

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 944**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2014 PCT/US2014/036083**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14179416**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2014 E 14728381 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2991976**

54 Título: **Síntesis de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona**

30 Prioridad:

**01.05.2013 US 201361818254 P**

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

**11.12.2017**

73 Titular/es:

**CELGENE CORPORATION (100.0%)  
86 Morris Avenue  
Summit, NJ 07901, US**

72 Inventor/es:

**RUCHELMAN, ALEXANDER, L.;  
COHEN, BENJAMIN, M.;  
CHOUDHURY, ANUSUYA;  
KREILEIN, MATTHEW, M.;  
LEONG, WILLIAM, W. y  
MAN, HON-WAH**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 645 944 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

Síntesis de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona

**Campo**

5 En la presente memoria se da a conocer un procedimiento para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma.

**Antecedentes**

10 Muchos tipos de cáncer están asociados a la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso que se denomina angiogénesis. Se han dilucidado varios mecanismos de la angiogénesis inducida por tumor. El más directo de estos mecanismos es la secreción, desde las células tumorales, de citocinas con propiedades angiogénicas, que incluyen el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

15 Una serie de enfermedades y trastornos diferentes se han asociado a una angiogénesis indeseada o se han caracterizado por la misma. Por ejemplo, la angiogénesis potenciada o desregulada se ha implicado en una serie de enfermedades y afecciones médicas que incluyen, pero sin limitarse a ellas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroides, enfermedades neovasculares retinianas, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades víricas, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunitarias. Ejemplos de tales enfermedades y afecciones incluyen, pero sin limitarse a ellas, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo del injerto de córnea, glaucoma neovascular, fibrodisplasia retrolenticular, artritis y vitreoretinopatía proliferativa.

20 Se ha descrito que determinados compuestos de 4-oxoquinazolina, entre ellos la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, son capaces de controlar la angiogénesis o de inhibir la producción de determinadas citocinas, entre ellas el TNF- $\alpha$ , y son útiles para el tratamiento y la prevención de diferentes enfermedades y afecciones. Véase la patente de los EE. UU. n.º 7.635.700.

25 En la patente de los EE. UU. n.º 7.635.700 se ha descrito un método para la síntesis de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona. Todavía existe una necesidad de procedimientos eficaces y escalables para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma.

**Compendio**

30 En la presente memoria se dan a conocer, entre otros, métodos seguros, eficaces, rentables y/o fácilmente escalables para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma.

35 Los métodos que se dan a conocer en la presente memoria están dirigidos por lo general a: (a) la reacción del ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en las condiciones idóneas para formar la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona; (b) la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona en las condiciones idóneas para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona; y (c) la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-piperidina-2,6-diona en las condiciones idóneas para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona.

40 También se da a conocer en la presente memoria la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)-formamida, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o un solvato, hidrato o polimorfo de la misma.

45 Se da a conocer adicionalmente en la presente memoria un método para la preparación de la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)-formamida, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o un solvato, hidrato o polimorfo de la misma; que comprende la etapa de reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona en presencia de ácido fórmico para formar la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)-formamida, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o un solvato, hidrato o polimorfo de la misma.

**Descripción detallada**

50 A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que el que suele conocer el experto en la técnica.

A. Definiciones

Para facilitar el conocimiento de la descripción presentada en la presente memoria, se definen una serie de términos que vienen a continuación.

5 Por lo general, la nomenclatura utilizada en la presente memoria y los procedimientos de laboratorio de la química orgánica, de la química farmacológica y de la farmacología descritos en la presente memoria son los bien conocidos y empleados de forma corriente en la técnica. A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen por lo general el mismo significado que suele conocer el experto en la técnica a la cual pertenece esta descripción.

10 El término «alquilo» hace referencia a un radical de hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria. Por ejemplo, alquilo(C<sub>1-6</sub>) hace referencia a un radical de hidrocarburo monovalente, saturado y lineal de 1 a 6 átomos de carbono, o a un radical de hidrocarburo monovalente, saturado y ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el alquilo es un radical de hidrocarburo monovalente, saturado y lineal, que tiene de 1 a 20 (C<sub>1-20</sub>), de 1 a 15 (C<sub>1-15</sub>), de 1 a 10 (C<sub>1-10</sub>), o de 1 a 6 (C<sub>1-6</sub>), átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente, saturado y ramificado, de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), de 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), de 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>),  
15 o de 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>), átomos de carbono. Tal y como se utiliza en la presente memoria, los grupos alquilo(C<sub>3-6</sub>) ramificado y alquilo(C<sub>1-6</sub>) lineal también se denominan «alquilo inferior». Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo (que incluye todas las formas isoméricas), *n*-propilo, isopropilo, butilo (que incluye todas las formas isoméricas), *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, pentilo (que incluye todas las formas isoméricas) y hexilo (que incluye todas las formas isoméricas).

20 El término «alqueno» hace referencia a un radical de hidrocarburo monovalente, ramificado o lineal, que contiene uno o varios, en una realización, uno a cinco, en otra realización, uno, dobles enlaces carbono-carbono, en donde el alqueno está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria. El término «alqueno» engloba los radicales que tienen una configuración «*cis*» o «*trans*», o una mezcla de las mismas, o, como alternativa, una configuración «*Z*» o «*E*» o una mezcla de las mismas, tal y como  
25 aprecian los expertos en la técnica. Por ejemplo, alqueno(C<sub>2-6</sub>) hace referencia a un radical de hidrocarburo monovalente, insaturado y lineal de 2 a 6 átomos de carbono, o a un radical de hidrocarburo monovalente, insaturado y ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el alqueno es un radical de hidrocarburo monovalente y lineal de 2 a 20 (C<sub>2-20</sub>), de 2 a 15 (C<sub>2-15</sub>), de 2 a 10 (C<sub>2-10</sub>), o de 2 a 6 (C<sub>2-6</sub>), átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente y ramificado de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), de 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), de 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>),  
30 o de 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>), átomos de carbono. Ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero sin limitarse a ellos, etenilo, propén-1-ilo, propén-2-ilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo.

El término «alquino» hace referencia a un radical de hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, que contiene uno o varios, en una realización, de uno a cinco, en otra realización, uno, triples enlaces carbono-carbono, en donde el alquino está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q, tal y como está descrito en otra parte de  
35 la presente memoria. Por ejemplo, alquino(C<sub>2-6</sub>) hace referencia a un radical de hidrocarburo monovalente, insaturado y lineal de 2 a 6 átomos de carbono, o a un radical de hidrocarburo monovalente, insaturado y ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el alquino es un radical de hidrocarburo monovalente y lineal de 2 a 20 (C<sub>2-20</sub>), de 2 a 15 (C<sub>2-15</sub>), de 2 a 10 (C<sub>2-10</sub>), o de 2 a 6 (C<sub>2-6</sub>), átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente y ramificado de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), de 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), de 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>), o de 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>), átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquino incluyen, pero sin limitarse a ellos, etinilo (-C≡CH), propinilo (que incluye todas las formas isoméricas, p. ej., 1-propinilo (-C≡CCH<sub>3</sub>)) y propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH), butinilo (que incluye todas las formas isoméricas, p. ej., 1-butín-1-ilo y 2-butín-1-ilo), pentinilo (que incluye todas las formas isoméricas, p. ej., 1-pentín-1-ilo y 1-metil-2-butín-1-ilo) y hexinilo (que incluye todas las formas isoméricas, p. ej., 1-hexín-1-ilo).

40 El término «cicloalquilo» hace referencia a un radical de hidrocarburo monovalente y cíclico, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria. En una realización, los grupos cicloalquilo podrían ser saturados o insaturados, pero no aromáticos, y/o grupos bicíclicos espiro, y/o no espiro, y/o unidos por puente, y/o sin unir por puente, y/o fusionados. En determinadas realizaciones, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), de 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), de 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>), o de 3 a 7 (C<sub>3-7</sub>), átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo,  
45 ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, decalinilo y adamantilo.

50 El término «arilo» hace referencia a un grupo aromático monocíclico y monovalente, y/o a un grupo aromático policíclico y monovalente, que contiene al menos un anillo aromático de carbonos, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q, tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria. En determinadas realizaciones, el arilo tiene de 6 a 20 (C<sub>6-20</sub>), de 6 a 15 (C<sub>6-15</sub>), o de 6 a 10 (C<sub>6-10</sub>), átomos en el anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitarse a ellos, fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. El término «arilo» también hace referencia a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, donde uno de los anillos es aromático y los otros podrían ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo o tetrahidronaftilo (tetralinilo).

60

El término «aralquilo» o «arilalquilo» hace referencia a un grupo alquilo monovalente sustituido con uno o varios grupos arilo, en donde el aralquilo o arilalquilo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria. En determinadas realizaciones, el aralquilo tiene de 7 a 30 (C<sub>7-30</sub>), de 7 a 20 (C<sub>7-20</sub>), o de 7 a 16 (C<sub>7-16</sub>), átomos de carbono. Ejemplos de grupos aralquilo incluyen, pero sin limitarse a ellos, bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.

El término «heteroarilo» hace referencia a un grupo aromático monocíclico y monovalente, y/o a un grupo aromático policíclico y monovalente que contiene al menos un anillo aromático, en donde al menos un anillo aromático contiene uno o varios heteroátomos seleccionados de manera independiente entre O, S, N y P en el anillo. Los grupos heteroarilo están unidos al resto de una molécula a través del anillo aromático. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S, de uno a cuatro átomos de N y/o uno o dos átomos de P, siempre y cuando el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o menos, y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. En determinadas realizaciones, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15, o de 5 a 10, átomos en el anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitarse a ellos, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, triazinilo y triazolilo. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzopiranoilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indolizinoilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isofurazolidinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiadiazolopirimidilo y tienopiridilo. Ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, pero sin limitarse a ellos, acridinilo, bencindolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenantridinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y xantenilo. En determinadas realizaciones, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q, tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria.

