

QF



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

04-1320

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-1320

54. TÍTULO Derivados de glibenclamina que promueven la liberación de hormona paratiroides.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/517; C07D 239/00

71. SOLICITANTE Novartis AG

DOMICILIO Basilea Suiza

74. APODERADO Limeria Escobar Uribe

22. BOGOTÁ, D. C., Enero, 9. 2004

QF

SS

Radicación: 84001320 00000000

Fecha (AMD): 2004-01-09 16:13:34

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

04 001320 00

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227592

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

REPRESENTANTE
AP DERADO
(74)Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No: **PCT/EP02/06506**Fecha **Junio 14, 2002**Publicación Internacional No: **WO 02/102782 A2**Fecha **Diciembre 27, 2002**

6 TÍTULO (54) **DERIVADOS DE QUINAZOLINA QUE PROMUEVEN LA LIBERACIÓN DE
HORMONA PARATIROIDES.**

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 239/00 ; A61K 31/517

8 Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

Gran Bretaña**Gran Bretaña**

(32) Fecha

Junio 15, 2001**Junio 15, 2001**

(31) Número de Solicitud

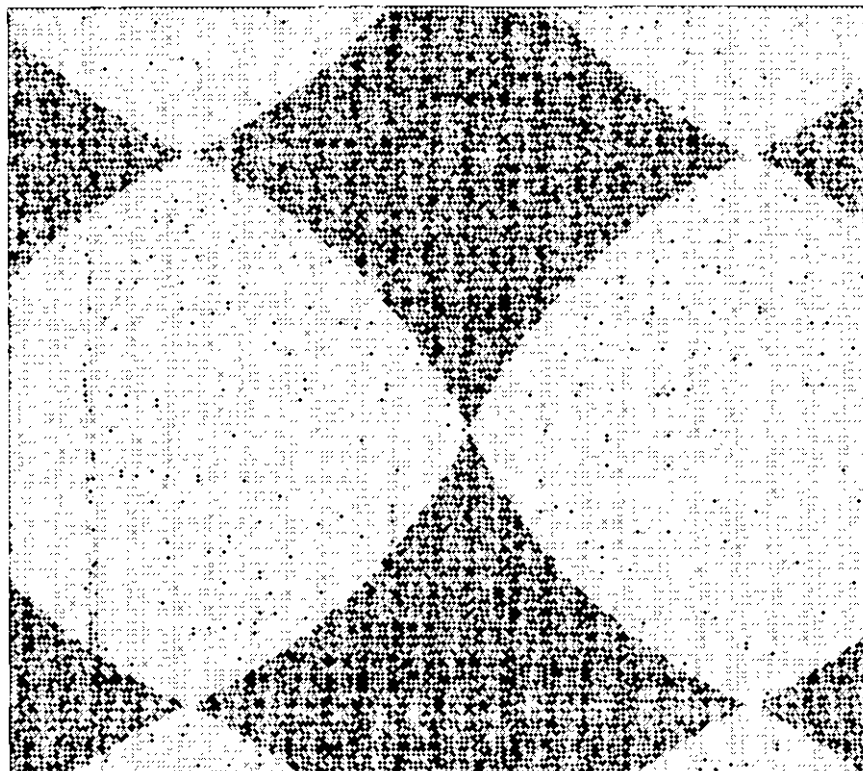
0114702.4**0114701.6**

9 Comprobante de pago No. 03 - 88.858 // 03 - 79.855 // 03 - 91.801

Fecha 5/12/03 // 31/10/03 // 17/12/03

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros * Copia y traducción de la opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicitud de concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

Jimena Escobar

C.P. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68/229

18/08/15/PC

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04001320 00000000 Folios: 234
 Fecha (AMB): 2004-01-09 16:13:34
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 91,801
 FECHA : DICIEMBRE 17 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4945976	16/12/2003	5,972,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			9,000.00
		TOTAL :	\$ 9,000.00

SUN: NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N.º.

2615

----- SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO -----

Radicacion : 04001328 00000000 Folios: 294
Fecha (AMB): 2004-01-09 16:13:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2800 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 000176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 79,865
FECHA : 1 OCTUBRE 31 DE 2003

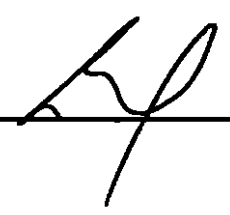
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4062175	30/10/2003	4,309,000.

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	14,000.00
	TOTAL :	\$ 14,000.00

SON: CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Folios: 294

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04001320 00000000
 Fecha (AMB): 2004-01-03 16:13:34
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNC1 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 88,868
 FECHA : DICIEMBRE 5 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8892547	03/12/2003	16,213,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

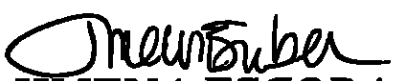
INVENTORES

- 1.) **BEERLI, René**
(Wettsteinallee 145, CH- 4058 Basilea, Suiza);
- 2.) **TOMMASI, Ruben Alberto**
(Webergasse 16a, 79595 Rümmingen, Alemania);
- 3.) **WEILER, Sven**
(Adlergässchen 6, 79539 Lörrach, Alemania);
- 4.) **WIDLER, Leo**
(Melchior-Berri Strasse 11, CH- 4142 Muenchenstein, Suiza).

6

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de
conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en
Lichtstrasse 35, CH -4056 Basilea, Suiza, el
otorgamiento de Patente para la invención titulada
**"DERIVADOS DE QUINAZOLINA QUE
PROMUEVEN LA LIBERACIÓN DE HORMONA
PARATIROIDES "**.

Clase: C07D 239/00

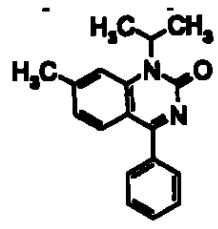

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

DERIVADOS DE QUINAZOLINA QUE PROMUEVEN LA LIBERACIÓN DE
HORMONA PARATIROIDES

Esta invención se refiere a compuestos bicíclicos,
 5 en particular a derivados de 4-aril-2(1H)-quinazolinona y
 derivados de 4-aril-quinazolina 2-sustituida, y a nuevos usos
 farmacéuticos de los mismos.

Los derivados de 4-aril-2(1H)-quinazolinona se han
 descrito y propuesto para uso terapéutico como agentes anti-
 10 inflamatorios, analgésicos y antipiréticos; por ejemplo, se
 describen en las siguientes patentes publicadas y solicitudes
 de patente: GB 1,181,570 (Roussel Uclaf), DE OS 1,805,501A
 (Sandoz), USP 3,925,548 (Sandoz), DE OS 1,935,404A, USP
 4,067,868, USP 3,953,446, CH 612,186, y US 4,387,223
 15 (Sumitomo). Biarison (1-isopropil-7-metil-4-fenil-2(1H)-
 quinazolinona) ha sido comercializado como un agente anti-
 inflamatorio y analgésico por Sandoz.

20



Biarison

De una manera similar, se han descrito y propuesto
 las 4-aril-quinazolinonas 2-sustituidas para utilizarse como
 25 agentes anti-inflamatorios, analgésicos, y antipiréticos. Por

consiguiente, por ejemplo, la Patente Europea Número EP 0,567,107A (Takeda) describe la preparación de derivados de quinolina y quinazolina, y su uso como agentes anti-inflamatorios, en particular para el tratamiento de artritis.

