloruro de picolinóilo (0,32 g, 1,8 mmol) y N,N-diisopropil etilamina (0,62 ml, 3,8 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar [3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (67 mg, rendimiento del 10 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,85 min (99,4 %); p.f., 261-263 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,08-2,27 (m, 1H, CHH), 2,64-2,93 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,91-5,05 (m, 2H, CH₂NH), 5,27 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,33-8,69 (m, 7H, Ar), 9,32 (t, J = 6 Hz, 1H, CH₂NH), 11,06 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,73, 23,31, 30,62, 42,12, 56,57, 117,72, 121,86, 125,18, 125,76, 126,60, 134,05, 137,82, 140,30, 148,55, 149,77, 154,87, 161,17, 163,79, 169,47, 172,65. LCMS MH = 406; Anál. Calc. para C₂₁H₁₉N₅O₄ + 0,5 H₂O: C, 60,86; H, 4,86; N, 16,90. Encontrado: C, 60,72; H, 4,62; N, 16,69.

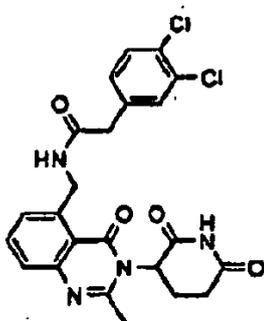
25 **5.40 2-(4-CLORO-FENIL)-N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-ACETAMIDA**



30 A una solución agitada de ácido (4-cloro-fenil)-acético (0,31 g, 1,8 mmol) en DMF en un baño de aceite a 40 °C (8 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,33 g, 2,0 mmol) y se agitó durante una hora. A la mezcla se le añadió cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,62 g, 1,8 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar 2-(4-cloro-fenil)-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-acetamida en forma de un sólido de color blanquecino (580 mg, rendimiento del 70 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,10 min (98,5 %); p.f., 285 °C (descompuesto); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,14-2,19 (m, 1H, CHH), 2,57-2,86 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 3,54 (s, 2H, ArCH₂), 4,74-4,78 (m, 2H, CH₂NH), 5,23 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,26-7,72 (m, 7H, Ar), 8,39 (t, J = 6 Hz, 1H, CH₂NH), 11,02 (s, 1 H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,74, 23,28, 30,59, 41,49, 41,72, 56,48, 117,68, 124,72, 125,59, 128,13, 130,92, 131,08, 133,82, 135,32, 140,64, 148,44, 154,80, 160,90, 169,50, 169,88, 172,59. LCMS MH = 453, 455; Anál. Calc. para C₂₃H₂₁N₄O₄Cl + 0,15 H₂O + 0,06 CH₂Cl₂: C, 60,12; H, 4,69; N, 12,16; Cl, 8,62. Encontrado: C, 59,78; H, 4,60; N, 12,22; Cl, 9,00.

5.41 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHIDRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-2-(4-TRIFLUOROMETOXI-FENIL)-ACETAMIDA

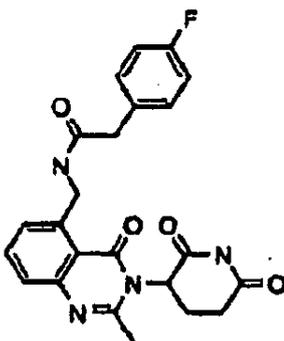
5 A una solución agitada de ácido (4-cloro-fenil)-acético (0,35 g, 1,6 mmol) en DMF en baño de aceite a 40 °C (8 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,29 g, 1,8 mmol) y se agitó durante una hora. A la mezcla se le añadió cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,54 g, 1,6 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno 4 %/96 %) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-acetamida en forma de un sólido de color blanco (600 mg, rendimiento del 74 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,46 min (99,1 %); p.f., 217-219 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,14-2,19 (m, 1H, CHH), 2,57-2,89 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 3,58 (s, 2H, ArCH₂), 4,69-4,85 (m, 2H, CH₂NH), 5,24 (dd, J = 6,11 Hz, 1H, CH), 7,26-7,71 (m, 7H, Ar), 8,44 (t, J = 6 Hz, 1H, CH₂NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,74, 23,27, 30,58, 41,42, 41,70, 56,48, 117,69, 120,79, 124,67, 125,59, 130,89, 133,78, 135,86, 140,65, 147,00, 148,44, 154,81, 160,91, 169,50, 169,88, 172,59. LCMS MH = 503; Anál. Calc. para C₂₄H₂₁N₄O₅F₃: C, 57,37; H, 4,21; N, 11,15; F, 11,34. Encontrado: C, 57,10; H, 3,97; N, 10,97; F, 11,14.

5.42 2-(3,4-DICLORO-FENIL)-N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHIDRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-ACETAMIDA

20 A una solución agitada de ácido (3,4-dicloro-fenil)-acético (0,30 g, 1,5 mmol) en DMF (8 ml) en un baño de aceite a 40 °C se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,26 g, 1,6 mmol) y se agitó durante una hora. A la mezcla se le añadió cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,50 g, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar 2-(3,4-dicloro-fenil)-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-acetamida en forma de un sólido de color amarillo (540 mg, rendimiento del 74 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,41 min (98,4 %); p.f., 262-264 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,14-2,19 (m, 1H, CHH), 2,57-2,89 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 3,57 (s, 2H, ArCH₂), 4,69-4,85 (m, 2H, CH₂NH), 5,24 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,26-7,73 (m, 6H, Ar), 8,42 (t, J = 6 Hz, 1H, CH₂NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,73, 23,28, 30,60, 40,98, 41,76, 56,49, 117,70, 124,84, 125,65, 129,06, 129,55, 130,27, 130,63, 131,11, 133,82, 137,43, 140,52, 148,46, 154,81, 160,90, 169,42, 169,49, 172,59. LCMS MH = 487, 489; Anál. Calc. para C₂₃H₂₀N₄O₄Cl₂: C, 56,69; H, 4,14; N, 11,50; Cl, 14,55. Encontrado: C, 56,50; H, 3,95; N, 11,25; Cl, 14,29.

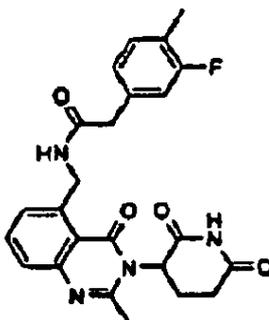
5.43 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHIDRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-2-(4-FLUORO-FENIL)-ACETAMIDA

35



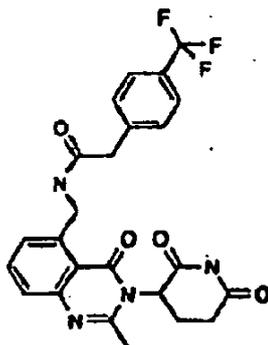
5 A una solución agitada de ácido (4-fluoro-fenil)-acético (0,23 g, 1,5 mmol) en DMF (8, ml) en un baño de aceite a 40 °C se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,26 g, 1,6 mmol) y se agitó durante una hora. A la mezcla se le añadió cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,49 g, 1,5 mmol), y la
 10 mezcla se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida en forma de un sólido de color blanco (480 mg, rendimiento del 76 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 5,83 min (99,2 %); p.f., descompuesto a 290 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,12-2,19 (m, 1H, CHH), 2,57-2,91 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 3,53 (s, 2H, ArCH₂), 4,68-4,83 (m, 2H, CH₂NH), 5,23 (dd, J = 6,11 Hz, 1H, CH), 7,09-7,72 (m, 7H, Ar), 8,36 (t, J = 6 Hz, 1H, CH₂NH), 11,02 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,74, 23,28, 30,58, 41,36, 41,70, 56,48, 114,89 (d, J_{C-F} = 21 Hz), 117,69, 124,72, 125,58, 130,86 (d, J_{C-F} = 7 Hz), 132,45 (d, J_{C-F} = 3 Hz), 133,82, 140,68, 148,44, 154,80, 160,91, 161,00 (d, J_{C-F} = 242 Hz), 169,50, 170,15, 172,59. LCMS MH = 437; Anál. Calc. para C₂₃H₂₁N₄O₄F: C, 63,30; H, 4,85; N, 12,84; F, 4,35. Encontrado: C, 63,25; H, 4,66; N, 12,73; F, 4,21.