El término «heterociclilo» o «heterocíclico» hace referencia a un sistema de anillo no aromático, monocíclico y monovalente, y/o a un sistema de anillos policíclico y monovalente que contiene al menos un anillo no aromático, en donde uno o varios de los átomos del anillo no aromático son heteroátomos que se seleccionan de forma independiente entre O, S, N y P; y los demás átomos de anillo son átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo o heterocíclico tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7, o de 5 a 6, átomos en el anillo. Los grupos heterociclilo están unidos al resto de una molécula a través del anillo no aromático. En determinadas realizaciones, el heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que podrían ser espiro, fusionado o unido por puente, y en el cual los átomos de nitrógeno o azufre podrían estar opcionalmente oxidados, los átomos de nitrógeno podrían estar opcionalmente cuaternizados, y algunos anillos podrían estar parcial o totalmente saturados, o aromáticos. El heterociclilo podría estar unido a la estructura principal por cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que da lugar a la creación de un compuesto estable. Ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen, pero sin limitarse a ellos, azepinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzopiranoilo, benzopiranoilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiopiranoilo, benzoxazinilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromonilo, cinolinilo, coumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dihidrobencisotiazinilo, dihidrobencisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidroisoindolilo, dihidropiranoilo, dihidropirazolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, furanonilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxiranoilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranoilo, tetrahidrotienilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroquinolinilo y 1,3,5-tritianoilo. En determinadas realizaciones, el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria.

El término «alqueno» hace referencia a un hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene uno o varios, en una realización, uno a cinco, en otra realización, uno, dobles enlaces carbono-carbono, en donde el alqueno está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q, tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria. El término «alqueno» engloba un compuesto que tiene una configuración «*cis*» o «*trans*», o una mezcla de las mismas, o, como alternativa, una configuración «*Z*» o «*E*», o una mezcla de las mismas, como apreciarán los expertos en la técnica. Por ejemplo, alqueno(C<sub>2-6</sub>) hace referencia a un hidrocarburo insaturado y lineal de 2 a 6 átomos de carbono, o a un hidrocarburo insaturado y ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el alqueno es un hidrocarburo lineal de 2 a 20 (C<sub>2-20</sub>), de 2 a 15 (C<sub>2-15</sub>), de 2 a 10 (C<sub>2-10</sub>), o de 2 a 6 (C<sub>2-6</sub>), átomos de carbono, o un hidrocarburo ramificado de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), de 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), de 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>), o de 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>), átomos de carbono.

El término «cicloalqueno» hace referencia a un hidrocarburo cíclico, que contiene uno o varios, en una realización, uno a cinco, en otra realización, uno, dobles enlaces carbono-carbono, en donde el cicloalqueno está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q, tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria. En una realización, el cicloalqueno podría no ser aromático, y/o grupos bicíclicos espiro, y/o no espiro, y/o unidos por puente, y/o sin unir por puente, y/o fusionados. En determinadas realizaciones, el cicloalqueno tiene de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), de 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), de 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>), o de 3 a 7 (C<sub>3-7</sub>), átomos de carbono.

5 El término «areno» hace referencia a un compuesto aromático monocíclico y/o a un compuesto aromático policíclico que contiene al menos un anillo de carbonos aromático, en donde el areno está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q, tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria. En determinadas realizaciones, el areno tiene de 6 a 20 (C<sub>6-20</sub>), de 6 a 15 (C<sub>6-15</sub>), o de 6 a 10 (C<sub>6-10</sub>), átomos en el anillo. El término «areno» hace referencia también a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, en donde uno de los anillos es aromático y el otro (o los otros) podrían ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos.

10 El término «heteroareno» hace referencia a un compuesto aromático monocíclico y/o aromático policíclico que contiene al menos un anillo aromático, en donde al menos un anillo aromático contiene uno o varios heteroátomos seleccionados de manera independiente entre O, S, N y P en el anillo. Cada anillo de un heteroareno puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S, de uno a cuatro átomos de N, y/o uno o dos átomos de P, siempre y cuando el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos, y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. En determinadas realizaciones, el heteroareno tiene de 5 a 20, de 5 a 15, o de 5 a 10, átomos en el anillo. En determinadas realizaciones, el heteroareno está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q, tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria.

15 El término «heterociclo» hace referencia a un sistema de anillo no aromático monocíclico y/o sistema de anillos policíclicos no aromáticos, en donde uno o varios de los átomos de anillo no aromático son heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de manera independiente entre O, S, N y P; y los demás átomos del anillo son átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el heterociclo tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7, o de 5 a 6 átomos en el anillo. En determinadas realizaciones, el heterociclo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede ser espiro, fusionado o unido por puente, y en el cual los átomos de nitrógeno o de azufre podrían estar opcionalmente oxidados, los átomos de nitrógeno podrían estar opcionalmente cuaternizados, y algunos anillos podrían estar parcial o totalmente saturados. En determinadas realizaciones, el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q, tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria.

25 El término «alcohol» hace referencia a alquil-OH, alquenil-OH, alquinil-OH, cicloalquil-OH, aril-OH, aralquil-OH, heteroaril-OH o heterocicliil-OH, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heterocicliilo son cada uno tal y como está definido en la presente memoria.

30 El término «ácido carboxílico» hace referencia a alquil-COOH, alquenil-COOH, alquinil-COOH, cicloalquil-COOH, aril-COOH, aralquil-COOH, heteroaril-COOH o heterocicliil-COOH, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heterocicliilo son cada uno tal y como está definido en la presente memoria.

35 El término «éster de ácido carboxílico» o «éster» hace referencia a alquil-COOR', alquenil-COOR', alquinil-COOR', cicloalquil-COOR', aril-COOR', aralquil-COOR', heteroaril-COOR' o heterocicliil-COOR', y cada R' es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heterocicliilo; y en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heterocicliilo es tal y como está definido en la presente memoria.

40 El término «opcionalmente sustituido» pretende significar que un grupo o sustituyente, tal como un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterocicliilo podría estar sustituido con uno o varios sustituyentes Q, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de, p. ej., (a) oxo (=O), halo, ciano (-CN) y nitro (-NO<sub>2</sub>); (b) alquilo(C<sub>1-6</sub>), alquenilo(C<sub>2-6</sub>), alquinilo(C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>), arilo(C<sub>6-14</sub>), aralquilo(C<sub>7-15</sub>), heteroarilo y heterocicliilo, cada uno de los cuales está además opcionalmente sustituido con uno o varios, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q<sup>a</sup>; y (c) -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -P(O)R<sup>a</sup>R<sup>d</sup>, -P(O)(OR<sup>a</sup>)R<sup>d</sup>, -P(O)(OR<sup>a</sup>)(OR<sup>d</sup>), -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, en donde cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo(C<sub>1-6</sub>), alquenilo(C<sub>2-6</sub>), alquinilo(C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>), arilo(C<sub>6-14</sub>), aralquilo(C<sub>7-15</sub>), heteroarilo o heterocicliilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q<sup>a</sup>; o (iii) R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un heteroarilo o heterocicliilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios, en una realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q<sup>a</sup>. Tal y como se utiliza en la presente memoria, todos los grupos que pueden estar sustituidos están «opcionalmente sustituidos», a menos que se especifique de otra manera.

55 En una realización, cada Q<sup>a</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en (a) oxo, ciano, halo y nitro; y (b) alquilo(C<sub>1-6</sub>), alquenilo(C<sub>2-6</sub>), alquinilo(C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>), arilo(C<sub>6-14</sub>), aralquilo(C<sub>7-15</sub>), heteroarilo y heterocicliilo; y (c) -C(O)R<sup>e</sup>, -C(O)OR<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OR<sup>e</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)OR<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)R<sup>e</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -P(O)R<sup>e</sup>R<sup>h</sup>, -P(O)(OR<sup>e</sup>)R<sup>h</sup>, -SR<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, y -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, en donde cada R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> es independientemente (i) hidrógeno, alquilo(C<sub>1-6</sub>), alquenilo(C<sub>2-6</sub>), alquinilo(C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>), arilo(C<sub>6-14</sub>), aralquilo(C<sub>7-15</sub>), heteroarilo o heterocicliilo; o (ii) R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman heteroarilo o heterocicliilo.

5 El término «solvato» hace referencia a un complejo o agregado formado por una o varias moléculas de un soluto, p. ej., un compuesto dado a conocer en la presente memoria, y una o varias moléculas de un solvente, que se presenta en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica. Los solventes idóneos incluyen, pero sin limitarse a ellos, agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y ácido acético. En determinadas realizaciones, el solvente es farmacéuticamente aceptable. En una realización, el complejo o agregado está en forma cristalina. En otra realización, el complejo o agregado está en una forma no cristalina. Cuando el solvente es agua, el solvato es hidrato. Ejemplos de hidratos incluyen, pero sin limitarse a ellos, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y pentahidrato.

10 El término «unos» o «aproximadamente» significa un error aceptable de un valor concreto según determina el experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En determinadas realizaciones, el término «unos» o «aproximadamente» significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándares. En determinadas realizaciones, el término «unos» o «aproximadamente» significa dentro del 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% o 0,05% de un valor o margen dados.

15 El término «sustancialmente libre», cuando hace referencia a una composición que está «sustancialmente libre» de un compuesto, significa que la composición contiene no más de aproximadamente el 20% en peso, no más de aproximadamente el 10% en peso, no más de aproximadamente el 5% en peso, no más de aproximadamente el 3% en peso, no más de aproximadamente el 1% en peso, no más de aproximadamente el 0,5% en peso, no más de aproximadamente el 0,2% en peso, no más de aproximadamente el 0,1% en peso, no más de aproximadamente el 0,01% en peso, no más de aproximadamente el 0,001% en peso, o no más de aproximadamente el 0,0001% en peso del compuesto.