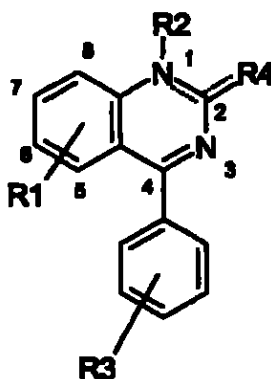
5 Takeda también propone (Patente Europea Número EP 0,634,169A) derivados de quinolina y quinazolina similares para utilizarse en la inhibición de la resorción ósea, y en el tratamiento de osteoporosis, y además propone estos compuestos para utilizarse como inmunosupresores para el

10 tratamiento de diferentes enfermedades autoinmunes.

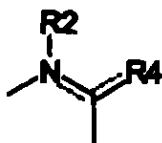
Ahora hemos encontrado que ciertos derivados de 4-aril-2(1H)-quinazolinona y derivados de 4-aril-quinazolina 2-sustituida, tienen actividades deseables adicionales que indican que estos derivados pueden ser útiles en aplicaciones

15 farmacéuticas adicionales.

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I:



25 en donde:



es

5



en donde Y es O ó S;

10

R₁ representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH, SH, halógeno, NO₂, (alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquenilo inferior, alqueniloxilo inferior, alquinilo inferior, alquiniloxilo inferior, alcanóilo inferior, alquilo inferior-sulfona, sulfóxido de alquilo inferior, o amino) opcionalmente sustituidos;

15

R₂ es H ó (alquilo inferior, arilo, arilalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, o carbonilalquilo inferior) opcionalmente sustituidos;

20

R₃ representa de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, (alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxilo inferior, o amino) opcionalmente sustituidos;

25

R₄' es ciano, halógeno, azida (-N=N=N), o (alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalcoxilo inferior, ariloxilo, arilalcoxilo inferior, o amino) opcionalmente sustituidos,

o un éster farmacéuticamente aceptable o disociable, sal de adición de ácido del mismo,

para la preparación de un medicamento para promover la liberación de la hormona paratiroides.

5 Ahora está bien establecido que el tratamiento controlado de los pacientes con hormona paratiroides (PTH) y análogos y fragmentos de la misma, puede tener un efecto anabólico pronunciado en la formación ósea. Por consiguiente, los compuestos que promuevan la liberación de la hormona
10 paratiroides, tales como los compuestos para utilizarse en la presente invención, se pueden utilizar para prevenir o tratar condiciones de huesos que estén asociadas con un mayor agotamiento o resorción de calcio, o en donde sea deseable el estímulo de la formación ósea y de la fijación de calcio en
15 el hueso.

 Por consiguiente, en un aspecto adicional, la invención incluye un método para prevenir o tratar condiciones óseas que estén asociadas con el mayor agotamiento o resorción de calcio, y en donde sea deseable el
20 estímulo de formación ósea y fijación de calcio en el hueso, en donde se administra una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I como se define anteriormente, o un éster farmacéuticamente aceptable y disociable, o sal de adición de ácido del mismo, a un paciente que necesite dicho
25 tratamiento.

En un aspecto todavía adicional, la invención incluye una composición farmacéutica para prevenir o tratar condiciones óseas que estén asociadas con un mayor agotamiento o resorción de calcio, o en donde sea deseable el estímulo de la formación posea y la fijación de calcio en el hueso, la cual comprende un compuesto de la fórmula I como se define anteriormente, o un éster farmacéuticamente aceptable y disociable, o sal de adición de ácido del mismo, mezclado con un excipiente, diluyente, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Anteriormente y en cualquier otra parte de la presente descripción, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

halo ó halógeno denotan I, Br, Cl, ó F.

El término "inferior" referido anteriormente y más adelante en la presente en relación con radicales o compuestos orgánicos, define respectivamente los ramificados o no ramificados con hasta e incluyendo 7, de preferencia hasta e incluyendo 4, y de una manera conveniente uno o dos átomos de carbono.

Un grupo alquilo inferior está ramificado o no ramificado, y contiene de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono. Alquilo inferior representa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, o butilo terciario.

Alquilo inferior sustituido por halógeno es alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono sustituido por hasta 6 átomos de halógeno.

Un grupo alcoxilo inferior está ramificado o no ramificado, y contiene de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono. Alcoxilo inferior representa, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, isopropoxilo, isobutoxilo, o butoxilo terciario.

Un grupo alqueno, alquenilo, o alqueniloxilo inferior, está ramificado o no ramificado, y contiene de 2 a 7 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, y contiene cuando menos un doble enlace de carbono-carbono. Alqueno inferior, alquinilo inferior, o alqueniloxilo inferior representan, por ejemplo, vinilo, prop-1-enilo, alilo, butenilo, isopropenilo, ó isobutenilo, y los equivalentes de oxilo de los mismos.

Un grupo alquino, alquinilo, o alquiniloxilo inferior está ramificado o no ramificado, y contiene de 2 a 7 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, y contiene cuando menos un triple enlace de carbono-carbono. Alquino o alquinilo inferior representa, por ejemplo, etinilo, prop-1-inilo, propargilo (propargilo), butinilo,, isopropinilo ó isobutinilo, y los equivalentes de oxilo de los mismos.

En la presente descripción, los sustituyentes que

contienen oxígeno, por ejemplo alcoxilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, carbonilo, etcétera, abarcan sus homólogos que contienen azufre, por ejemplo tioalcoxilo, tioalqueniloxilo, tioalquiniloxilo, tiocarbonilo, sulfona, sulfóxido, etcétera.

5 Arilo representa arilo carbocíclico o heterocíclico.

 Arilo carbocíclico representa arilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico, por ejemplo fenilo, o fenilo mono-, di-, ó tri-sustituido por uno, dos, o tres radicales
10 seleccionados a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, arilo, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilendioxilo inferior, y oxialquileno de 2 a 3 átomos de carbono; o 1- ó 2-naftilo; ó 1- ó 2-fenantrenilo. Alquilendioxilo inferior es un sustituyente divalente unido a
15 dos átomos de carbono adyacentes de fenilo, por ejemplo metilendioxilo ó etilendioxilo. Oxialquileno de 2 a 3 átomos de carbono también es un sustituyente divalente unido a dos átomos de carbono adyacentes de fenilo, por ejemplo oxietileno u oxipropileno. Un ejemplo para oxialquileno de 2
20 a 3 átomos de carbono-fenilo es 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo.

 Como arilo carbocíclico se prefiere naftilo, fenilo, ó fenilo mono- ó di-sustituido por alcoxilo inferior, fenilo, halógeno, alquilo inferior ó trifluorometilo, en especial fenilo, ó fenilo mono- ó di-sustituido por alcoxilo
25 inferior, halógeno, o trifluorometilo, y en particular

fenilo.

Arilo heterocíclico representa heteroarilo monocíclico o bicíclico, por ejemplo piridilo, indolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotienilo, 5 benzofuranilo, benzopiraniilo, benzotiopiraniilo, benzotiadiazolilo, furaniilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, o cualquiera de estos radicales sustituido, en especial mono- ó di-sustituido, como se 10 definen anteriormente.