5.44 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHIDRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-2-(3-FLUORO-4-METIL-FENIL)-ACETAMIDA



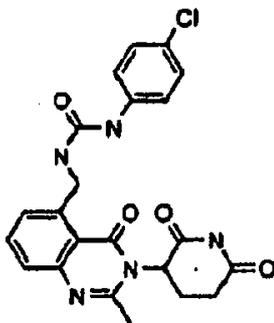
20 A una solución agitada de ácido (3-fluoro-4-metil-fenil)-acético (0,25 g, 1,5 mmol) en DMF (8 ml) en un baño de aceite a 40 °C se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,27 g, 1,6 mmol) y se agitó durante una hora. A la mezcla se le añadió cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,50 g, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar N-[3-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-acetamida en forma de un sólido de color
 25 amarillo (500 mg, rendimiento del 74 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,10 min (99,3 %); p.f., 264-266 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,15-2,20 (m, 4H, CHH y CH₃Ar), 2,57-2,91 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 3,51 (s, 2H, ArCH₂), 4,73-4,78 (m, 2H, CH₂NH), 5,23 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 6,99-7,72 (m, 6H, Ar), 8,34 (t, J = 6 Hz, 1H, CH₂NH), 11,01 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 13,76 (d, J_{C-F} = 3 Hz), 20,73, 23,27, 30,59, 41,60, 41,72, 56,48, 115,43 (d, J_{C-F} = 22 Hz), 117,69, 121,98 (d, J_{C-F} = 17 Hz), 124,82 (d, J_{C-F} = 7 Hz), 124,83, 125,59, 131,23 (d, J_{C-F} = 5 Hz), 133,80, 136,12 (d, J_{C-F} = 8 Hz), 140,64, 148,44, 154,80, 160,38 (d, J_{C-F} = 242 Hz), 160,91, 169,49, 169,90, 172,58. LCMS MH = 451; Anál. Calc. para C₂₄H₂₃N₄O₄F: C, 63,99; H, 5,15; N, 12,44; F, 4,22. Encontrado: C, 63,61; H, 5,19; N, 12,33; F, 4,20.

35 5.45 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHIDRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-2-(4-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-ACETAMIDA



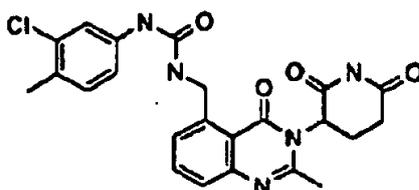
5 A una solución agitada de ácido (4-trifluorometil-fenil)-acético (0,26 g, 1,3 mmol) en DMF (8 ml) en un baño de aceite a 40 °C se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,22 g, 1,4 mmol) y se agitó durante una hora. A la mezcla se le añadió
 10 cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,42 g, 1,3 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida en forma de un sólido de color blanquecino (450 mg, rendimiento del 74 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,36 min (99,1 %); p.f., 199-201 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,14-2,19 (m, 1H, CHH), 2,57-2,87 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 3,66 (s, 2H, ArCH₂), 4,75-4,86 (m, 2H, CH₂NH), 5,24 (dd, 3 = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,27-7,72 (m, 7H, Ar), 8,48 (t, J = 6 Hz, 1H, CH₂NH), 11,02 (s, 1 H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,74, 23,28, 30,58, 41,75,41,93, 56,48, 117,69, 124,72, 125,01 (d, J_{C-F} = 4 Hz), 125,01 (d, J_{C-F} = 10 Hz), 125,61, 129,91, 133,82, 140,58, 141,19, 148,45, 154,81, 160,90, 169,50, 169,54, 172,59. LCMS MH = 487; Anál. Calc. para C₂₄H₂₁N₄O₄F₃: C, 57,76; H, 4,52; N, 11,23; F, 11,42. Encontrado: C, 57,38; H, 4,49; N, 11,07; F, 11,64.

5.46 1-(4-CLORO-FENIL)-3-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHIDRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-UREA



20 A una suspensión agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,44 g, 1,3 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol) en THF (8 ml) a 5~10 °C se le añadió isocianato de 4-clorofenilo (0,21 ml, 1,7 mmol) y se agitó durante diez minutos. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con metanol (~1 ml), y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por
 25 cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar 1-(4-clorofenil)-3-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-urea en forma de un sólido de color amarillo (390 mg, rendimiento del 66 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,34 min (98,7 %); p.f., 255-257°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,17-2,23 (m, 1H, CHH), 2,59-2,94 (m, 6H, CHCH₂ CH₃), 4,72 (d, J = 6 Hz, 2H, CH₂NH), 5,27 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 6,65 (t, J = 5 Hz, 1H, CH₂NH), 7,21-7,78 (m, 7H, Ar), 8,92 (s, 1H, NH), 11,04 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,70, 23,31, 30,62, 42,30, 56,51, 117,81, 119,02, 124,42, 125,77, 126,21, 128,42, 133,99, 139,47, 141,32, 148,50, 154,76, 154,88, 161,02, 169,49, 172,65. LCMS MH = 454,456; Anál. Calc. para C₂₂H₂₀N₅O₄Cl: C, 58,22; H, 4,44; N, 15,43; Cl, 7,81. Encontrado: C, 58,11; H, 4,24; N, 15,16; Cl, 7,80.

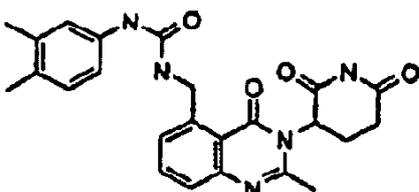
5.47 1-(3-CLORO-4-METIL-FENIL)-3-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHIDRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-UREA



5 A una suspensión agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,51 g, 1,5 mmol) y trietilamina (0,30 ml, 2,1 mmol) en THF (15 ml) a 5~10 °C se le añadió isocianato de 3-cloro-4-metil fenilo (0,27 ml, 1,9 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

10 La mezcla se inactivó con metanol (~1 ml), y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4%/96%) para dar 1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-urea en forma de un sólido de color blanquecino (520 mg, rendimiento del 73 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,58 min (99,1 %); p.f., 250-252 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,17-2,22 (m, 4H, CHH, ArCH₃), 2,59-2,93 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,71 (d, J = 6 Hz, 2H, CH₂NH), 5,27 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 6,64 (t, J = 6 Hz, 1H, CH₂NH), 7,06-7,78 (m, 6H, Ar), 8,88 (s, 1H, NH), 11,04 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 18,69, 20,70, 23,31, 30,62, 42,31, 56,52, 116,24, 117,46, 117,81, 125,78, 126,28, 127,24, 130,98, 132,96, 133,99, 139,66, 141,30, 148,49, 154,76, 154,88, 161,02, 169,49, 172,65. LCMS MH = 468, 470; Anál. Calc. para C₂₃H₂₂N₅O₄Cl + 0,2 H₂O: C, 58,59; H, 4,79; N, 14,85; Cl, 7,52. Encontrado: C, 58,42; H, 4,55; N, 14,57; Cl, 7,83.