20 El término «sustancialmente puro», cuando hace referencia a un compuesto o composición, significa que el compuesto o composición tiene una pureza de no menos de aproximadamente el 80% en peso, no menos de aproximadamente el 90% en peso, no menos de aproximadamente el 95% en peso, no menos de aproximadamente el 96% en peso, no menos de aproximadamente el 97% en peso, no menos de aproximadamente el 98% en peso, no menos de aproximadamente el 99% en peso, no menos de aproximadamente el 99,5% en peso, no menos de aproximadamente el 99,9% en peso, no menos de aproximadamente el 99,95% en peso, no menos de aproximadamente el 99,99% en peso, no menos de aproximadamente el 99,995% en peso, no menos de aproximadamente el 99,999% en peso, no menos de aproximadamente el 99,9995% en peso o no menos de aproximadamente el 99,9999% en peso.

25 Los términos «procedimiento» y «método» se utilizan indistintamente para hacer referencia a un método descrito en la presente memoria para la preparación de un compuesto. Las modificaciones de los procedimientos y métodos descritos en la presente memoria (p. ej., materiales de partida, reactivos, grupos protectores, solventes, temperaturas, tiempos de reacción y/o purificación) que conocen bien los expertos en la técnica también quedan abarcados por la descripción.

30 Los términos «adición», «reacción» y «mezcla» se utilizan indistintamente para hacer referencia a poner en contacto un reactante, reactivo, solvente, catalizador, o un grupo reactivo con otro reactante, reactivo, solvente, catalizador o grupo reactivo. A menos que se especifique de otra manera, los reactantes, reactivos, solventes, catalizadores y grupos reactivos se pueden añadir individualmente, a la vez o por separado, y/o se pueden añadir en cualquier orden. Se pueden añadir en presencia o ausencia de calor, y pueden opcionalmente añadirse en una atmósfera inerte (p. ej., N<sub>2</sub> o Ar). En determinadas realizaciones, el término «reacción» también puede hacer referencia a la formación *in situ* o a la reacción intramolecular donde los grupos reactivos están en la misma molécula.

35 El término «sustancialmente completo», cuando hace referencia a una reacción, significa que la reacción contiene no más de aproximadamente el 50%, no más de aproximadamente el 40%, no más de aproximadamente el 30%, no más de aproximadamente el 20%, no más de aproximadamente el 10%, no más de aproximadamente el 5%, no más de aproximadamente el 4%, no más de aproximadamente el 3%, no más de aproximadamente el 2%, no más de aproximadamente el 1%, no más de aproximadamente el 0,5%, no más de aproximadamente el 0,1%, o no más de aproximadamente el 0,05%, de un de material de partida sobrante.

40 Si la estereoquímica de una estructura o de una porción de la misma no está indicada, p. ej., con líneas negritas o discontinuas, la estructura o la porción de la misma se debe interpretar como que abarca todos los estereoisómeros de la estructura.

45 La frase «un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o un sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma» tiene el mismo significado que la frase «un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del compuesto referenciado en esta memoria; una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo del compuesto referenciado en esta memoria; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de un enantiómero o de una mezcla de enantiómeros del compuesto referenciado en esta memoria».

## B. Procedimientos

### 1. Preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona

- En la presente memoria se dan a conocer métodos para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma. En determinadas realizaciones, los métodos dados a conocer en la presente memoria son seguros, eficaces, rentables y/o fácilmente escalables. En determinadas realizaciones, los métodos dados a conocer en la presente memoria son idóneos para la producción a gran escala o comercial de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma.
- En una realización, se da a conocer en la presente memoria un método para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; que comprende la etapa de la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona a través de la hidrogenación por transferencia en un solvente para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma.
- En una realización, la hidrogenación por transferencia se lleva a cabo en presencia de un donante de hidrógeno. En otra realización, la hidrogenación por transferencia se lleva a cabo en presencia de un catalizador. Aún en otra realización, la hidrogenación por transferencia se lleva a cabo en presencia de un donante de hidrógeno y un catalizador.
- En algunas realizaciones, el donante de hidrógeno es (i) alcohol(C<sub>1-14</sub>), ácido carboxílico(C<sub>1-14</sub>), sal de ácido carboxílico(C<sub>1-14</sub>), éster de ácido carboxílico(C<sub>1-14</sub>), alqueno(C<sub>2-14</sub>) cicloalqueno(C<sub>3-14</sub>), areno(C<sub>6-14</sub>), heteroareno o heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q; o (ii) diazeno (también conocido como diimina o diimida), hidrazina, hidroxilamina o NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>.
- En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es un alcohol(C<sub>1-14</sub>), opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es un alcohol(C<sub>1-14</sub>) primario o secundario, cada uno sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes Q. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es un alcohol(C<sub>1-14</sub>) primario, opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es un alcohol(C<sub>1-14</sub>) secundario, opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es metanol, etanol, propán-1-ol, propán-2-ol, bután-1-ol, bután-2-ol, ciclopentanol, ciclohexanol, alcohol bencílico, un mentol o una mezcla de los mismos.
- En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es un ácido carboxílico(C<sub>1-14</sub>), opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es ácido 2-hidroxicarboxílico(C<sub>1-14</sub>), opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es ácido fórmico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido mandélico o una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es ácido fórmico.
- En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es una sal de ácido carboxílico(C<sub>1-14</sub>), opcionalmente sustituida con uno o varios sustituyentes Q. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, opcionalmente sustituida con uno o varios sustituyentes Q. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una amina aromática. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es piridina. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una amina no aromática. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una amina primaria, secundaria o terciaria. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una amina primaria. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una amina secundaria. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una amina terciaria. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una tri(alquil(C<sub>1-6</sub>))amina. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una trimetilamina, trietilamina, di(isopropil)etilamina, piridina o una mezcla de las mismas. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es una sal de amonio de ácido carboxílico(C<sub>1-14</sub>). En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es formiato de amonio o formiato de potasio.
- En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es un éster de ácido carboxílico(C<sub>1-14</sub>).
- En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es alqueno(C<sub>2-14</sub>), opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es un terpeno.
- En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es cicloalqueno(C<sub>3-14</sub>), opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es ciclohexadieno, ciclohexeno, 1-

metilciclohexeno o una mezcla de los mismos.

En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es areno(C<sub>6-14</sub>), opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es tetralina.

5 En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es un heteroareno, opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q.

En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es un heterociclo, opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es dihidrofurano.

En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es diazeno, hidrazina, hidroxilamina o NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>.

10 En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es metanol, etanol, propán-1-ol, propán-2-ol, bután-1-ol, bután-2-ol, ciclopentanol, ciclohexanol, alcohol bencílico, un mentol, ácido fórmico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido mandélico, formiato de amonio, formiato de potasio, ciclohexadieno, ciclohexeno, 1-metilciclohexeno, tetralina, dihidrofurano, un terpeno, diazeno, hidrazina, hidroxilamina o NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>, o una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, el donante de hidrógeno es ácido fórmico, formiato de amonio, formiato de potasio, ciclohexeno, 1-metilciclohexeno, NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub> o una mezcla de los mismos.

15 En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de hidrogenación. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de hidrogenación heterogéneo. En determinadas realizaciones, el catalizador es níquel Raney, paladio, paladio negro, paladio sobre carbono (Pd/C), óxido de paladio, catalizador Lindlar, platino, platino negro, platino sobre carbono (Pt/C) o dióxido de platino (también conocido como catalizador de Adam). En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de hidrogenación homogéneo. En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es un catalizador con base de iridio. En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es un catalizador con base de paladio. En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es un catalizador con base de platino. En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es un catalizador con base de rodio. En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (también conocido como catalizador de Wilkinson). En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es un catalizador con base de iridio. En determinadas realizaciones, el catalizador homogéneo es un catalizador de Crabtree.

20

25

En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de metal precioso. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de iridio, paladio, platino, rodio o rutenio. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de iridio. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de paladio. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de paladio, paladio negro, paladio sobre carbono (Pd/C), óxido de paladio o catalizador Lindlar. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de platino. En determinadas realizaciones, el catalizador es paladio. En determinadas realizaciones, el catalizador es paladio negro. En determinadas realizaciones, el catalizador es paladio sobre carbono (Pd/C). En determinadas realizaciones, el catalizador es óxido de paladio. En determinadas realizaciones, el catalizador es catalizador de Lindlar. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de platino. En determinadas realizaciones, el catalizador es platino, platino negro, platino sobre carbono (Pt/C) o dióxido de platino. En determinadas realizaciones, el catalizador es platino. En determinadas realizaciones, el catalizador es platino negro. En determinadas realizaciones, el catalizador es platino sobre carbono (Pt/C). En determinadas realizaciones, el catalizador es dióxido de platino. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de rodio. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de rutenio.

30

35

40

En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de metal no precioso. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de níquel. En determinadas realizaciones, el catalizador es níquel Raney.

45 En determinadas realizaciones, el solvente de la hidrogenación por transferencia es un hidrocarburo, hidrocarburo clorado, alcohol, éter, cetona, éster, carbonato, amida, nitrilo, sulfóxido, sulfona, compuesto nitrado, heteroareno, heterociclo, ácido carboxílico, fosforamida, sulfuro de carbono, agua, o una mezcla de los mismos.

En determinadas realizaciones, el solvente en la hidrogenación por transferencia es éter de petróleo, pentano, hexano(s), heptano, octano, isooctano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, tetralina, cumeno, diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tricloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono, clorobenceno, trifluorometilbenceno, metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, *t*-butanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol, éter dietílico, éter diisopropílico, éter de metilo y *t*-butilo (MTBE), éter difenílico, 1,2-dimetoxietano, bi(2-metoxietil)éter, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol, acetona, butanona, cetona de metilo y etilo (MEK), cetona de metilo e isopropilo, cetona de metilo y butilo, cetona de metilo e isobutilo (MIBK), acetato de metilo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo, carbonato de etileno, carbonato de propileno, formamida, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, acetonitrilo (ACN), dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, nitrometano, nitrobenceno, *N*-metilpirrolidona, 2-metiltetrahydrofurano (THF), dioxano, piridina, ácido fórmico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, hexametilfosforamida, sulfuro de carbono, agua; o una mezcla de los

50

55



17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, aproximadamente 24, o aproximadamente 25.