De preferencia, arilo heterocíclico es piridilo, indolilo, quinolinilo, pirrolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, o cualquiera de estos radicales sustituido, en especial mono- ó 15 di-sustituido, como se definen anteriormente.

Cicloalquilo representa un hidrocarburo cíclico saturado opcionalmente sustituido por alquilo inferior, que contiene de 3 a 10 átomos de carbono del anillo, y es convenientemente ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 20 cicloheptilo, ó ciclo-octilo opcionalmente sustituidos por alquilo inferior.

R_1 puede representar de 1 a 3 sustituyentes, aunque de una manera más preferible representa uno o dos sustituyentes. Los sustituyentes R_1 pueden estar presentes en 25 cualquiera de las posiciones 5, 6, 7, u 8; por ejemplo, en

las posiciones 5, 6, ó 7, por ejemplo, cuando R₁ representa dos sustituyentes, éstos pueden estar presentes en las posiciones 5 ó 6, ó 6 y 7. De preferencia, cuando menos uno de los sustituyentes R₁ está en la posición 6.

5 R₁ como (alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquenilo inferior, alqueniloxilo inferior, alquinilo inferior, alquiniloxilo inferior, alcanóilo inferior, o amino) opcionalmente sustituidos, puede estar sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados a
10 partir de halógeno, por ejemplo Cl, alquilo inferior, por ejemplo etilo ó metilo, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, por ejemplo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o ciano.

Los significados particularmente preferidos para R₁
15 son: propargiloxilo, metoxilo, etoxilo, aliloxilo, 2-cloroetoxilo, isopropoxilo, propoxilo normal, ciclopropilmetoxilo, 3-cloropropoxilo, 2-metil-aliloxilo, butoxilo normal, alilo, amino, acetonitriloxilo, metilamino, dimetilamino, propargilamino, ó alilamino; en particular, por
20 ejemplo, como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

R₂ como (alquilo inferior, arilo, arilalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, ó carbonilalquilo inferior) opcionalmente sustituido, puede
25 estar sustituido por hasta 5, usualmente 1, 2, ó 3

sustituyentes, independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, amino, OH, SH, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalcoxilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilo, alquilo inferior-sulfonilo, alcoxilo inferior-sulfonilo, alquilo inferior-carboniloxilo, trifluorometilo, 5 opcionalmente arilo sustituido por halógeno, opcionalmente pirrolidinilo oxo-sustituido, ó -X-A-Z, en donde:

-X- es -CO-O-, -O-, -CH₂-O-, -CO-NR₅-, -NR₅-, -CH₂-NR₅-, -CO-CH₂-, -S-, -SO-NR₅-, -SO₂-NR₅-, -NR₅-CO-, u -O-CO-, 10 en donde R₅ es H ó (alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, arilalquilo inferior, o aminoalquilo inferior opcionalmente sustituido por mono- ó di-alquilo inferior) opcionalmente sustituidos,

-A- es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, de 15 preferencia alquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente interrumpido por uno o más, por ejemplo, hasta 4, de preferencia 1, 2, ó 3, de -O-, -S-, ó -NR₅-, y

Z es H, halógeno, alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alcoxilo inferior, -NR₅R₅'-, -N⁺R₅R₅'R₅'', -COOH, 20 imidazolilo, piperazinilo opcionalmente sustituido por R₅, -CH(COOH)₂, -SO₃⁻, -NR₅-(CH₂)_n-CH₂-NR₅R₅', -NR₅-(CH₂)_n-CH₂-OR₅, morfolino, ó tetrahidropiraniilo,

en donde R₅, R₅', y R₅'' son independientemente H ó (alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, o 25 arilalquilo inferior, por ejemplo indoliletilo) opcionalmente

20
17

sustituidos, o

R_5 , R_5' , ó R_5'' pueden enlazarse entre sí en un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido que contenga de 3 a 8 átomos del anillo, uno o más de los cuales puede
5 comprender un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, ó NR_5- , en donde R_5 es como se define anteriormente.

R_2 como arilalquilo inferior o cicloalquilalquilo inferior es de preferencia arilmetilo, por ejemplo furanilmetilo, piridilmetilo, naftilmetilo, ó
10 quinolinilmetilo, ó en especial bencilo, ó cicloalquilmetilo, por ejemplo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-
metilo, todos opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente, de preferencia por -X-A-Z.

En -X-A-Z:

15 -X es de preferencia -CO-O-, -O-, -CH₂-O-, -CO-NR₅-,
-NR₅-, -CH₂-NR₅-, -CO-CH₂-, ó -NR₅-CO-;

A es de preferencia -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, CH₂-CH₂-CH₂-
O-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-, ó alquileno de 3 a 6
átomos de carbono, y

20 Z es de preferencia un grupo ácido o básico
seleccionado a partir de -NR₅R₅' , -N⁺R₅R₅'R₅'', -COOH, imidazolilo, morfolino, piperazinilo opcionalmente sustituido
por R₅, -CH(COOH)₂, ó -SO₃⁻, en donde R, R', y R'' son como se
definen anteriormente.

25 R_2 como carbonilalquilo inferior es de preferencia

21
18

alquilo xilo inferior-carbonilmetilo, por ejemplo
etoxicarbonilmetilo, o arilcarbonilmetilo, por ejemplo
fenilcarbonilmetilo ó aminocarbonilmetilo.

Los significados preferidos para R₂ incluyen:

5 metilo, etilo, isopropilo, 3-cloropropilo, isobutilo,
bencilo, ciclopentilo, fenilcarbonilmetilo, cianometilo,
etoxicarbonilmetilo, 2-hidroxibencilo, 2-metilbencilo, 2-
nitrobencilo, 2-aminobencilo, 2-clorobencilo, 2-fluoro-
bencilo, 2-(6-cloro-hexiloxi)-bencilo, 2-(6-dimetilamino-
10 hexiloxi)-bencilo, 2-(6-imidazol-1-il-hexiloxi)-bencilo, 3-
hidroxi-bencilo, 3-clorobencilo, 3-fluorobencilo, 3-
metoxibencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 3-(7-piperidin-1-il-
heptiloxi)-bencilo, 4-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-
carbamoil)-bencilo, 4-nitrobencilo, 4-bromobencilo, 4-
15 clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-aminobencilo, 4-
hidroxibencilo, 4-metoxibencilo, 4-trifluorometilbencilo, 4-
t-butilbencilo, 4-metiltiobencilo, 4-metoxicarbonilbencilo,
4-metoxicarbonil-2-metoxibencilo, 4-metilsulfonilbencilo, 4-
metilcarboniloxibencilo, 2,6-difluorobencilo, 2,4-
20 difluorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 3,4-diclorobencilo,
2,4,6-trifluorobencilo, 2,3,4,5,6-pentafluorobencilo, 5-
nitrofuran-2-ilmetilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 4-
cianobencilo, 5-cianobencilo, 4-cianometoxibencilo, 7-
fluoroquinolin-2-ilmetilo, naft-2-ilmetilo, 3-piridilmetilo,
25 4-piridilmetilo, 3-[4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-