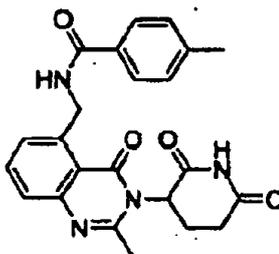
5.48 1-(3,4-DIMETIL-FENIL)-3-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHIDRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-UREA



20 A una suspensión agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,53 g, 1,6 mmol) y trietilamina (0,31 ml, 2,2 mmol) en THF (15 ml) a 5~10 °C se le añadió isocianato de 3,4-dimetil fenilo (0,29 ml, 2,1 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con metanol (~1 ml), y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4%/96%) para dar 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-urea en forma de un sólido de color blanquecino

25 (520 mg, rendimiento del 73 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,14 min (96,6 %); p.f., 241-243°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,11-2,21 (m, 7H, CHH, 2ArCH₃), 2,59-2,94 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,71 (d, J = 5 Hz, 2H, CH₂NH), 5,27 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 6,56 (t, J = 5 Hz, 1H, CH₂NH), 6,92-7,78 (m, 6H, Ar), 8,58 (s, 1H, NH), 11,05 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 18,58, 19,59, 20,70, 23,24, 30,62, 42,26, 56,52, 115,18, 117,76, 118,99, 125,54, 126,28, 128,50, 129,46, 134,01, 136,03, 138,15, 141,69, 148,27, 154,87, 155,11, 160,94, 169,47, 172,65. LCMS MH = 448; Anál. Calc. para C₂₄H₂₅N₅O₄ + 2,0 H₂O: C, 59,62; H, 6,05; N, 14,48. Encontrado: C, 59,36; H, 5,95; N, 14,24.

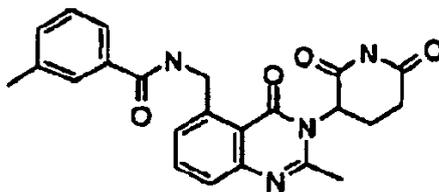
5.49 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHIDRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-4-METIL-BENZAMIDA



35 A una mezcla agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,47 g, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió cloruro de p-toluoilo (0,37 ml, 2,8 mmol) y trietilamina

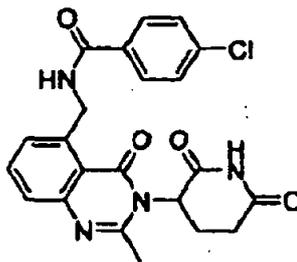
(0,79 ml, 5,6 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4%/96%) para dar 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido de color blanco (360 mg, rendimiento del 61%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1%, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 5,97 min (97,3%); p.f., 283-285 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,17-2,23 (m, 1H, CHH), 2,37 (s, 3H, CH₃), 2,58-2,92 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,90-5,07 (m, 2H, CH₂NH), 5,25 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,29-7,84 (m, 7H, Ar), 8,85 (t, 1H, J = 6 Hz, CH₂NH), 11,05 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,82, 20,93, 23,29, 30,60, 42,07, 56,53, 117,65, 120,97, 124,02, 125,40, 127,21, 128,89, 131,43, 133,92, 141,11, 141,17, 148,50, 154,80, 161,11, 166,14, 169,54, 172,62. LCMS MH = 419; Anál. Calc. para C₂₃H₂₂N₄O₄ + 0,4 H₂O: C, 64,90; H, 5,40; N, 13,16. Encontrado: C, 64,96; H, 5,37; N, 13,15.

5.50 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-3-METIL-BENZAMIDA



A una solución agitada de ácido m-toluico (0,24 g, 1,8 mmol) en DMF (8 ml) en un baño de aceite a 40 °C se le añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (0,31 g, 1,9 mmol) y se agitó durante una hora. A la mezcla se le añadió cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,59 g, 1,8 mmol), y la mezcla se agitó durante 45 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4%/96%) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-3-metil-benzamida en forma de un sólido de verde claro (560 mg, rendimiento del 76%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1%, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,00 min (99,2%); p.f., 263-265 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,18-2,21 (m, 1H, CHH), 2,38 (s, 3H, CH₃Ar), 2,59-2,88 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,95-5,12 (m, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,33-7,76 (m, 7H, Ar), 8,89 (t, J = 5 Hz, 1H, CH₂NH), 11,05 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,83, 20,92, 23,29, 30,60, 42,12, 56,52, 117,65, 123,98, 124,32, 125,40, 127,76, 128,26, 131,85, 133,93, 134,23, 137,65, 141,04, 148,50, 154,80, 161,11, 166,39, 169,53, 172,61. LCMS MH = 419; Anál. Calc. para C₂₃H₂₂N₄O₄ + 0,6 H₂O: C, 64,36; H, 5,45; N, 13,05. Encontrado: C, 64,36; H, 5,24; N, 13,22.

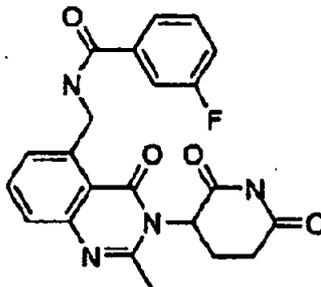
5.51 4-CLORO-N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-BENZAMIDA



A una mezcla agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,48 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió cloruro de 4-cloro-benzoilo (0,27 ml, 2,2 mmol) y N,N-diisopropil etilamina (0,62 ml, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4%/96%) para dar 4-cloro-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-benzamida en forma de un sólido de color blanco (390 mg, rendimiento del 62%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1%, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,18 min (98,0%); p.f., 276-278 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,18-2,23 (m, 1H, CHH), 2,58-2,93 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,97-5,08 (m, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,33-7,96 (m, 7H, Ar), 9,01 (t, 1H, J = 6 Hz, CH₂NH), 11,05 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,82, 23,29, 30,60, 42,21, 56,54, 117,66, 124,16, 125,52, 128,45, 129,17, 132,95, 133,95, 136,13, 140,69, 148,52, 154,84, 161,10, 165,23, 169,54, 172,63. LCMS MH = 439, 441; Anál. Calc. para C₂₂H₁₉N₄O₄Cl + 0,1 H₂O: C, 59,96; H, 4,39; N, 12,71; Cl, 8,05. Encontrado: C, 59,80; H, 4,13; N, 12,61; Cl, 8,30.