En determinadas realizaciones, la hidrogenación por transferencia se realiza a una temperatura que oscila de aproximadamente 0 a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 °C, de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 °C, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 °C.

En determinadas realizaciones, cuando el donante de hidrógeno es el ácido fórmico, la hidrogenación por transferencia comprende además la etapa de hidrólisis de la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-formamida para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, tal y como está descrito en otra parte de esta memoria.

También se describe en la presente memoria un método para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; que comprende las etapas de (a) la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en presencia de un reactivo de acoplamiento para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona; y (b) la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona en un solvente para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma.

La 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en la etapa (a) (a saber, la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona y la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona) podría ser la 3-aminopiperidina-2,6-diona libre. La 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en la etapa (a) podría ser una sal de la 3-aminopiperidina-2,6-diona. La 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en la etapa (a) podría ser el hidrocloreto de 3-aminopiperidina-2,6-diona.

El agente de acoplamiento en la etapa (a) (a saber, la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona y la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona) podría ser carbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (reactivo BOP), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio (HBTU), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-bis(tetrametilén)uronio (HBPyU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-bis(pentametilén)uronio,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$  o anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico. El agente de acoplamiento en la etapa (a) podría ser *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC o EDCI), hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (hidrocloreto de EDC), metyoduro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (metyoduro de EDC), meto-*p*-toluenosulfonato de 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)carbodiimida, o 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC). El agente de acoplamiento en la etapa (a) podría ser  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ , anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico,  $\text{POCl}_3$ , o una mezcla de  $\text{POCl}_3$  y agua. El reactivo de acoplamiento en la etapa (a) podría contener  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ , anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, anhídrido acético, ácido fosfórico,  $\text{POCl}_3$ , o una mezcla de  $\text{POCl}_3$  y agua. El reactivo de acoplamiento en la etapa (a) podría ser el anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico. El reactivo de acoplamiento en la etapa (a) podría contener anhídrido acético. El reactivo de acoplamiento en la etapa (a) podría contener anhídrido acético y ácido fosfórico. El reactivo de acoplamiento en la etapa (a) podría ser una mezcla de anhídrido acético y ácido fosfórico. El reactivo de acoplamiento en la etapa (a) podría contener  $\text{POCl}_3$ . El reactivo de acoplamiento en la etapa (a) podría contener una mezcla de  $\text{POCl}_3$  y agua. El reactivo de acoplamiento en la etapa (a) podría ser una mezcla de  $\text{POCl}_3$  y agua. La razón molar del  $\text{POCl}_3$  frente al agua podría oscilar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5; de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 4; o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3. La razón molar del  $\text{POCl}_3$  frente a agua podría ser de aproximadamente 1, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, o aproximadamente 3.

El solvente en la etapa (a) (la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona y la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona) podría ser un hidrocarburo, hidrocarburo clorado, alcohol, éter, cetona, éster, carbonato, amida, nitrilo, sulfóxido, sulfona, compuesto nitrado, areno, heteroareno, heterociclo, ácido carboxílico, fosforamida, sulfuro de carbono, agua o una mezcla de los mismos.

El solvente en la etapa (a) (la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona y la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona) podría ser éter de petróleo, pentano, hexano(s), heptano, octano, isooctano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, tetralina, cumeno, diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tricoloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono, clorobenceno, trifluorometilbenceno,

metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, *t*-butanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol, éter dietílico, éter diisopropílico, éter de metilo y *t*-butilo (MTBE), éter difenílico, 1,2-dimetoxietano, bi(2-metoxietil)éter, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol, acetona, butanona, cetona de metilo y etilo (MEK), cetona de metilo e isopropilo, cetona de metilo y butilo, cetona de metilo e isobutilo (MIBK), acetato de metilo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo, carbonato de etileno, carbonato de propileno, formamida, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, acetonitrilo (ACN), sulfóxido de dimetilo (DMSO), sulfolano, nitrometano, nitrobenzono, *N*-metilpirrolidona, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano (THF), dioxano, piridina, ácido fórmico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, hexametilfosforamida, sulfuro de carbono, agua; o una mezcla de los mismos.

El solvente en la etapa (a) (la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]-oxazín-4-ona y la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona) podría ser un nitrilo. El solvente en la etapa (a) podría ser un éster de ácido carboxílico. El solvente en la etapa (a) podría ser una mezcla de un nitrilo y un éster de ácido carboxílico. El solvente en la etapa (a) podría ser una amida. El solvente en la etapa (a) podría ser una amida cíclica. El solvente en la etapa (a) podría ser 1-metil-2-pirrolidona (NMP), acetonitrilo, THF o 2-metil-THF. El solvente en la etapa (a) podría ser NMP. La razón de volúmenes del nitrilo frente al éster de ácido carboxílico podría oscilar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 50, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 2. La razón de volúmenes del nitrilo frente al éster de ácido carboxílico podría oscilar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100. La razón de volúmenes del nitrilo frente al éster de ácido carboxílico podría oscilar de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 50. La razón de volúmenes del nitrilo frente al éster de ácido carboxílico podría oscilar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25. La razón de volúmenes del nitrilo frente al éster de ácido carboxílico podría oscilar de aproximadamente 1 a aproximadamente 20. La razón de volúmenes del nitrilo frente al éster de ácido carboxílico podría oscilar de aproximadamente 1 a aproximadamente 10. La razón de volúmenes del nitrilo frente al éster de ácido carboxílico podría oscilar de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. La razón de volúmenes del nitrilo frente al éster de ácido carboxílico podría oscilar de aproximadamente 1 a aproximadamente 2. La razón de volúmenes entre el acetonitrilo y el acetato de etilo podría ser de aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, o aproximadamente 2.

El solvente en la etapa (a) (la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona y la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona) podría ser acetonitrilo. El solvente en la etapa (a) podría ser acetato de etilo. El solvente en la etapa (a) es una mezcla de acetonitrilo y acetato de etilo. La razón de volúmenes del acetonitrilo frente al acetato de etilo podría oscilar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 50, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 2. La razón de volúmenes del acetonitrilo frente al acetato de etilo podría oscilar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100. La razón de volúmenes del acetonitrilo frente al acetato de etilo podría oscilar de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 50. La razón de volúmenes del acetonitrilo frente al acetato de etilo podría oscilar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25. La razón de volúmenes del acetonitrilo frente al acetato de etilo podría oscilar de aproximadamente 1 a aproximadamente 20. La razón de volúmenes del acetonitrilo frente al acetato de etilo podría oscilar de aproximadamente 1 a aproximadamente 10. La razón de volúmenes del acetonitrilo frente al acetato de etilo podría oscilar de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. La razón de volúmenes del acetonitrilo frente al acetato de etilo podría oscilar de aproximadamente 1 a aproximadamente 2. La razón de volúmenes del acetonitrilo frente al acetato de etilo podría ser de aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, o aproximadamente 2.

La razón molar del reactivo de acoplamiento frente a la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]-oxazín-4-ona en la etapa (a) (la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]-oxazín-4-ona y la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona) podría oscilar de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3. La razón molar del reactivo de acoplamiento frente a la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona podría oscilar de aproximadamente 1 a aproximadamente 10. La razón molar del reactivo de acoplamiento frente a la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona podría oscilar de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. La razón molar del reactivo de acoplamiento frente a la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]-oxazín-4-ona podría oscilar de aproximadamente 1 a aproximadamente 3. La razón molar del reactivo de acoplamiento frente a la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]-oxazín-4-ona podría ser de aproximadamente 1, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 2,5, o aproximadamente 3.

La etapa (a) (la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona y la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de las mismas para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona) se podría llevar a

5 cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 0 a aproximadamente 150 °C, de aproximadamente 25 a aproximadamente 120 °C, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 °C, de aproximadamente 70 a aproximadamente 85 °C, o de aproximadamente 75 a aproximadamente 80 °C. La etapa (a) se podría llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 75 a aproximadamente 80 °C.

10 La reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona en la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona en la etapa (b) es a través de la hidrogenación por transferencia tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria. La reducción en la etapa (b) podría ser a través de la hidrogenación catalítica. La reducción en la etapa (b) podría ser a través de la hidrogenación catalítica en una atmósfera de hidrógeno. La reducción en la etapa (b) podría ser a través de la hidrogenación catalítica en presencia de hidrógeno gaseoso (H<sub>2</sub>). La reducción en la etapa (b) podría realizarse a través de la hidrogenación catalítica en presencia de hidrógeno gaseoso y un catalizador de paladio. La reducción en la etapa (b) podría realizarse a través de la hidrogenación catalítica de acuerdo con los procedimientos que están descritos en la patente de los EE. UU n.º 7.635.700.

15 La reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona en la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona se podría realizar a una temperatura que oscila de aproximadamente 0 a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 °C, de aproximadamente 5 a aproximadamente 85 °C, de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 °C, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 85 °C.

20 Aún en otra realización, se da a conocer en la presente memoria un método para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; que comprende las etapas de (a) la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en un solvente para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona; y (b) la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona a través de la hidrogenación por transferencia en un solvente para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma.

30 En determinadas realizaciones, la etapa (a) (a saber, la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona) se realiza en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria. En determinadas realizaciones, la etapa (a) se realiza mediante la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en presencia de una base. En determinadas realizaciones, la base es una base orgánica. En determinadas realizaciones, la base es hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio, dihidrato, acetato de sodio, imidazol o piridina. En determinadas realizaciones, la etapa (a) se realiza mediante la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en presencia de piridina, de acuerdo con el procedimiento que está descrito en la patente de los EE. UU. 7.635.700, cuya descripción se incorpora por referencia en su totalidad.