butil]carbonilaminobencilo, 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-
bencilo, 3-[3(3-dimetilamino-propil)-N-metil-
aminocarbonilamino]bencilo, 3-(4-alil-piperazin-1-
il)acetamido-bencilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)acetamido-
5 bencilo, 3-(4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il)acetamido-
bencilo, 3-(4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il-N-
metilacetamido-bencilo, 3-(4-(3-dimetilamino-propil)-
piperazin-1-il)acetamido-bencilo, 3-(2-(4-metil-piperazin-1-
il)-acetamido)-bencilo, 3-(4-(4-(3-dimetilamino-propil)-
10 piperazin-1-il)butiramido)-bencilo, 3-(4-[(2-metoxi-etil)-N-
metil-amino]-butiramido)-bencilo, 3-(4-morfolin-4-il-
butiramido)-bencilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)butiramido-
bencilo, feniletilo, benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetilo,
tiazol-2-ilmetilo, 3-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-bencilo, 3-
15 (2-(2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi)-bencilo, 4-(2-
{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-bencilo, 3-(2-
metoxi-etoxi)-bencilo, 3-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-
etoxi}-bencilo, 3-[2-tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-
bencilo, 3-(2-hidroxi-etoxi)-bencilo, 2-{2-[2-(2-metoxi-
20 etoxi)-etoxi]-etoxi}-bencilo, 2-metansulfonilbencilo, 2-
hidroxi-2-fenil-etilo, 2-acetil-2-fenil-etilo, 2-oxo-2-fenil-
etilo, 2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etilo, ciclohexilmetilo, 3-
(2-(2-dimetilamino-etoxi)-etiloxycarbonil)-bencilo, en
particular, por ejemplo, como se describen posteriormente en
25 la presente, en los Ejemplos.

R₃ representa 1, 2, ó 3; por ejemplo, un sustituyente en la posición 2 ó en la posición 3, o de una manera más preferible en la posición 4, seleccionado a partir de halógeno, (alquilo inferior o amino) opcionalmente
5 sustituidos, en donde alquilo inferior está de preferencia insustituido, y amino está de preferencia mono- o disustituido por alquilo inferior.

Los significados preferidos para R₃ incluyen: metilo, etilo, isopropilo, butilo terciario, o cloro. De una
10 manera más preferible, R₃ es isopropilo en la posición 4.

R₄ como alquilo inferior está de preferencia insustituido, por ejemplo como metilo ó etilo, o sustituido por halógeno, por ejemplo como trifluorometilo.

R₄ como alcóxido inferior (incluyendo tioalcóxido) es de preferencia alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, por
15 ejemplo metóxido, etóxido, isopropóxido, o butóxido, opcionalmente sustituido, de preferencia por un solo sustituyente seleccionado a partir de OH ó arilo, por ejemplo fenilo ó piridilo.

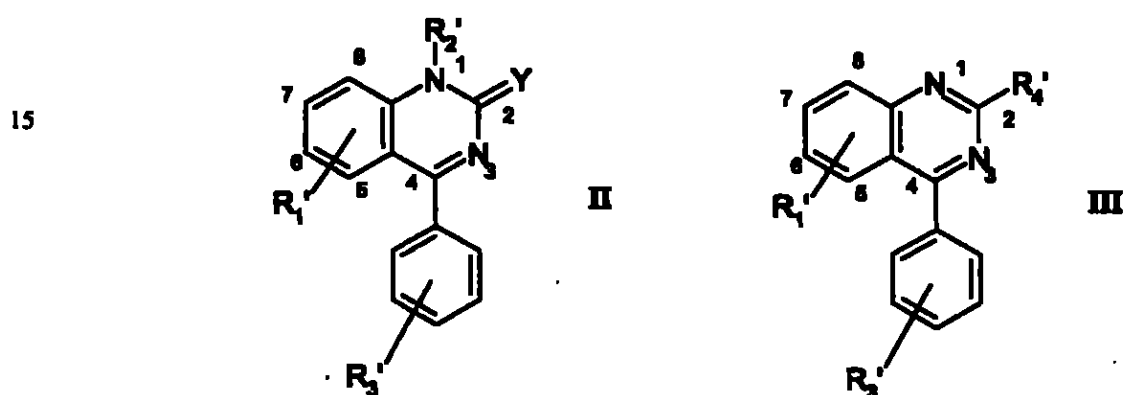
R₄ como arilóxido es de preferencia fenóxido ó piridiloxiarilo, por ejemplo 3-piridilóxido.
20

R₄ como amino puede estar insustituido, sustituido por mono- ó di-alquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, disustituido para formar un anillo heterocíclico de
25 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido por mono- ó di-

alquilo inferior, conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, N, ó NR, en donde R es H o alquilo inferior.

Los significados preferidos para R₄ incluyen:
5 cloro, flúor, ciano, metilo, -N=N=N, trifluorometilo, metoxilo, isopropoxilo, tioisopropoxilo, 3-piridoxilo, 4-metil-3-piridoxilo, fenoxilo, 2,2,2-trifluoroetilamino, 2-hidroxietoxilo, 3,5-dimetilmorfolino, 2-metilbenciloxilo, 3-piridilmetoxilo, en particular, por ejemplo, como se describe
10 posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

En las modalidades preferidas, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula II ó III:



en donde:

Y es O ó S;

R₁' representa uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir de H, OH, halógeno,
25 NO₂, (alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquenilo

25
28

inferior, alqueniloxilo inferior, alquinilo inferior, alquiniloxilo inferior, alcanóilo inferior, o amino) opcionalmente sustituidos, en donde los sustituyentes opcionales son uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, por ejemplo Cl, alquilo inferior, por ejemplo etilo ó metilo, alquenilo inferior, por ejemplo alilo, alquinilo inferior, por ejemplo propargilo, cicloalquilo, por ejemplo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ó ciano;

10 R_2' es H ó (alquilo inferior, arilo, arilalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, ó carbonilalquilo inferior) opcionalmente sustituidos, que pueden estar sustituidos por hasta 5, usualmente 1, 2, ó 3 sustituyentes, independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, amino, OH, SH, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalcoxilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilo, alquilo inferior-sulfonilo, alcoxilo inferior-sulfonilo, alquilo inferior-carboniloxilo, trifluorometilo, arilo opcionalmente sustituido por halógeno, pirrolidinilo
15 opcionalmente sustituido por oxo, ó -X-A-Z,

en donde:

-X- es -CO-O-, -O-, -CH₂-O-, -CO-NR₅-, -NR₅-, -CH₂-NR₅-, -CO-CH₂-, -S-, -SO-NR₅-, -SO₂-NR₅-, -NR₅-CO-, u -O-CO-, en donde R₅ es H ó (alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, arilalquilo inferior, o
25

26
23

aminoalquilo inferior opcionalmente sustituido por mono- ó di-alquilo inferior) opcionalmente sustituidos,

-A- es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente interrumpido por uno o más, por ejemplo, hasta 4, de preferencia 1, 2, ó 3, de -O-, -S-, ó -NR₅-, y