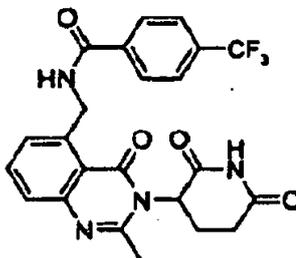
5.52 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DROQUINAZOLIN-5-ILMETIL]-3-FLUORO-

BENZAMIDA



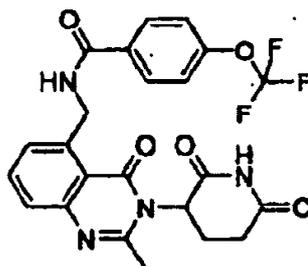
5 A una mezcla agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,47 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron cloruro de cloruro de 3-fluoro-benzoílo (0,25 ml, 2,1 mmol) y N,N-diisopropil etilamina (0,61 ml, 3,5 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-3-fluoro-benzamida en forma de un sólido de color blanco (230 mg, rendimiento del 40 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 5,80 min (98,8 %); p.f., 240-242 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,18-2,24 (m, 1H, CHH), 2,59-2,93 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,93-5,10 (m, 2H, CH₂NH), 5,28 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,36-7,80(m, 7H, Ar), 9,08 (t, 1H, J = 6 Hz, CH₂NH), 11,06 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,79, 23,07, 30,58, 42,16, 56,58, 113,94, 114,24, 117,52, 118,09, 118,36, 123,38, 123,41, 124,16, 124,99, 130,52, 130,62, 134,12, 136,52, 136,61, 140,79, 147,84, 155,29, 160,39, 160,90, 163,62, 164,99, 165,02, 169,45, 172,60. LCMS MH = 423; Anál. Calc. para C₂₂H₁₉N₄O₄F + 0,4 H₂O: C, 61,51; H, 4,65; N, 13,04; F, 4,42. Encontrado: C, 61,32; H, 4,44; N, 12,97; F, 4,27.

15 **5.53 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHIRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-4-TRIFLUOROMETIL-BENZAMIDA**



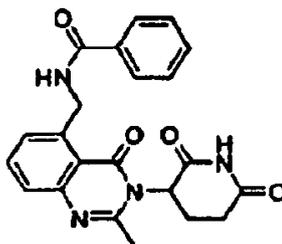
20 A una mezcla agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,45 g, 1,3 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron cloruro de 4-trifluorometil-benzoílo (0,30 ml, 2,0 mmol) y N,N-diisopropil etilamina (0,58 ml, 3,3 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4 %/96 %) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-4-trifluorometil-benzamida en forma de un sólido de color blanco (420 mg, rendimiento del 67 %); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,46 min (97,2 %); p.f., 253-255 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,18-2,24 (m, 1H, CHH), 2,59-2,94 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,94-5,11 (m, 2H, CH₂NH), 5,27 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,36-8,13 (m, 7H, Ar), 9,16 (t, J = 5 Hz, 1H, CH₂NH), 11,06 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,82, 23,28, 30,60,42,31,56,56, 117,68, 124,28, 125,39, 125,44, 125,57, 125,74, 128,16, 130,99, 131,41, 133,98, 137,96, 140,45, 148,50, 154,89, 161,10, 165,12, 169,54, 172,63. LCMS MH = 473; Anál. Calc. para C₂₃H₁₉N₄O₄F₃ + 0,5 H₂O: C, 57,38; H, 4,19; N, 11,64; F, 11,84. Encontrado: C, 57,01; H, 4,05; N, 11,53; F, 11,56.

25 **5.54 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHIROQUINAZOLIN-5-ILMETIL]-4-TRIFLUORO-METOXI-BENZAMIDA**



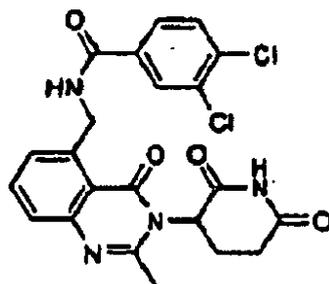
5 A una mezcla agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,49 g, 1,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron cloruro de 4-trifluorometoxi-benzoilo (0,34 ml, 2,2 mmol) y N,N-diisopropil etilamina (0,63 ml, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4%/96%) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida en forma de un sólido de color blanco (370 mg, rendimiento del 54%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,54 min (98,6 %); p.f., 258-260 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,18-2,23 (m, 1H, CHH), 2,59-2,92 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,98-5,09 (m, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J = 6, 11 Hz, 1 H, CH), 7,34-8,07 (m, 7H, Ar), 9,05 (t, J = 5 Hz, 1H, CH₂NH), 11,05 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,82, 23,29, 30,60, 42,22, 56,54, 117,66, 120,70, 124,15, 125,52, 129,59, 133,30, 133,96, 140,65, 148,51, 150,33, 154,84, 161,10, 165,05, 169,54, 172,63. LCMS MH = 489; Anál. Calc. para C₂₃H₁₉N₄O₅F₃: C, 56,56; H, 3,92; N, 11,47; F, 11,67. Encontrado: C, 56,32; H, 3,60; N, 11,23; F, 11,56.

15 **5.55 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-BENZAMIDA**



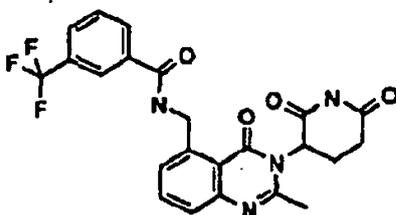
20 A una mezcla agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,59 g, 1,8 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (0,31 ml, 2,7 mmol) y N,N-diisopropil etilamina (0,77 ml, 4,4 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4%/96%) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-benzamida en forma de un sólido de color blanco (260 mg, rendimiento del 36%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min. 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 %, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 5,70 min (99,6 %); p.f., 247-249°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,17-2,23 (m, 1H, CHH), 2,59-2,90 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,92-5,09 (m, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 7,47-7,94 (m, 8H, Ar), 8,93 (t, J = 5 Hz, 1H, CH₂NH), 11,05 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,82, 23,29, 30,60, 42,12, 56,53, 117,65, 124,01, 125,43, 127,20, 128,37, 131,30, 133,95, 134,21, 140,99, 148,50, 154,81, 161,11, 166,26, 169,54, 172,62. LCMS MH = 405; Anál. Calc. para C₂₂H₂₀N₄O₄ + 0,5 H₂O: C, 63,91; H, 5,12; N, 13,55. Encontrado: C, 63,78; H, 4,82; N, 13,45.

30 **5.56 3,4-DICLORO-N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHI-DRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-BENZAMIDA**



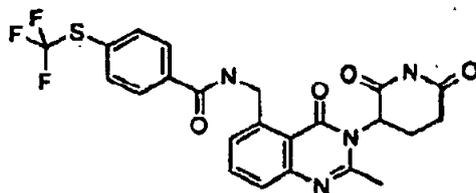
A una mezcla agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,46 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió cloruro de 3,4-dicloro-benzoílo (0,34 g, 1,6 mmol) y N,N-diisopropil etilamina (0,54 ml, 3,3 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4%/96%) para dar 3,4-dicloro-N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-benzamida en forma de un sólido de color blanco (450 mg, rendimiento del 70%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1%, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,60 min (99,6%); p.f., 271-273 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,17-2,22 (m, 1H, CHH), 2,58-2,90 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,97-5,09 (m, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,34-8,17 (m, 6H, Ar), 9,14 (t, J = 5 Hz, 1H, CH₂NH), 11,04 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,80, 23,29, 30,60, 42,30, 56,52, 117,66, 124,17, 125,56, 127,58, 129,28, 130,76, 131,31, 133,97, 134,11, 134,56, 140,39, 148,50, 154,86, 161,06, 164,10, 169,53, 172,62. LCMS MH = 473, 475; Anál. Calc. para C₂₂H₁₈N₄O₄Cl₂ + 0,1 CH₂Cl₂: C, 55,09; H, 3,81; N, 11,63; Cl, 16,19. Encontrado: C, 54,88; H, 3,60; N, 11,46; Cl, 16,38.