40 En determinadas realizaciones, la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en la etapa (a) (a saber, la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona y la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona) es la 3-aminopiperidina-2,6-diona libre. En determinadas realizaciones, la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en la etapa (a) es una sal de la 3-aminopiperidina-2,6-diona. En determinadas realizaciones, la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en la etapa (a) es el hidrocloreuro de 3-aminopiperidina-2,6-diona.

En determinadas realizaciones, la etapa (b) (a saber, hidrogenación por transferencia) se realiza tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria.

50 En una realización específica, se da a conocer en la presente memoria un método para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; que comprende las etapas de (a) la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]-oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en un solvente en presencia de un reactivo de acoplamiento para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona; y (b) la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona a través de la hidrogenación por transferencia en un solvente para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma, en donde las etapas (a) y (b) son cada una tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria.

Se describe en la presente memoria un método para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente

aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; que comprende las etapas de (a) la reacción del ácido 2-amino-6-nitrobenzoico con un ácido acético activado en un solvente para formar la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona; (b) la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en un solvente para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona; y (c) la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona en un solvente para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma.

Las etapas (b) (a saber, la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona) y (c) (a saber, la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona) se podría realizar tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria.

El ácido acético activado podría ser haluro de acetilo. El ácido acético activado podría ser cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, yoduro de acetilo, o una mezcla de los mismos. El ácido acético activado podría ser cloruro de acetilo. El ácido acético activado podría ser bromuro de acetilo. El ácido acético activado podría ser yoduro de acetilo. El ácido acético activado podría ser anhídrido acético. El ácido acético activado podría ser un tioéster del ácido acético.

La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) (a saber, la reacción del ácido 2-amino-6-nitrobenzoico con el anhídrido acético en un solvente para formar la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona) podría oscilar de aproximadamente 1 a aproximadamente 10. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría oscilar de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría oscilar de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) oscila de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4, aproximadamente 2,5, aproximadamente 2,6, aproximadamente 2,7, aproximadamente 2,8, aproximadamente 2,9, o aproximadamente 3. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 1,5. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 1,6. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 1,7. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 1,8. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 1,9. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 2. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 2,1. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 2,2. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 2,3. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 2,4. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 2,5. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 2,6. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 2,7. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 2,8. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 2,9. La razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico en la etapa (a) podría ser de aproximadamente 3.

El solvente en la etapa (a) (a saber, la reacción del ácido 2-amino-6-nitrobenzoico con el anhídrido acético en un solvente para formar la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona) podría ser hidrocarburo, hidrocarburo clorado, alcohol, éter, cetona, éster, carbonato, amida, nitrilo, sulfóxido, sulfona, compuesto nitrado, areno, heteroareno, heterociclo, ácido carboxílico, fosforamida, sulfuro de carbono, agua, o una mezcla de los mismos.

El solvente en la etapa (a) (a saber, la reacción del ácido 2-amino-6-nitrobenzoico con el anhídrido acético en un solvente para formar la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona) podría ser éter de petróleo, pentano, hexano(s), heptano, octano, isooctano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, tetralina, cumeno, diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tricloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono, clorobenceno, trifluorometilbenceno, metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, *t*-butanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol, éter dietílico, éter diisopropílico, éter de metilo y *t*-butilo (MTBE), éter difenílico, 1,2-dimetoxietano, bi(2-metoxietil)éter, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol, acetona, butanona, cetona de metilo y etilo (MEK), cetona de metilo e isopropilo, cetona de metilo y butilo, cetona de metilo e isobutilo (MIBK), acetato de metilo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo, carbonato de etileno, carbonato de propileno, formamida, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, acetonitrilo (ACN), sulfóxido de dimetilo (DMSO), sulfolano, nitrometano, nitrobenzoceno, *N*-metilpirrolindona, 2-metil-tetrahidrofurano, tetrahidrofurano (THF), dioxano, piridina, ácido fórmico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, hexametilfosforamida, sulfuro de carbono, agua; o una mezcla de los mismos.

El solvente en la etapa (a) (a saber, la reacción del ácido 2-amino-6-nitrobenzoico con el anhídrido acético en un solvente para formar la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazín-4-ona) podría ser un éster de ácido carboxílico. El solvente en la etapa (a) podría ser acetato de isopropilo.

5 La etapa (a) (a saber, la reacción del ácido 2-amino-6-nitrobenzoico con el anhídrido acético en un solvente para formar la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazín-4-ona) se podría llevar a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 °C, de aproximadamente 75 a aproximadamente 120 °C, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 80 a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 80 a aproximadamente 95 °C, o de aproximadamente 85 a aproximadamente 90 °C. La etapa (a) se podría llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 85 a aproximadamente 90 °C.

10 En una realización concreta, se da a conocer en la presente memoria un método para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; que comprende las etapas de (a) la reacción del ácido 2-amino-6-nitrobenzoico con un ácido acético activado en un solvente para formar la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazín-4-ona; (b) la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazín-4-ona con la  
15 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en un solvente en presencia de un reactivo de acoplamiento para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona; y (c) la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona a través de la hidrogenación por transferencia en un solvente para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, sal, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; y en donde las  
20 etapas (a), (b) y (c) son cada una tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria.

Aún en otra realización, se da a conocer en la presente memoria un método para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; que comprende las etapas de (a) la  
25 reacción del ácido 2-amino-6-nitrobenzoico con el ácido acético activado en un solvente para formar la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazín-4-ona; (b) la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en un solvente en presencia de un reactivo de acoplamiento para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona; y (c) la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona a través de la hidrogenación por transferencia en un solvente para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma. En un aspecto de la  
30 realización, la razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico oscila de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5; y en donde las etapas (a), (b) y (c) son cada una tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria.

35 Aún en otra realización, el método comprende la etapa de hidrólisis de la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)formamida en un solvente para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma.

40 En determinadas realizaciones, la etapa de hidrólisis se realiza en presencia de un catalizador de desformilación. En determinadas realizaciones, el catalizador de desformilación es un ácido. En determinadas realizaciones, el catalizador de desformilación es un ácido orgánico. En determinadas realizaciones, el catalizador de desformilación es un ácido inorgánico. En determinadas realizaciones, el catalizador de desformilación es cloruro de hidrógeno.

45 En determinadas realizaciones, el solvente en la etapa de desformilación es un hidrocarburo, hidrocarburo clorado, alcohol, éter, cetona, éster, carbonato, amida, nitrilo, sulfóxido, sulfona, compuesto nitrado, heteroareno, heterociclo, ácido carboxílico, fosforamida, sulfuro de carbono, agua, o una mezcla de los mismos.

50 En determinadas realizaciones, el solvente en la etapa de desformilación es éter de petróleo, pentano, hexano(s), heptano, octano, isooctano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, tetralina, cumeno, diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tricloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono, clorobenceno, trifluorometilbenceno, metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, *t*-butanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol, éter dietílico, éter diisopropílico, éter de metilo y *t*-butilo (MTBE), éter difenílico, 1,2-dimetoxietano, bi(2-metoxietil)éter, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol, acetona, butanona, cetona de metilo y etilo (MEK), cetona de metilo e isopropilo, cetona de metilo y butilo, cetona de metilo e isobutilo (MIBK), acetato de metilo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo, carbonato de etileno,  
55 carbonato de propileno, formamida, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, acetonitrilo (ACN), sulfóxido de dimetilo (DMSO), sulfolano, nitrometano, nitrobenzoceno, *N*-metilpirrolindona, 2-metil-tetrahidrofurano, tetrahidrofurano (THF), dioxano, piridina, ácido fórmico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, hexametilfosforamida, sulfuro de carbono, agua; o una mezcla de los mismos.

En determinadas realizaciones, el solvente en la etapa de desformilación comprende un alcohol(C<sub>1-6</sub>). Aunque no

está constreñido por ninguna teoría, el alcohol actúa como un reactivo en la etapa de desformilación. En determinadas realizaciones, el solvente en la etapa de desformilación comprende etanol. En determinadas realizaciones, el solvente en la etapa de desformilación comprende un alcohol(C<sub>1-6</sub>) y agua. En determinadas realizaciones, el solvente en la etapa de desformilación comprende etanol y agua. En determinadas realizaciones, el solvente en la etapa de desformilación comprende ácido fórmico, un alcohol(C<sub>1-6</sub>) y agua. En determinadas realizaciones, el solvente en la etapa de desformilación comprende ácido fórmico, etanol y agua. En determinadas realizaciones, el solvente en la etapa de desformilación comprende ácido fórmico, un alcohol(C<sub>1-6</sub>) y agua. En determinadas realizaciones, el solvente en la etapa de desformilación comprende ácido fórmico, etanol y agua. En determinadas realizaciones, el solvente en la etapa de desformilación es una mezcla de ácido fórmico, un alcohol(C<sub>1-6</sub>) y agua. En determinadas realizaciones, el solvente en la etapa de desformilación es una mezcla de ácido fórmico, etanol y agua.

En determinadas realizaciones, la etapa de desformilación se realiza a una temperatura que oscila de aproximadamente 50 a aproximadamente 120 °C, de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 °C, o de aproximadamente 65 a aproximadamente 85 °C.

En otra realización, se da a conocer en la presente memoria un método para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; que comprende las etapas de (a) la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona en un solvente en presencia de ácido fórmico a través de la hidrogenación por transferencia para formar la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida; y (b) la hidrólisis de la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida en un solvente para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; en donde las etapas (a) y (b) son cada una tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria.

Aún en otra realización, se da a conocer en la presente memoria un método para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; que comprende las etapas de (a) la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en un solvente para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona; (b) la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona en un solvente en presencia de ácido fórmico a través de la hidrogenación por transferencia para formar la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida; y (c) la hidrólisis de la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida en un solvente para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; en donde las etapas (a), (b) y (c) son cada una tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria.