Z es H, halógeno, alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alcoxilo inferior, -NR₅R₅'-, -N⁺R₅R₅'R₅'', -COOH, imidazolilo, piperazinilo opcionalmente sustituido por R₅, -CH(COOH)₂, -SO₃⁻, -NR₅-(CH₂)_n-CH₂-NR₅R₅', -NR₅-(CH₂)_n-CH₂-OR₅, morfolino, ó tetrahidropiraniilo,

en donde R₅, R₅', y R₅'' son independientemente H ó (alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, o arilalquilo inferior, por ejemplo indoliletilo) opcionalmente sustituidos, o

R₅, R₅', ó R₅'' pueden enlazarse entre sí en un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido conteniendo de 3 a 8 átomos del anillo, uno o más de los cuales puede comprender un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, ó NR₅-, en donde R₅ es como se define anteriormente;

R₃' representa un sustituyente, en la posición 4, seleccionado a partir de (alquilo inferior o amino) opcionalmente sustituidos, en donde alquilo inferior de preferencia está insustituido, y amino de preferencia está mono- ó di-sustituido por alquilo inferior;

27
24

R_4' es halógeno, ciano, alquilo inferior insustituido, o (alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenoxilo, ó piridiloxilo), opcionalmente sustituidos por un solo sustituyente seleccionado a partir de OH ó arilo, por ejemplo fenilo ó piridilo, ó amino insustituido, amino sustituido por mono- ó di-alquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, o amino di-sustituido para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido por mono- ó di-alquilo inferior, que contiene

10 opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, N, ó NR, en donde R es H o alquilo inferior,

o un éster farmacéuticamente aceptable y disociable, o sal de adición de ácido del mismo,

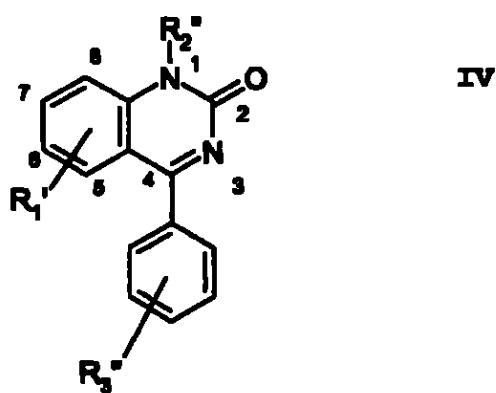
para la preparación de un medicamento para promover la liberación de la hormona paratiroides.

15

Los compuestos de la fórmula I incluyen muchos compuestos que son novedosos, y estos compuestos novedosos se incluyen por sí mismos dentro del alcance de la invención.

Por consiguiente, la invención incluye los compuestos de la fórmula IV:

20



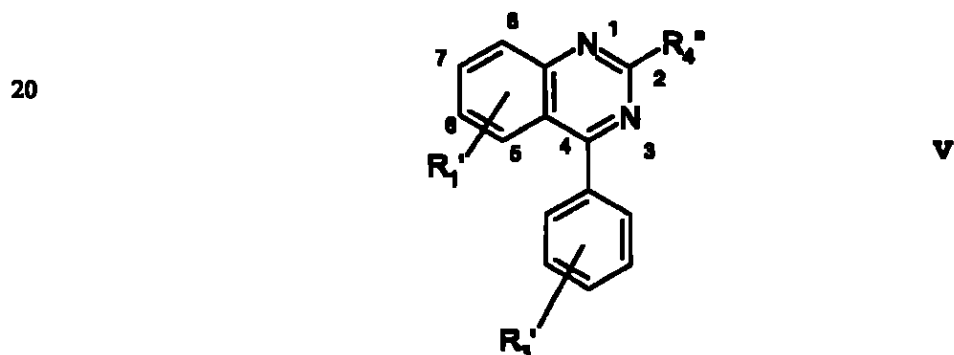
en donde R_1' es como se define anteriormente, R_3'' es alquilo inferior, y R_2'' es alquilo inferior opcionalmente sustituido, por ejemplo isopropilo, arilalquilo inferior, por ejemplo bencilo, cicloalquilalquilo inferior, por ejemplo
5 ciclohexilmetilo, arilo, por ejemplo fenilo, ó cicloalquilo, por ejemplo ciclopentilo ó ciclohexilo;

en el entendido de que el compuesto de la fórmula IV no es 1-bencil-4-fenil-6-nitro-2(1H)-quinazolinona, 1-(2-piridilmetil)-4-fenil-6-nitro-2(1H)-quinazolinona, 1-(2-furilmetil)-4-fenil-6-nitro-2(1H)-quinazolinona, ó 1-(2-tienilmetil)-4-fenil-6-nitro-2(1H)-quinazolinona,
10

o un éster farmacéuticamente aceptable y disociable, o sal de adición de ácido de los mismos.

De preferencia, R_2'' es aril-metilo opcionalmente sustituido, en especial bencilo. Los sustituyentes opcionales
15 pueden ser como se definen anteriormente.

En una modalidad adicional, la invención también incluye compuestos de la fórmula V:



21
26

en donde R_1' y R_2' son como se definen anteriormente, y

R_4'' es halógeno, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, ó (alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenoxilo, ó piridiloxilo), opcionalmente sustituidos por un
5 solo sustituyente seleccionado a partir de OH ó arilo, por ejemplo fenilo o piridilo, o amino insustituido, amino sustituido por mono- ó di-alquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, ó amino di-sustituido para formar un
10 anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido por mono- ó di-alquilo inferior, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, N, ó NR, en donde R es H o alquilo inferior,

o un éster farmacéuticamente aceptable y
15 disociable, o sal de adición de ácido de los mismos.

En particular, la invención incluye a los compuestos de la fórmula IV como se describen posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

Los compuestos particularmente preferidos de la
20 fórmula IV incluyen:

6-propargilamino-1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-
quinazolin-2-ona;

6-alilamino-1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-
ona;

25 1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-

30
27

- ona;
- 6-aliloxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona;
- 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1.H.-
- 5 quinazolin-2-ona;
- 5-alil-6-hidroxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona;
- 2-(2-dimetilamino-etoxi)-etiléster del ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-quinazolin-1-
- 10 ilmetil]-benzoico (sal de ácido trifluoroacético);
- 1-(2-fluoro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1H-quinazolin-2-ona;
- 1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1.H.-quinazolin-2-ona;
- 15 6-aliloxi-1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona;
- 4-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-feniléster del ácido acético;
- 1-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil-4-(4-isopropil-fenil)-6-
- 20 propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona;
- 1-(2-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;
- 1-(2-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1H-quinazolin-2-ona;
- 25 1-(3-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-

31
28

1H-quinazolin-2-ona;
1-[2-(6-imidazol-1-il-hexiloxi)-bencil]-4-(4-isopropil-
fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;
4-(4-isopropil-fenil)-1-[3-(7-piperidin-1-il-heptiloxi)-
5 bencil]-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona (sal de ácido
trifluoroacético);
4-(4-isopropil-fenil)-1-{3-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-
bencil}-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;
4-(4-isopropil-fenil)-1-[3-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-
10 etoxi)-etoxi)-bencil]-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;
4-(4-isopropil-fenil)-1-[3-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-6-prop-2-
iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;
4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-
etoxi)-bencil}-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;
15 4-(4-isopropil-fenil)-1-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-
bencil}-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;
1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-
2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;
4-(4-isopropil-fenil)-1-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-
20 etoxi)-bencil}-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;
2-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-
quinazolin-1-ilmetil]-feniléster del ácido metansulfónico;
2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-{3-[4-(4-isopropil-
fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-
25 acetamida;