5.57 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHIDRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-3-TRIFLUOROMETIL-BENZAMIDA



A una solución agitada de ácido 3-trifluorometil-benzoico (0,28 g, 1,5 mmol) en DMF (8 ml) en un baño de aceite a 40 °C se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,27 g, 1,6 mmol) y se agitó durante una hora. Después, se añadió cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,50 g, 1,5 mmol) y se agitó durante 15 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4%/96%) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-3-trifluorometil-benzamida en forma de un sólido de color blanquecino (440 mg, rendimiento del 62%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1%, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,37 min (98,3%); p.f., 233-235 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,17-2,23 (m, 1H, CHH), 2,58-2,91 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,95-5,12 (m, 2H, CH₂NH), 5,27 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,36-8,27 (m, 7H, Ar), 9,23 (t, J = 5 Hz, 1H, CH₂NH), 11,05 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,79, 23,29, 30,60, 42,29, 56,52, 117,68, 123,85 (c, J_{C-F} = 3 Hz), 123,98 (d, J_{C-F3} = 273 Hz), 124,15, 125,53, 127,90 (d, J_{C-F} = 3 Hz), 129,19 (d, J_{C-F} = 32 Hz), 129,72, 131,37, 133,97, 135,05, 140,50, 148,50, 154,86, 161,07, 164,85, 169,54, 172,62. LCMS MH = 473; Anál. Calc. para C₂₃H₁₉N₄O₄F₃: C, 58,48; H, 4,05; N, 11,86; F, 12,06. Encontrado: C, 58,19; H, 3,84; N, 11,86; F, 12,00.

5.58 N-[3-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-2-METIL-4-OXO-3,4-DIHIDRO-QUINAZOLIN-5-ILMETIL]-4-TRIFLUOROMETILSULFANIL-BENZAMIDA



A una suspensión agitada de cloruro de 3-(5-aminometil-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona hidrógeno (0,49 g, 1,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron cloruro de 4-trifluorometiltio-benzoílo (0,37 ml, 2,2 mmol) y N,N-diisopropil etilamina (0,60 ml, 3,7 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metileno al 4%/96%) para dar N-[3-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-5-ilmetil]-4-trifluorometil-sulfanil-benzamida en forma de un sólido de color blanquecino (520 mg, rendimiento del 70%); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 10/90 de CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1%, gradiente de 95/5 en 5 min, mantenido durante 5 min, 6,70 min (98,3%); p.f., 236-238 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,17-2,21 (m, 1H, CHH), 2,59-2,88 (m, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,95-5,12 (m, 2H, CH₂NH), 5,26 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, CH), 7,36-8,05 (m, 7H, Ar), 9,12 (t, J = 5 Hz, 1H, CH₂NH), 11,05 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 20,82, 23,28, 30,60, 42,28, 56,55, 117,66, 124,19, 125,56, 126,28 (d, J_{C-F} = 1 Hz), 128,66, 129,48 (c, J_{C-F} = 308 Hz), 133,97, 135,91, 136,81, 140,50, 148,52, 154,85, 161,10, 165,28, 169,54, 172,63. LCMS MH = 505; Anál. Calc. para C₂₃H₁₉N₄O₄SF₃ +

1,7 H₂O: C, 51,63; H, 4,22; N, 10,47; S, 5,99; F, 10,65. Encontrado: C, 51,34; H, 3,97; N, 10,33; S, 6,25; F, 10,68.0.

5.59 Ensayos

5.59.1 Ensayo de inhibición de TNF α en PMBC

5 Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes normales mediante centrifugación por densidad de Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, Estados Unidos). Las células se cultivaron en RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, Estados Unidos) complementado con suero humano AB+ (Gemini Bio-products, Woodland, CA, Estados Unidos) al 10 %, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomycin 100 μ g/ml (Life Technologies).

10 Las PBMC (2×10^5 células) se cultivaron en placas de cultivo tisular Costar de fondo plano de 96 pocillos (Coming, NY, Estados Unidos) por triplicado. Las células se estimularon con LPS (procedente de *Salmonella abortus equi*, Sigma cat N° L-1887, St. Louis, MO, Estados Unidos) a 1 ng/ml final en ausencia o presencia de compuestos. Los compuestos proporcionados en la presente memoria se disolvieron en DMSO (Sigma) y se realizaron diluciones adicionales en medio de cultivo inmediatamente antes del uso. La concentración final de DMSO en todos los ensayos puede ser aproximadamente 0,25 %. Los compuestos se añadieron a las células 1 hora antes de la estimulación con LPS. Después, las células se incubaron durante 18-20 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %, y los sobrenadantes se recogieron después, se diluyeron con medio de cultivo y se sometieron a ensayo con respecto a los niveles de TNF α mediante ELISA (Endogen, Boston, MA, Estados Unidos). Las CI₅₀ se calcularon usando respuesta a la dosis sigmoide de regresión no lineal, que restringe el máximo a 100 % y el mínimo a 0 %, permitiendo una pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

20 5.59.2 Producción de IL-2 y MIP-3 α por células T

25 Las PBMC se privan de monocitos adherentes colocando 1×10^8 PBMC en 10 ml de medio completo (RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal al 10 % inactivado térmicamente, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomycin 100 μ g/ml) por disco de cultivo tisular de 10 cm, en una incubadora a 37 °C, CO₂ al 5 %, durante 30-60 minutos. El disco se aclaró con medio para eliminar todas las PBMC no adherentes. Las células T se purificaron por selección negativa usando la siguiente mezcla de anticuerpos (PharMingen) y Dynabead (Dyna) para cada 1×10^8 PBMC no adherentes: perlas anti- IgG de ratón ovina 0,3 ml, anti-CD16 15 μ l, anti-CD33 15 μ l, anti-CD56 15 μ l, perlas anti-CD19 0,23 ml, perlas anti-HLA de clase II 0,23 ml y perlas anti-CD14 56 μ l. Las células y la mezcla de perlas/anticuerpos se hacen girar por completo verticalmente durante 30-60 minutos a 4 °C. Las células T purificadas se retiraron de las perlas usando un imán Dynal. El rendimiento típico es de aproximadamente 50 % de células T, 87-95 % de CD3⁺ por citometría de flujo.