En una realización concreta, se da a conocer en la presente memoria un método para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; que comprende las etapas de (a) la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en un solvente en presencia de un reactivo de acoplamiento para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona; (b) la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona en presencia de ácido fórmico a través de la hidrogenación por transferencia en un solvente para formar la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida; y (c) la hidrólisis de la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida en un solvente para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; en donde las etapas (a), (b) y (c) son cada una tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria.

En otra realización, se da a conocer en la presente memoria un método para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; que comprende las etapas de (a) la reacción del ácido 2-amino-6-nitrobenzoico con un ácido acético activado en un solvente para formar la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazín-4-ona; (b) la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[d][1,3]oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en un solvente para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona; (c) la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona en un solvente en presencia de ácido fórmico a través de la hidrogenación por transferencia para formar la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida; y (d) la hidrólisis de la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida en un solvente para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; en donde las etapas (a), (b), (c) y (d) son cada una tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria.

En una realización concreta, se da a conocer en la presente memoria un método para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; que comprende las etapas de (a) la reacción del ácido 2-amino-6-nitrobenzoico con un ácido acético activado en un solvente para formar la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona; (b) la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en un solvente en presencia de un reactivo de acoplamiento para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona; (c) la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona en un solvente en presencia de ácido fórmico a través de la hidrogenación por transferencia para formar la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida; y (d) la hidrólisis de la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida en un solvente para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; en donde las etapas (a), (b), (c) y (d) son cada una tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria.

En una realización, la razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico oscila de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5.

En una realización específica, se da a conocer en la presente memoria un método para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; que comprende las etapas de (a) la reacción del ácido 2-amino-6-nitrobenzoico con un ácido acético activado en un solvente para formar la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona; (b) la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en un solvente en presencia de un reactivo de acoplamiento para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona; (c) la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona en un solvente en presencia de ácido fórmico a través de la hidrogenación por transferencia para formar la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida; y (d) la hidrólisis de la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida en un solvente para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; en donde la razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico oscila de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5; y en donde las etapas (a), (b), (c) y (d) son cada una tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria.

En determinadas realizaciones, los métodos dados a conocer en la presente memoria son para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o un solvato, hidrato o polimorfo de la misma. En determinadas realizaciones, los métodos dados a conocer en la presente memoria son para la preparación de una sal del hidrocloreto de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o un solvato, hidrato o polimorfo de la misma. En determinadas realizaciones, los métodos dados a conocer en la presente memoria son para la preparación del hidrocloreto de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un solvato, hidrato o polimorfo de la misma. En determinadas realizaciones, los métodos dados a conocer en la presente memoria son para la preparación de un polimorfo del hidrocloreto de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un solvato, hidrato o polimorfo del mismo. En determinadas realizaciones, los métodos dados a conocer en la presente memoria son para la preparación de un polimorfo del hidrocloreto de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona. En determinadas realizaciones, los métodos dados a conocer en la presente memoria son para la preparación de la Forma A del hidrocloreto de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, que se describe en la solicitud provisional de los EE. UU n.º 61/451.806, registrada el 11 de marzo de 2011.

En determinadas realizaciones, el rendimiento global de los métodos dados a conocer en la presente memoria para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma es de no menos de aproximadamente el 30%, no menos de aproximadamente el 40%, no menos de aproximadamente el 50%, no menos de aproximadamente el 55%, no menos de aproximadamente el 60%, no menos de aproximadamente el 65%, no menos de aproximadamente el 70%, no menos de aproximadamente el 75%, no menos de aproximadamente el 80%, no menos de aproximadamente el 85%, no menos de aproximadamente el 90%, o no menos de aproximadamente el 95%, en donde el rendimiento se calcula basándose en el material de partida.

En determinadas realizaciones, la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma preparado mediante los métodos dados a conocer en la presente memoria es sustancialmente pura. En determinadas realizaciones, la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable,

solvato, hidrato o polimorfo de la misma preparado mediante los métodos dados a conocer en la presente memoria es idónea para ser usada en los humanos, tal como para el tratamiento, la prevención y/o la gestión de una enfermedad, trastorno o afección.

5 En determinadas realizaciones, la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma preparada mediante los métodos dados a conocer en la presente memoria tiene una pureza de no menos de aproximadamente el 95% en peso, no menos de aproximadamente el 96% en peso, no menos de aproximadamente el 97% en peso, no menos de aproximadamente el 97,5% en peso, no menos de aproximadamente el 98% en peso, no menos de aproximadamente el 98,5% en peso, no menos de aproximadamente el 99% en peso, no menos de aproximadamente el 99,5% en peso, o no menos de aproximadamente el 99,9% en peso.

15 En determinadas realizaciones, las impurezas totales en la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma preparada mediante los métodos dados a conocer en la presente memoria no son mayores que aproximadamente el 5% en peso, no mayores de aproximadamente el 4% en peso, no mayores de aproximadamente el 3% en peso, no mayores de aproximadamente el 2,5% en peso, no mayores de aproximadamente el 2% en peso, no mayores de aproximadamente el 1,5% en peso, no mayores de aproximadamente el 1% en peso, no mayores de aproximadamente el 0,5% en peso, o no mayores de aproximadamente el 0,1% en peso.

20 En determinadas realizaciones, la impureza es detectable por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución). En determinadas realizaciones, la impureza incluye, pero sin limitación, ácido 2-acetamido-6-nitrobenzoico, *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida, y 3-(2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona. En determinadas realizaciones, la impureza es el ácido 2-acetamido-6-nitrobenzoico. En determinadas realizaciones, la impureza es la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida. En determinadas realizaciones, la impureza es la 3-(2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona.

25 En determinadas realizaciones, la impureza es una impureza de naturaleza metálica. En determinadas realizaciones, la impureza es paladio. En determinadas realizaciones, la impureza es un compuesto orgánico volátil. En determinadas realizaciones, la impureza es un solvente orgánico. En determinadas realizaciones, la impureza es acetonitrilo, ácido fórmico, metanol, etanol o propanol. En determinadas realizaciones, la impureza es acetonitrilo, ácido fórmico, metanol, etanol o isopropanol.

30 En determinadas realizaciones, la pérdida de peso en el secado (LOD, por su nombre en inglés) de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma preparada mediante los métodos dados a conocer en la presente memoria no es mayor que aproximadamente el 5% en peso, no mayor que aproximadamente el 4% en peso, no mayor que aproximadamente el 3% en peso, no mayor que aproximadamente el 2% en peso, no mayor que aproximadamente el 1% en peso, no mayor que aproximadamente el 0,9% en peso, no mayor que aproximadamente el 0,8% en peso, no mayor que aproximadamente el 0,7% en peso, no mayor que aproximadamente el 0,6% en peso, no mayor que aproximadamente el 0,5% en peso, no mayor que aproximadamente el 0,4% en peso, no mayor que aproximadamente el 0,3% en peso, no mayor que aproximadamente el 0,2% en peso o no mayor que aproximadamente el 0,1% en peso.

## 2. Preparación de la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida

35 En otra realización, el método comprende la preparación de la 3-*N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o un solvato, hidrato o polimorfo de la misma; que comprende la etapa de la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona en presencia de ácido fórmico a través de la hidrogenación por transferencia en un solvente para formar la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o un solvato, hidrato o polimorfo de la misma, tal y como está descrito en otra parte de la presente memoria.

## 50 C. Compuesto

En una realización, se da a conocer en la presente memoria la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o un solvato, hidrato o polimorfo de la misma. En otra realización, se describe en la presente memoria la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida.

## 55 EJEMPLOS

Determinadas realizaciones se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

En los ejemplos que vienen a continuación, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se presentan en grados Celsius y todas las partes y porcentajes los son en peso. Los reactivos se podrían comprar a proveedores en el comercio, tales como, p. ej., Sigma-Aldrich® Chemical Co., y se podrían utilizar sin más purificación, a menos que se indique otra cosa. Los reactivos también se podrían preparar siguiendo los procedimientos estándares de la bibliografía que conocen los expertos en la técnica. Los solventes se podrían adquirir, p. ej., de Sigma-Aldrich® Chemical Co., y se podrían utilizar tal y como se reciben o se podrían purificar mediante los métodos estándares que conocen los expertos en la técnica, a menos que se indique otra cosa.

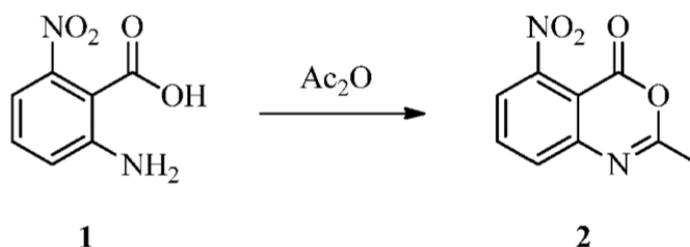
A menos que se especifique de otra manera, las reacciones presentadas a continuación se hicieron por lo general a la temperatura de la habitación o a temperatura ambiente. Las reacciones se ensayaron por HPLC y se terminaron a juzgar por el consumo del material de partida.

Las estructuras y purezas de los compuestos de los ejemplos que vienen a continuación se confirmaron mediante uno o varios de los siguientes métodos: espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones ( $^1\text{H}$  RMN), espectroscopia de  $^{13}\text{C}$  RMN, espectroscopia de masas, espectroscopia de infrarrojos, punto de fusión, cristalografía por rayos X, y/o HPLC. Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se determinaron con un espectrómetro de RMN que opera a una intensidad de campo determinada. Los desplazamientos químicos se describen en partes por millón (ppm,  $\delta$ ) desde un estándar, p. ej., un estándar interno, tal como TMS. Como alternativa, los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se referenciaron a señales de protones residuales en los solventes deuterados que siguen:  $\text{CDCl}_3 = 7,25$  ppm;  $\text{DMSO}_{d6} = 2,49$  ppm;  $\text{C}_6\text{D}_6 = 7,16$  ppm;  $\text{CD}_3\text{OD} = 3,30$  ppm. Los picos múltiples se designan como sigue: s, singulete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; dt, doblete de tripletes; q, cuartete; br, extendido y m, multiplete. Las constantes de acoplamiento se dan en hercios (Hz). Los datos de espectros de masa (MS, por su nombre en inglés) se obtuvieron con un espectrómetro de masas con ionización a APCI o por ESI.