32
29

4-(4-isopropil-fenil)-1-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencil]-6-
propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona;
2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-{3-[4-(4-isopropil-
fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-
5 acetamida;
N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-
quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-
acetamida;
N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-
10 quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-
1-il]-acetamida;
4-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]-N-{3-[4-(4-
isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-
ilmetil]-fenil}-butiramida;
15 N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-
quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-
butiramida;
N-{3-[6-aliloxi-4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-2H-quinazolin-1-
ilmetil]-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-butiramida;
20 1-bencil-4-(3-cloro-4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-
quinazolin-2-ona;
1-ciclohexilmetil-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1H-
quinazolin-2-ona;
{2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-propilamino]-4,5-dimetoxi-
25 fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona;

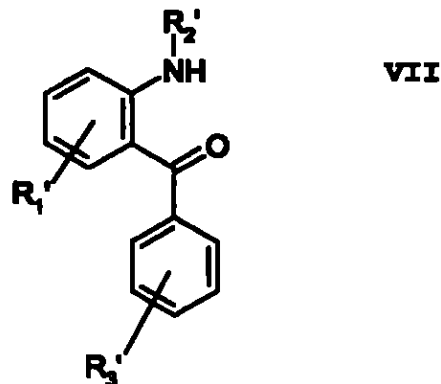
1-(2-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-
quinazolin-2-ona;

1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-
prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;

5 o un éster farmacéuticamente aceptable y
disociable, o sal de adición de ácido de los mismos.

Como se describe posteriormente en la presente, los
compuestos de la fórmula II se pueden preparar mediante la
ciclación de un compuesto de la fórmula VII:

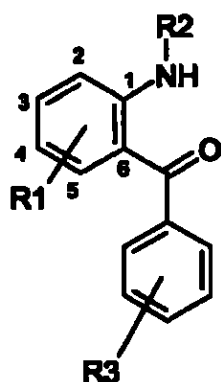
10



15

en donde R_1' , R_2' , y R_3' son como se definen
anteriormente. Los compuestos de la fórmula VII tienen
actividad como promotores de la liberación de la hormona
paratiroides, y se incluyen dentro de la presente invención
20 para utilizarse como promotores de la liberación de la
hormona paratiroides, y en donde sean novedosos, como los
compuestos por sí mismos.

De acuerdo con lo anterior, la invención
25 proporciona (el uso de) un compuesto de la fórmula VII':

34
31

VII'

5

en donde R_1 , R_2 , y R_3 son como se definen
10 anteriormente para la fórmula I;

ó R_1 como un sustituyente en la posición 2, está
unido a R_2 para proporcionar un anillo de hidrocarbilo que
contiene N opcionalmente sustituido, que tiene de 4 a 8
miembros del anillo, y que incluye opcionalmente un
15 heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, ó NR_5 ,
en donde R_5 es H, o (alquilo inferior, alcóxilo inferior-
alquilo inferior, o arilalquilo inferior) opcionalmente
sustituidos;

o un éster farmacéuticamente aceptable y
20 disociable, o sal de adición de ácido del mismo,

(para la preparación de un medicamento para
promover la liberación de la hormona paratiroides).

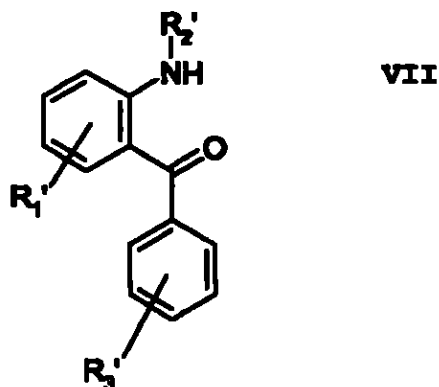
De una manera similar, la invención incluye métodos
y composiciones farmacéuticas para prevenir o tratar
25 condiciones óseas, que estén asociadas con un mayor

35
32

agotamiento o resorción de calcio, o en donde sea deseable el estímulo de la formación ósea o de la fijación de calcio en el hueso, utilizando los compuestos de la fórmula VII', y ésteres y sales de los mismos.

5 En los compuestos de la fórmula VII', R₁, R₂, y R₃ tienen los significados preferidos para los compuestos de la fórmula I. De preferencia, los sustituyentes R₁ pueden estar presentes en cualquiera de las posiciones 2, 3, 4, ó 5 del anillo de anilino; por ejemplo, en las posiciones 2, 3, ó 4,
10 por ejemplo cuando R₁ representa dos sustituyentes, éstos pueden estar presentes en las posiciones 3 y 4, ó 4 y 5. De preferencia, cuando menos uno de los sustituyentes R₁ está en la posición 4.

Por consiguiente, en las modalidades preferidas, la
15 invención proporciona (el uso de) un compuesto de la fórmula VII:



25 en donde R₁', R₂', y R₃' son como se definen

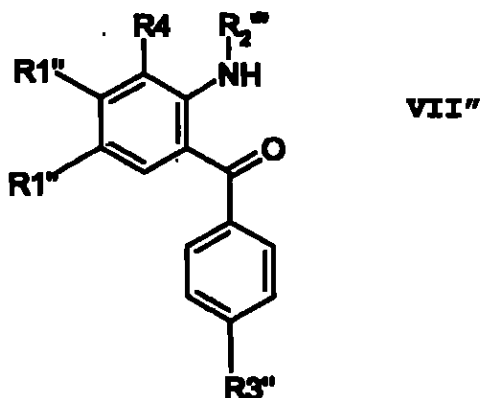
anteriormente para la fórmula II;

o un éster farmacéuticamente aceptable y disociable, o sal de adición de ácido del mismo,

(para la preparación de un medicamento para promover la liberación de la hormona paratiroides).

Los compuestos de la fórmula VII' incluyen muchos compuestos que son novedosos, y estos compuestos novedosos se incluyen por sí mismos dentro del alcance de la invención.

Por lo tanto, la invención incluye los compuestos de la fórmula VII":



en donde:

cada R_1'' es independientemente H, alcoxilo inferior, alquenciloxilo inferior, alquenciloxilo inferior, alquilo inferior-amino, alquencilo inferior-amino, ó alquencilo inferior-amino;

R_2'' es alquilo inferior, arilmetilo, cicloalquilmetilo, ó arilmetilo o cicloalquilmetilo

sustituídos por hasta cinc sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, nitro, ciano, OH, SH, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalcoxilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilo, alcoxilo inferior-sulfonilo, alcoxilo inferior-carboniloxilo, trifluorometilo, fenilo, ó -X-A-Z, en donde -X-, -A-, -Z- son como se definen anteriormente;

R₃" es (alquilo inferior o amino) opcionalmente sustituídos,

10 o un éster farmacéuticamente aceptable y disociable, o sal de adición de ácido de los mismos.

En particular, la invención incluye a los compuestos de la fórmula VII" como se describen posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

15 Los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, V, VII', VII, y VII" son como se enlistan anteriormente, y son referidos posteriormente en la presente como Agentes de la Invención.