35 Las placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos se recubrieron con anticuerpo anti-CD3 OKT3 a 5 μ g/ml en PBS, 100 μ l por pocillo, se incubaron a 37 °C durante 3-6 horas y después se lavaron cuatro veces con medio completo, 100 μ l/pocillo, justo antes de añadir las células T. Los compuestos se diluyeron hasta 20 veces del final en una placa de cultivo tisular de fondo redondo de 96 pocillos. Las concentraciones finales fueron aproximadamente de 10 μ M a aproximadamente 0,00064 μ M. Una reserva de 10 mM de compuestos proporcionada en la presente memoria se diluyó 1:50 al completo para la primera dilución de 20 veces de 200 μ M en DMSO al 2 % y se diluyó en serie 1:5 en DMSO al 2 %. El compuesto se añadió en 10 μ l por 200 μ l de cultivo, para dar una concentración final de DMSO de 0,1 %. Los cultivos se incubaron a 37 °C, CO₂ al 5 %, durante 2-3 días y los sobrenadantes se analizaron con respecto a IL-2 y MIP-3 α por ELISA (R&D Systems). Los niveles de IL-2 y MIP-3 α se normalizaron hasta la cantidad producida en presencia de una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria, y los valores CE₅₀ se calcularon usando respuesta a la dosis sigmoide de regresión no lineal, que restringe el máximo a 100 % y el mínimo a 0 %, permitiendo una pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

40 5.59.3 Ensayo de proliferación celular

45 Se obtuvieron líneas celulares Namalwa, MUTZ-5 y UT-7 del Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, Alemania). La línea celular KG-1 se obtiene de la American Type Culture Collection (Manassas, VA, Estados Unidos). La proliferación celular, indicada por la incorporación de 3H-timidina, se mide en todas las líneas celulares de la siguiente manera.

50 Las células se cultivaron en placas de 96 pocillos a 6000 células por pocillo de media. Las células se trataron previamente con compuestos a aproximadamente 100, 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 y 0 μ M en una concentración final de aproximadamente 0,25 % de DMSO por triplicado a 37 °C en una incubadora humificada, con CO₂ al 5 % durante 72 horas. Después, a cada pocillo, se añadió un microcurio de 3H-timidina (Amersham) y las células se incubaron de nuevo a 37 °C en una incubadora humificada, con CO₂ al 5 % durante 6 horas. Las células se recogen sobre placas de filtro UniFilter GF/C (Perkin Elmer) usando un recogedor de células (Torntec) y las placas se dejan secar durante la noche. Se añadió Microscint 20 (Packard) (25 μ l/pocillo), y las placas se analizaron en TopCount NXT (Packard). Cada pocillo se contó durante un minuto. El porcentaje de inhibición de la proliferación celular se calculó promediando todos los triplicados y normalizando hasta el control de DMSO (0 % de inhibición). Cada compuesto se sometió a ensayo en cada línea celular en tres experimentos separados. Los valores CI₅₀ finales se calcularon usando respuesta a la dosis sigmoide de regresión no lineal, que restringe el máximo a 100 % y el

mínimo a 0 %, permitiendo una pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5.59.4 Inmunoprecipitación e inmunotransferencia

5 Se trataron células Namalwa con DMSO a una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria durante 1 hora y después se estimularon con 10 U/ml de Epo (R&D Systems) durante 30 minutos. Se prepararon lisados celulares y bien se inmunoprecipitaron con Ab receptor de Epo o bien se separan inmediatamente por SDS-PAGE. Las inmunotransferencias se sondaron con Abs Akt, fosfo-Akt (Ser473 o Thr308), fosfo-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, actina e IRF-I y se analizaron en un Storm 860 Imager usando un programa informático ImageQuant (Molecular Dynamics).

5.59.5 Análisis del ciclo celular

10 Las células se trataron con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria durante la noche. Se realizó tinción con Yoduro de Propidio para el ciclo celular usando CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Después de la tinción, las células se analizaron por citometría de flujo mediante un FACSCalibur usando el programa informático ModFit LT (Becton Dickinson).

5.59.6 Análisis de apoptosis

15 Las células se trataron con DMSO a una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria en diversos puntos temporales y después se lavaron con tampón de lavado de anexina-V (BD Biosciences). Las células se incubaron con proteína de unión a anexina-V y yoduro de propidio (BD Biosciences) durante 10 minutos. Las células se analizaron usando citometría de flujo.

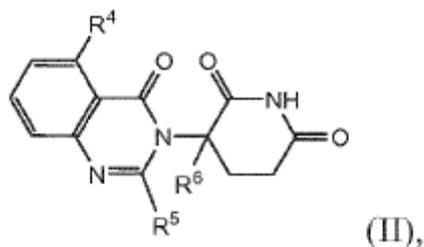
5.59.7 Ensayo de luciferasa

20 Las células Namalwa se transfectaron con 4 µg de AP1-luciferasa (Stratagene) por 1×10^6 células y 3 µl de reactivo Lipofectamine 2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Seis horas después de la transfección, las células se trataron con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria. La actividad de luciferasa se sometió a ensayo usando tampón de lisis de luciferasa y sustrato (Promega) y se midió usando un luminómetro (Turner Designs).

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II)



5 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento, control o prevención de un cáncer de piel, pulmón, ovario, próstata, colon, recto, cerebro, cabeza y cuello, garganta, páncreas, huesos, hígado o vejiga, en donde:

R⁴ es: hidrógeno, halo; -(CH₂)_nOH; alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo; o alcoxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

10 R⁵ es: hidrógeno; -(CH₂)_nOH; fenilo; -O-alquilo (C₁-C₆); o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R⁶ es: hidrógeno; o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

n es 0, 1 o 2,

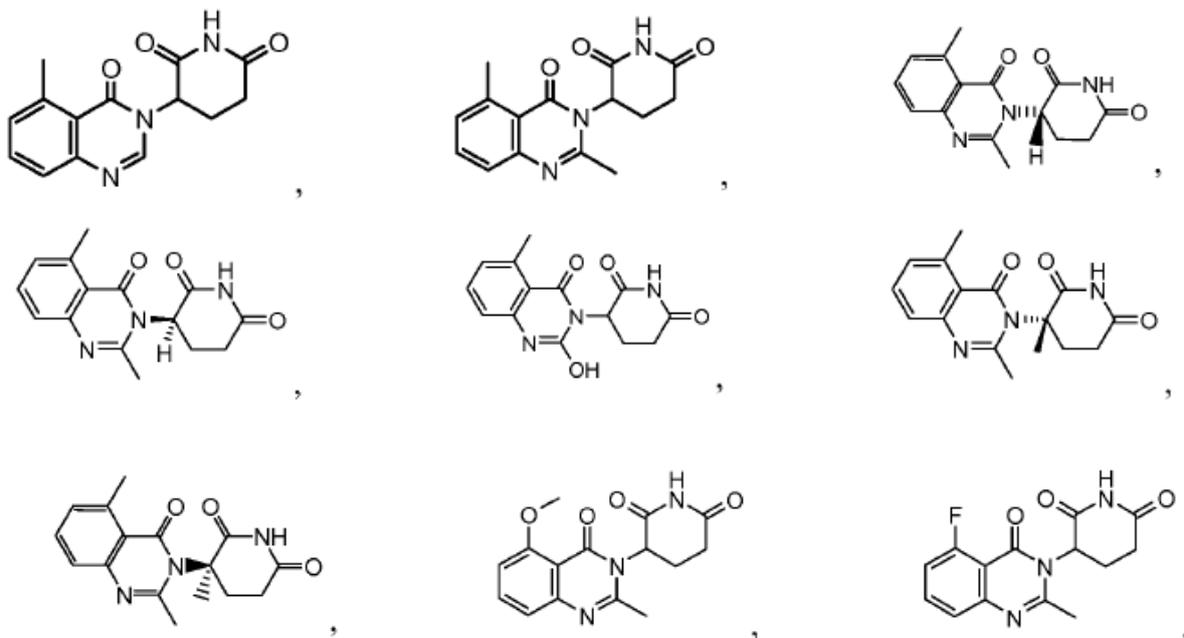
2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