#### Ejemplo 1

Preparación de la Forma A del hidrocloreto de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona 4

A. Preparación de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona 2

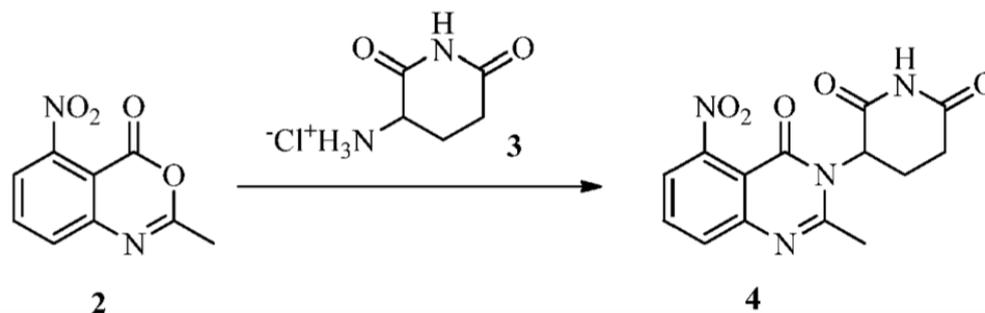


El ácido 2-amino-6-nitrobenzoico 1 se trató con anhídrido acético (2,2 equivalentes) en acetato de isopropilo (5 × vol. respecto al compuesto 1) en un reactor a 85-90 °C. Después de 19 h, se cargó el heptano (5 × vol. respecto al compuesto 1) como un antisolvente durante 1,5 h a 70-80 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C. El sólido resultante se filtró y se lavó con heptano (2,5 × vol.) dos veces para dar la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona 2: pureza por HPLC; 97,25-99,31%.

Selección del reactivo. El anhídrido acético se seleccionó como un reactivo de acilación y deshidratación. Inicialmente, el compuesto 1 se sometió a reflujo en anhídrido acético limpio (4,8 equivalentes), seguido del enfriamiento y la filtración para dar a conocer el compuesto 2, que contenía el 5 % en peso de ácido acético, y se convirtió a un compuesto acetilado 1a, el ácido 2-acetamido-6-nitrobenzoico 1a, durante un periodo de tres meses con conservación a temperatura ambiente en un frasco de vidrio. Para mejorar la estabilidad del compuesto 2, la cantidad del anhídrido acético se redujo a 2,2 equivalentes y el acetato de isopropilo se utilizó como un solvente alternativo.

La reacción del compuesto 1 con el cloruro de acetilo y la base, tal como Et<sub>3</sub>N, base de Hunig, o imidazol en acetonitrilo o bien tetrahidrofurano a temperatura ambiente o bien a 45 °C dio a conocer el compuesto 1a.

B. Preparación de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona 4



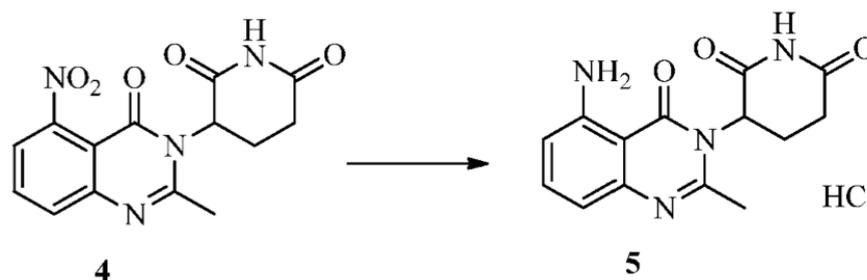
Una suspensión viscosa del compuesto 2 se trató con el hidrocloreto de 3-aminopiperidina-2,6-diona 3 (1,1 equivalentes) en acetonitrilo y una solución de anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (“T3P”) (2 equivalentes) en acetato de etilo a 75-80 °C. Después de 3 a 5 días, el total de compuestos 1a y 2 era de menos del 1% del área normalizada (típicamente, el 0,05% del área normalizada). La mezcla de reacción se enfrió hasta 55 a 65 °C. Se cargó agua durante 30 min, y se mantuvo la temperatura a 60 °C durante la adición. Durante la primera porción de la adición del agua, se observó una reacción exotérmica. La mezcla se enfrió adicionalmente hasta 20 a 30 °C durante 1 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1). El sólido se transfirió de vuelta al reactor y se agitó con una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1) entre 20 y 30 °C durante 1 h. Se filtró la mezcla y la torta del filtro se lavó con una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1). La torta del filtro se secó en un horno al vacío para dar el compuesto 4 como un sólido blanco: pureza por HPLC: del 98,9 al 99,2%; rendimiento: del 89 al 93%; MS (m/e): 317 (M + 1).

Como alternativa, la conversión de la 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona en la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona se consiguió mediante el uso de una mezcla de POCl<sub>3</sub> y agua. Una suspensión lechosa de la 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona y 1,1 equivalentes de hidrocloreto de 3-aminopiperidina-2,6-diona en NMP (10 × vol.) se cargó a un reactor a 20-25 °C, seguido de la adición de 3 equivalentes de agua durante 30 min a una temperatura de no más de 35 °C. A continuación, el POCl<sub>3</sub> (2,1 equivalentes) se cargó en el reactor durante 30 min a 1 h a una temperatura de no más de 55-60 °C. Después de 1 h a 55-60 °C, se cargó 1 equivalente de DIPEA en el reactor durante 30 min a una temperatura de no más de 55-60 °C. La mezcla de reacción se agitó a 55-60 °C. Después de 1-2 días, el IPC mostró que la suma de la 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona y el compuesto 1a era de menos del 3,5% del área normalizada (típicamente, el 2,5-3,5% del área normalizada). Se le añadió agua (5-10 × vol.) durante 30 min a una temperatura de no más de 55-60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C durante 1-6 h; y, a continuación, se filtró. El reactor se enjuagó con una mezcla de NMP y agua (1:1) (10 × vol.). El lote se lavó con el enjuague, una mezcla de NMP:agua (1:1) (5 × vol.) y agua (5 × vol.). La torta del filtro se secó en un horno al vacío para dar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona con un rendimiento del 80%.

Otros reactivos con fósforo, tales como PCl<sub>3</sub> y PCl<sub>5</sub>, dieron a conocer el compuesto 4 con un rendimiento en solución más bajo (rendimiento del 2-25%), que el T3P en las mismas condiciones de reacción. El remplazo del T3P por una combinación de anhídrido acético y ácido fosfórico dio a conocer el compuesto 4 con un rendimiento del 60% de la solución.

Un reactivo de acoplamiento, tal como EDCI, con imidazol en DMF, dio a conocer el compuesto 4 con un rendimiento del 50% de la solución. Diferentes ácidos, tales como TFA, ácido polifosfórico, CSA, MsOH y ácido fórmico, con o sin hidrogenocarbonato de sodio en acetonitrilo a 70 °C, no produjeron el compuesto 4. Bases, tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio dihidrato, acetato de sodio e imidazol, solo con los compuestos 2 y 3, dieron a conocer el compuesto 4, típicamente a menos del 20% del área después de 20 h a 70 °C, y las mezclas de reacción contenían una cantidad significativa de picos de impurezas.

#### C. Preparación del hidrocloreto de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona 5



La conversión del compuesto 4 en la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona 5 utilizó una

5 hidrogenación por transferencia mediada por ácido fórmico del grupo nitro en una amina. El compuesto 4 y el Pd-C al 10% (50% húmedo, 0,05 × peso) se cargaron en un reactor, seguido de 2,5 volúmenes de agua. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 a 20 °C, mientras que 2,5 volúmenes de ácido fórmico se cargaron durante 2 h. La mezcla de reacción se subió en rampa hasta 35 a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se agitó a 35 a 40 °C hasta que se completó la reacción de reducción, lo que típicamente tarda de 3 a 5 h.

10 En estas condiciones, la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida 5a se detectó también durante la reacción. Sin comprometerse con ninguna teoría, el compuesto 5 así formado en la mezcla de reacción fue convertido parcialmente durante la acilación del compuesto 5 mediante el exceso de ácido fórmico que estaba presente. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,23 (s, 1H), 2,66 (s, 5H), 5,16-5,53 (m, 1H), 7,22-7,41 (m, 1H), 7,66-7,87 (m, 1H), 8,47-8,68 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 11,60 (br s 1H).

15 Una vez que se hubo determinado que se había completado la reducción, la mezcla de reacción se filtró entre 35 y 45 °C para retirar el catalizador y después se calentó hasta 50 a 60 °C. A continuación, se cargó el HCl a 6 N (1 × vol), seguido de 10 volúmenes de etanol. El HCl sirvió de catalizador para la desformilación y también se formó una sal de hidrocloreto del compuesto 5. Sin comprometerse con ninguna teoría, el etanol reaccionó con el ácido fórmico presente para formar el formiato de etilo, que se retiró por destilación con facilidad. Esto tiene el efecto neto de desplazar el equilibrio hacia el compuesto 5 y favorecer la reacción de desformilación deseada. La mezcla de reacción se calentó con reflujo (de 68 a 70 °C) y se destiló. Como resultado del cambio en la composición del solvente, el punto de ebullición ascendió durante la destilación, y la temperatura de la mezcla de reacción se dejó aumentar hasta 78 a 82 °C. Cuando la temperatura alcanzó este punto establecido, se detuvo la destilación y la mezcla de reacción se mantuvo con reflujo durante 1 a 3 horas.