Los Agentes de la Invención que comprenden grupos hidroxilo libres, también se pueden utilizar en la forma de ésteres farmacéuticamente aceptables y fisiológicamente disociables, y como tales, donde sean novedosos, se incluyen dentro del alcance de la invención. Estos ésteres farmacéuticamente aceptables de preferencia son derivados de 25 éster de profármaco, siendo éstos convertibles mediante

~~36~~
35

solvólisis o disociación bajo condiciones fisiológicas hasta los Agentes de la Invención correspondientes que comprendan grupos hidroxilo libres. Los ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables son aquéllos derivados a partir
5 de un ácido carboxílico, un monoéster de ácido carbónico, o un ácido carbámico, de una manera conveniente los ésteres derivados a partir de un ácido alcanoico inferior opcionalmente sustituido, o de un ácido arilcarboxílico.

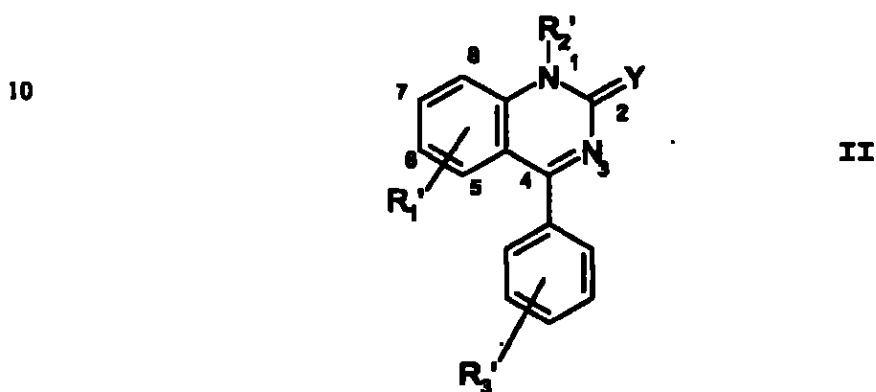
Los Agentes de la Invención también pueden existir
10 en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, y como tales, y en donde sean novedosos, se incluyen dentro del alcance de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido con ácidos convencionales, por ejemplo ácidos minerales, por ejemplo
15 ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o fosfórico, o ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo ácido acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, fumárico,
20 hidroximaleico, pirúvico, pamoico, metansulfónico, toluensulfónico, naftalensulfónico, sulfanílico, o ciclohexilsulfámico; también aminoácidos, tales como arginina y lisina. Para los compuestos de la invención que tengan grupos ácidos, por ejemplo, un grupo carboxilo libre, las
25 sales farmacéuticamente aceptables también representan las

sales de metales o de amonio, tales como las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo las sales de sodio, potasio, magnesio, o calcio, así como las sales de amonio, las cuales se forman con amoniaco o con

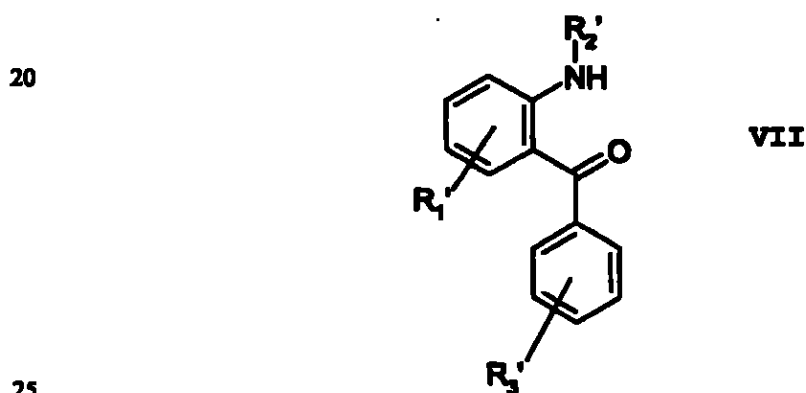
5 aminas orgánicas adecuadas.

Los Agentes de la Invención de las fórmulas II y III se pueden preparar como sigue:

Los Agentes de la Invención de la fórmula II:



en donde R_1' , R_2' , y R_3' son como se definen anteriormente, se pueden preparar mediante la ciclación de un compuesto de la fórmula VII:

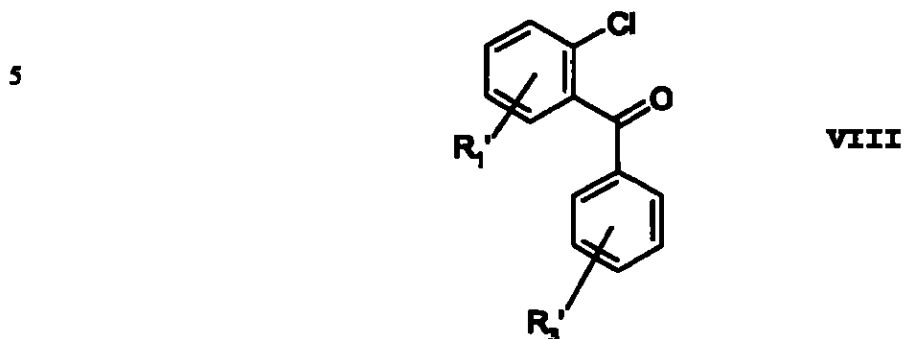


con un reactivo de condensación, tal como isocianato de clorosulfonilo (ClSO_2NCO) o cianato de sodio o tiocianato de sodio y ácido acético, y después, si se requiere, se convierten los residuos R_1' , R_2' , ó R_3' en
5 residuos R_1' , R_2' , ó R_3' alternativos, para dar un compuesto alternativo de la fórmula II. Por ejemplo, la benzofenona de la fórmula VII en solución se trata con una solución de isocianato de clorosulfonilo, por ejemplo en benceno, con enfriamiento, por ejemplo a 0°C .

10 Los Agentes de la Invención de la fórmula II, en donde R_1' es nitro, se pueden convertir a los agentes de la fórmula II en donde R_1' es amino, mediante la reducción del grupo nitro, por ejemplo con níquel de Raney en una solución de EtOH/THF , o hierro en una solución de AcOH . Los Agentes de
15 la Invención de la fórmula II en donde R_1' es amino, se pueden convertir en los Agentes de la Invención correspondientes en donde R_1' es amino mono- ó di-sustituido por alqueno inferior, alquilo inferior, ó alquilo inferior, mediante su interacción con el haluro correspondiente, por ejemplo bromuro, en la presencia de una
20 base apropiada y otros reactivos apropiados, por ejemplo, para la mono-alquilación en la presencia de TMSCl , como un grupo protector intermediario, para proporcionar la mono-protección *in situ*, y base de Hünig en CH_2Cl_2 , ó $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$.