15 en donde R⁴ es metilo o metoxi; o

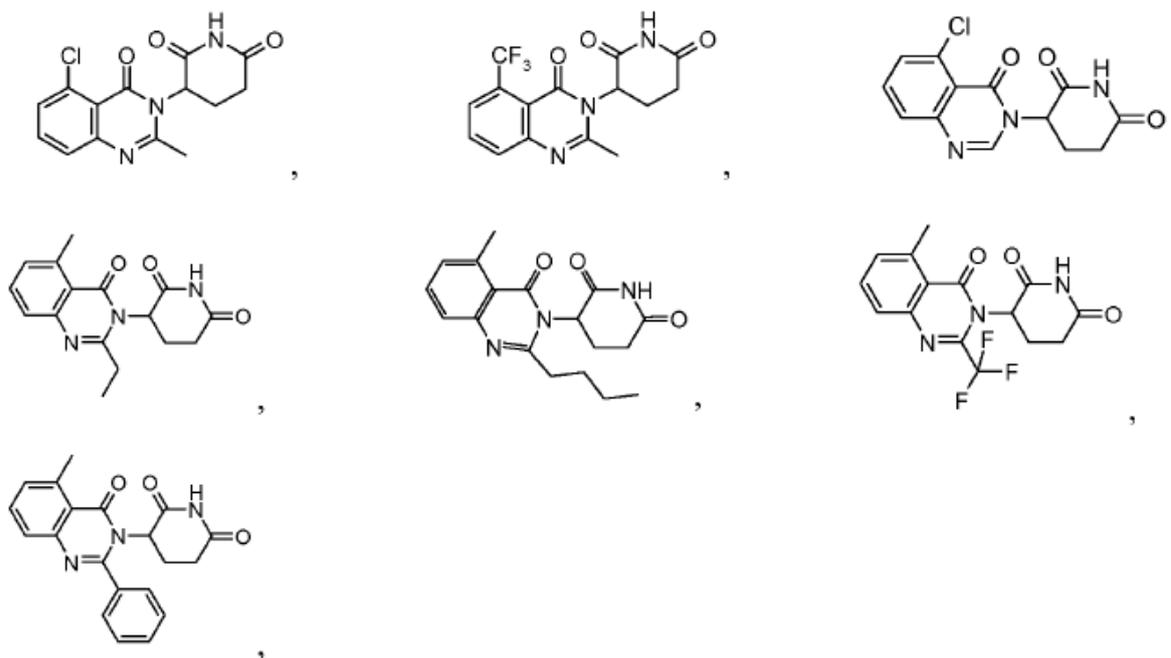
en donde R⁴ es F o Cl; o

en donde R⁴ es -CF₃.

3. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, que es:

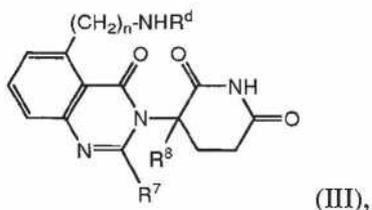


20



o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Un compuesto de fórmula (III):



5

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento, control o prevención de un cáncer de piel, pulmón, ovario, próstata, colon, recto, cerebro, cabeza y cuello, garganta, páncreas, huesos, hígado o vejiga, en donde:

R^d es:

10

- hidrógeno;
- alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halo;
- C(O)-alquilo (C_1-C_8), en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;
- C(O)-(CH₂)_n-(cicloalquilo C_3-C_{10});
- C(O)-(CH₂)_n-NR^eR^f, en donde R^e y R^f son cada uno independientemente:

15

- hidrógeno;
- alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halo; o
- alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halo; o
- C(O)-(CH₂)_n-O-alquilo (C_1-C_6).

20

R^7 es: hidrógeno; -(CH₂)_nOH; fenilo; -O-alquilo (C_1-C_6); o alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

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

n es 0, 1 o 2.

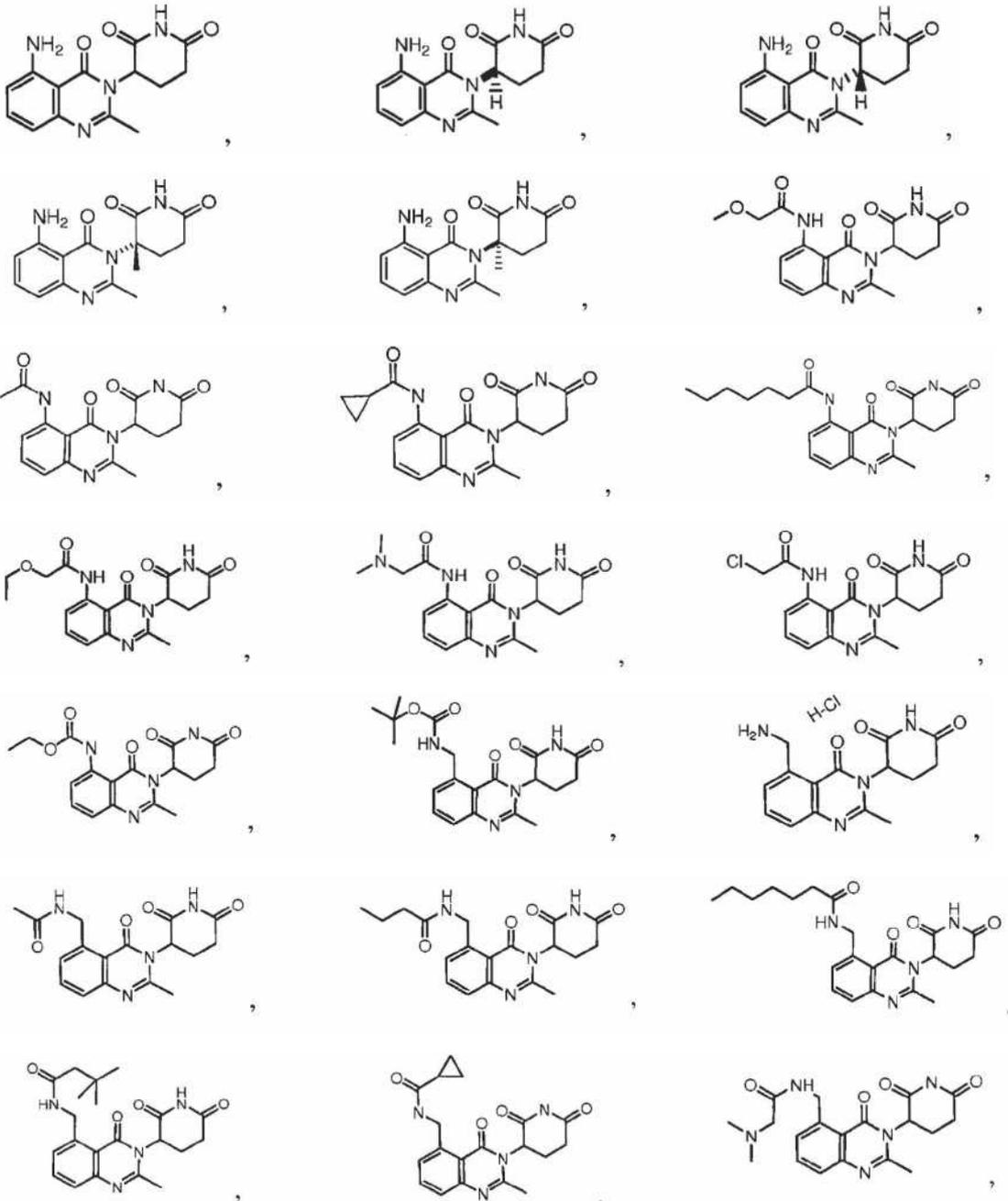
5. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde R⁷ es metilo; o

en donde R^d es -C(O)-alquilo (C₁-C₆); o

5 en donde R^d es -C(O)-CH₂-O-alquilo (C₁-C₆).