20 A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 20 a 30 °C y se dejó reposar durante 1 a 2 horas. El sólido resultante se filtró, lavó con etanol (2 × 2 volúmenes) y se secó al vacío para dar el compuesto 5 con un rendimiento de aproximadamente el 90%.

25 Selección del procedimiento de reducción. Es deseable que este procedimiento de reducción no requiera el uso de hidrógeno gaseoso, que plantea problemas de seguridad y requiere el uso de un equipo especializado. Así pues, se prefiere una hidrogenación por transferencia frente al uso de hidrógeno gaseoso. Además del ácido fórmico, también se examinaron otras hidrogenaciones por transferencia, que incluyen ciclohexeno, 1-metilciclohexeno, NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>, formiato de amonio y formiato de potasio. Estas hidrogenaciones por transferencia alternativas fueron exitosas cuando se llevaron a cabo en DMF o NMP.

30 D. Retrocristalización del hidrocloreto de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona 5

35 La retrocristalización del compuesto 5 se realizó en acetonitrilo acuoso al 50%. Una suspensión lechosa del compuesto 5 en 19,2 volúmenes de acetonitrilo acuoso al 50% se calentó hasta 60 a 70 °C con agitación para llevar a cabo la disolución. La solución se filtró con un filtro en línea (0,45 μm) en un segundo reactor, mientras se mantenía la temperatura de 60 a 70 °C. El primer reactor se enjuagó con 1 volumen de acetonitrilo acuoso al 50% y el enjuague se transfirió a través del filtro en línea hacia el segundo reactor. A continuación, la mezcla se enfrió a 45 °C y se alimentó con semillas del compuesto 5 (0,03 × peso). La suspensión lechosa se dejó reposar luego a 45 °C durante 30 min. A continuación, se le añadió el HCl (6 N, 1,71 volúmenes) a la suspensión lechosa durante 3 h a través de un filtro en línea. El lote se enfrió a 0 °C en una rampa lineal durante 4 h. La mezcla se dejó reposar a 0 °C durante 1 h y se pudo mantener a esta temperatura durante una noche.

40 Se filtró la suspensión lechosa y la torta se lavó con acetonitrilo (2 × 3 volúmenes). La torta se secó en un horno al vacío a 40 °C para producir el compuesto 5 como un sólido de amarillo muy claro a blanquecino. Los cristales tienen una forma acicular con una longitud típica de 50 a 200 μm.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma; que comprende la etapa de la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona a través de la hidrogenación por transferencia para formar la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la hidrogenación por transferencia se lleva a cabo en presencia de un donante de hidrógeno.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el donante de hidrógeno es (i) un alcohol(C<sub>1-14</sub>), ácido carboxílico(C<sub>1-14</sub>), sal de ácido carboxílico(C<sub>1-14</sub>), éster de ácido carboxílico(C<sub>1-14</sub>), alqueno(C<sub>2-14</sub>), cicloalqueno(C<sub>3-14</sub>), areno(C<sub>6-14</sub>), heteroareno o heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q; o (ii) diazeno, hidrazina, hidroxilamina o NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>;
- en donde cada sustituyente Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en (a) oxo, halo, ciano y nitro; (b) alquilo(C<sub>1-6</sub>), alqueno(C<sub>2-6</sub>), alquino(C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>), arilo(C<sub>6-14</sub>), aralquilo(C<sub>7-15</sub>), heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales está además opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q<sup>a</sup>; y (c) -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -P(O)R<sup>a</sup>R<sup>d</sup>, -P(O)(OR<sup>a</sup>)R<sup>d</sup>, -P(O)(OR<sup>a</sup>)(OR<sup>d</sup>), -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, en donde cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo(C<sub>1-6</sub>), alqueno(C<sub>2-6</sub>), alquino(C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>), arilo(C<sub>6-14</sub>), aralquilo(C<sub>7-15</sub>), heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q<sup>a</sup>; o (iii) R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes Q<sup>a</sup>;
- en donde cada sustituyente Q<sup>a</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en (a) oxo, ciano, halo y nitro; y (b) alquilo(C<sub>1-6</sub>), alqueno(C<sub>2-6</sub>), alquino(C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>), arilo(C<sub>6-14</sub>), aralquilo(C<sub>7-15</sub>), heteroarilo y heterociclilo; y (c) -C(O)R<sup>e</sup>, -C(O)OR<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OR<sup>e</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)OR<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)R<sup>e</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -P(O)R<sup>e</sup>R<sup>h</sup>, -P(O)(OR<sup>e</sup>)R<sup>h</sup>, -P(O)(OR<sup>e</sup>)(OR<sup>h</sup>), -SR<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>; en donde cada R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> es independientemente (i) hidrógeno, alquilo(C<sub>1-6</sub>), alqueno(C<sub>2-6</sub>), alquino(C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>), arilo(C<sub>6-14</sub>), aralquilo(C<sub>7-15</sub>), heteroarilo o heterociclilo; o (ii) R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman heteroarilo o heterociclilo.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el donante de hidrógeno es metanol, etanol, propán-1-ol, propán-2-ol, bután-1-ol, bután-2-ol, ciclopentanol, ciclohexanol, alcohol bencílico, un mentol, ácido fórmico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido mandélico, formiato de amonio, formiato de potasio, ciclohexadieno, ciclohexeno, 1-metilciclohexeno, tetralina, dihidrofurano, un terpeno, diazeno, hidrazina, hidroxilamina o NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub> o una mezcla de los mismos; o
- en donde el donante de hidrógeno es ácido fórmico, formiato de amonio, formiato de potasio, ciclohexeno, 1-metilciclohexeno, NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub> o una mezcla de los mismos; o
- en donde el donante de hidrógeno es un ácido carboxílico(C<sub>1-14</sub>).
5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el donante de hidrógeno es ácido fórmico; o
- en donde opcionalmente la razón molar del ácido fórmico frente a la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-piperidina-2,6-diona oscila de aproximadamente 1 a aproximadamente 100, u oscila de aproximadamente 15 a aproximadamente 25.
6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la hidrogenación por transferencia se lleva a cabo en presencia de un catalizador, preferiblemente en donde el catalizador es un catalizador de metal precioso, más preferiblemente en donde el catalizador es paladio, paladio negro, paladio sobre carbono (Pd/C), óxido de paladio o el catalizador Lindlar; y/o
- en donde la hidrogenación por transferencia se lleva a cabo en un solvente; preferiblemente
- en donde el solvente comprende agua, y/o
- en donde el solvente comprende un ácido carboxílico, opcionalmente
- en donde el ácido carboxílico es ácido fórmico, y/o en donde la hidrogenación por transferencia se lleva a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 0 a aproximadamente 100 °C, o a una temperatura que oscila de

aproximadamente 10 a aproximadamente 60 °C.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el solvente comprende un ácido carboxílico y agua; opcionalmente en donde la razón de volúmenes del ácido carboxílico frente al agua oscila de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, o es de aproximadamente 1.

5 8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde se forma la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, que además comprende la etapa de la hidrólisis de la *N*-(3-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolín-5-il)formamida en la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la hidrólisis se lleva a cabo en la presencia de un catalizador ácido, opcionalmente

en donde el catalizador ácido es hidrócloruro, y/o

en donde la hidrólisis se lleva a cabo en un solvente, preferiblemente

15 en donde el solvente comprende un alcohol(C<sub>1-6</sub>), o

en donde el solvente comprende etanol; y/o

en donde la hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 50 a aproximadamente 120 °C, o a una temperatura que oscila de aproximadamente 65 a aproximadamente 85 °C.

11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que además comprende la etapa de la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma en las condiciones idóneas para formar la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona antes de la etapa de la reducción de la 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona y la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma se lleva a cabo con una sal de la 3-aminopiperidina-2,6-diona, preferiblemente

en donde la sal de la 3-aminopiperidina-2,6-diona es el hidrócloruro de 3-aminopiperidina-2,6-diona; y/o

en donde la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona y la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma se lleva a cabo en presencia de una base; preferiblemente

en donde la base es hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio, dihidrato, acetato de sodio, imidazol o piridina; y/o

en donde la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona y de la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma se lleva a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento; preferiblemente

en donde el reactivo de acoplamiento contiene *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, PCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, anhídrido acético, ácido fosfórico, POCl<sub>3</sub> o una mezcla de POCl<sub>3</sub> y agua; más preferiblemente

en donde el reactivo de acoplamiento es el anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la razón molar del reactivo de acoplamiento frente a la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona oscila de aproximadamente 1 a aproximadamente 10; u oscila de aproximadamente 1 a aproximadamente 3; o es aproximadamente 2; y/o

en donde la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona y la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma, se realiza en un solvente; preferiblemente

en donde el solvente comprende acetonitrilo o una amida; más preferiblemente en donde el solvente comprende acetonitrilo, formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o *N*-metilpirrolidona; y/o

en donde la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona y la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma se lleva a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 0 a aproximadamente 150 °C, o de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 °C.

14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, que además comprende la etapa de la reacción del ácido 2-amino-6-nitrobenzoico con un ácido acético activado en un solvente para formar la 2-metil-5-

nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona antes de la reacción de la 2-metil-5-nitro-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazín-4-ona con la 3-aminopiperidina-2,6-diona o una sal de la misma; preferiblemente

en donde el ácido acético activado es cloruro de acetilo, o anhídrido acético.

5 15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la razón molar del ácido acético activado frente al ácido 2-amino-6-nitrobenzoico oscila de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, u oscila de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5.

10 16. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo de la misma preparada tiene una pureza de no menos del 95% en peso.

17. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que además comprende la etapa de la retrocristalización del hidroccloruro de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona;

en donde, opcionalmente, el hidroccloruro de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolín-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona tiene una pureza de no menos del 95% en peso.