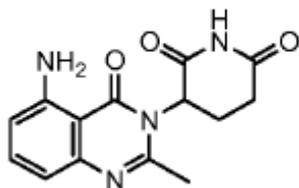
6. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, que es:



10

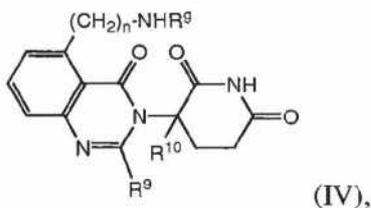
o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 7. El compuesto para el uso de la reivindicación 6, que es:



o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de fórmula (IV):



- 5 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento, control o prevención de un cáncer de piel, pulmón, ovario, próstata, colon, recto, cerebro, cabeza y cuello, garganta, páncreas, huesos, hígado o vejiga, en donde:

R⁹ es:

-(CH₂)_n-(arilo de 6 a 10 miembros);

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

-C(O)-(CH₂)_n-NHR^h, en donde R^h es:

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

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

R⁹ es: hidrógeno; -(CH₂)_nOH; fenilo; -O-alquilo (C₁-C₆); o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo;

- 20 R¹⁰ es: hidrógeno; o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

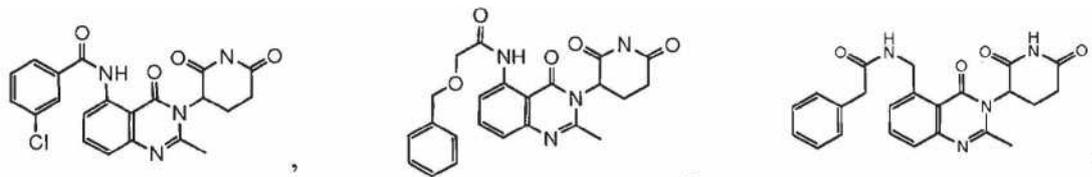
n es 0, 1 o 2.

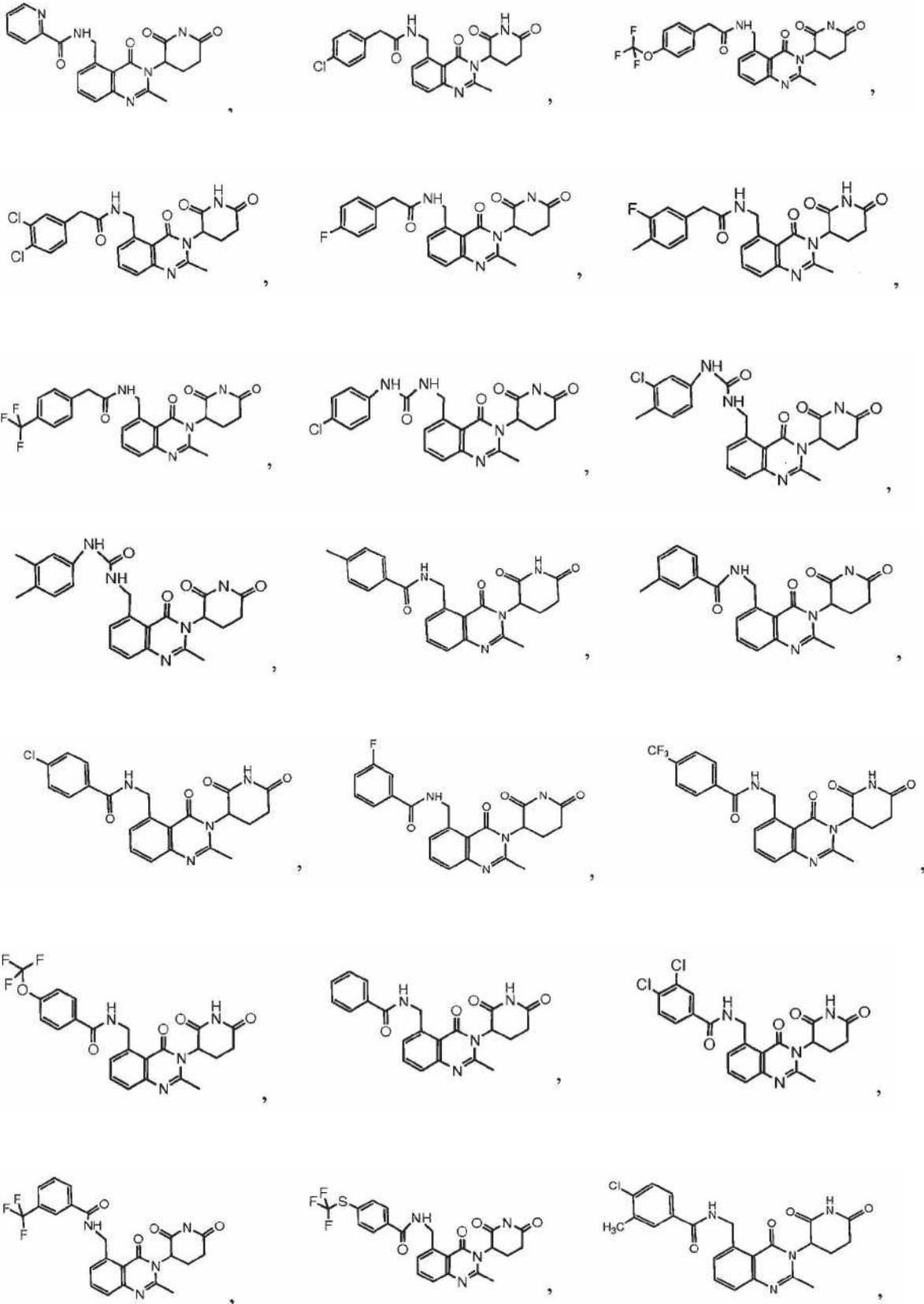
9. El compuesto para el uso de la reivindicación 8,

en donde R⁹ es metilo; o

- 25 en donde R⁹ es -C(O)-fenilo, -C(O)-CH₂-fenilo, o -C(O)-NH-fenilo; opcionalmente en donde el fenilo está sustituido con uno o más de metilo, -CF₃ o halógeno.

10. El compuesto para el uso de la reivindicación 8, que es:





o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el cáncer de piel es melanoma.

12. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el cáncer es adenocarcinoma rectal, carcinoma colorrectal no extirpable, carcinoma hepatocelular metastásico, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, carcinoma hepatocelular no extirpable, carcinoma tiroideo papilar, carcinoma tiroideo folicular o carcinoma tiroideo medular.
- 5 13. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde el melanoma es melanoma metastásico.
14. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el cáncer es sarcoma de Kaposi, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma de tejidos blandos de alto riesgo extirpado o leiomiosarcoma.