25 Las compuestos de benzofenona de la fórmula VII, en

donde R_1' es un grupo activador, por ejemplo NO_2 en la posición 6, se pueden preparar mediante la aminación de un precursor de cloro correspondiente de la fórmula VIII:

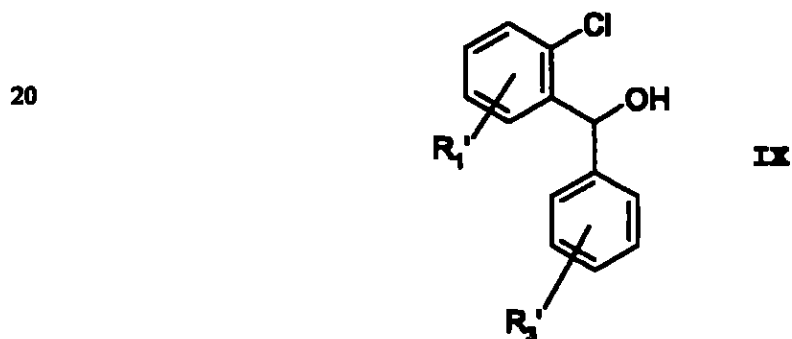


10

en donde R_1' y R_3' son como se definen anteriormente, con la amina correspondiente, $\text{N}_2'\text{NH}_2$; por ejemplo mediante el calentamiento del compuesto de la fórmula VIII con la amina, por ejemplo a 65°C durante 10 horas en un tubo sellado.

15

El compuesto de la fórmula VIII se puede obtener mediante la oxidación del alcohol correspondiente de la fórmula IX:



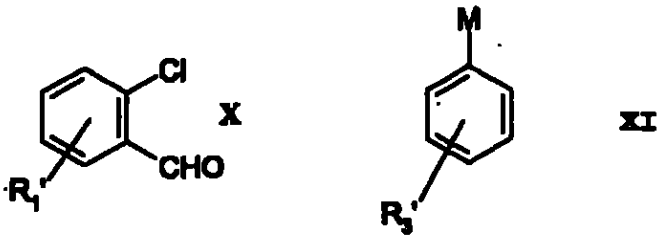
25

en donde R_1' y R_3' son como se definen

anteriormente, por ejemplo con reactivo de Jones.

El alcohol de la fórmula IX se puede obtener mediante el acoplamiento del compuesto de 2-clorobenzaldehído de la fórmula X con el compuesto organometálico correspondiente de la fórmula XI:

10

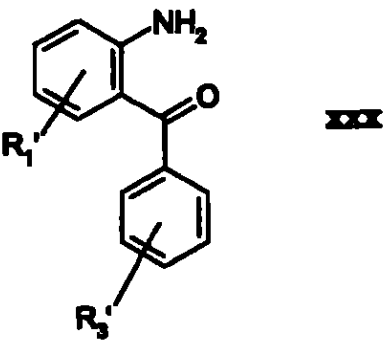


en donde R₁' y R₃' son como se definen anteriormente, y M es, por ejemplo, MgBr, Li, ó Ti(OR)₃; por ejemplo como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

15

De una manera alternativa, los compuestos de benzofenona de la fórmula VII se pueden preparar mediante el tratamiento de la amina correspondiente de la fórmula XXX:

20



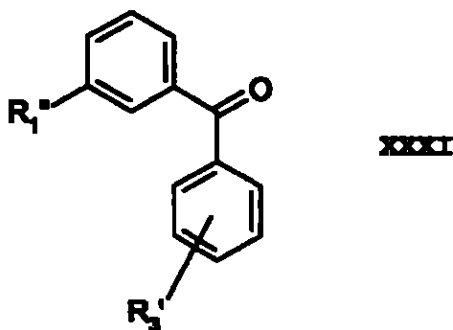
25

con el bromuro correspondiente, R₂'Br, y una base

~~43~~
40

adecuada tal como K_2CO_3 .

De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula VII se pueden preparar mediante aminación reductiva del aldehído correspondiente con la amina XXX, utilizando
 5 $Ti(I-Opr)_4$ como agente de deshidratación, y $NaBH(Oac)_3$ como el agente reductor, pudiéndose obtener la amina XXX a partir del derivado de nitro correspondiente mediante reducción, por ejemplo con níquel de Raney, y pudiéndose obtener el derivado de nitro mediante nitración, por ejemplo con ácido nítrico en
 10 vaporización, de la benzofenona correspondiente de la fórmula XXXI:



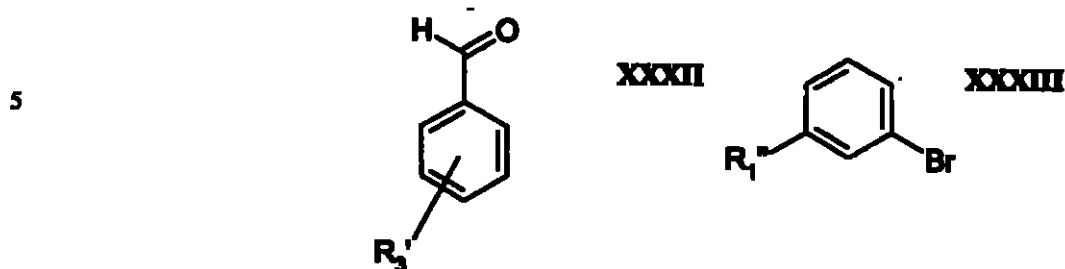
15

en donde R_3' es como se define anteriormente, y R_1''
 20 es un grupo activador.

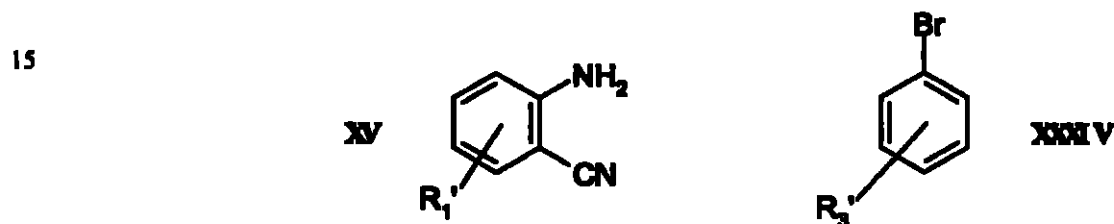
A su vez, el compuesto de la fórmula XXXI se puede obtener mediante la oxidación, por ejemplo con reactivo de Jones, del alcohol correspondiente, el cual a su vez se puede obtener mediante el acoplamiento de un compuesto
 25 organometálico derivado a partir del bromuro correspondiente

41

de la fórmula XXX y el aldehído de la fórmula XXXII, respectivamente; por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

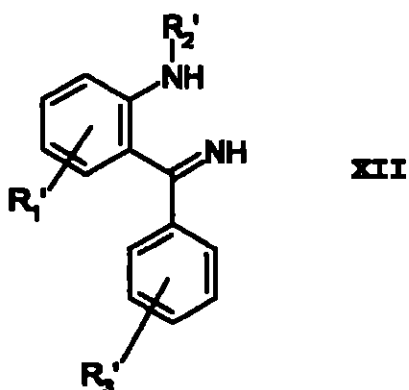


10 La amina de la fórmula XXX se puede preparar de una manera alternativa directamente mediante el acoplamiento de un 2-aminonitrilo de la fórmula XV con un bromuro sustituido por R₃' de la fórmula XXXIV:



20 por ejemplo, que involucra la adición del compuesto de 2-aminonitrilo al producto de adición del bromuro y BuLi, típicamente con enfriamiento, por ejemplo como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

De una manera alternativa, los Agentes de la Invención de la fórmula II se pueden obtener mediante la
 25 ciclación de un compuesto de la fórmula XII:



5

en donde R_1' , R_2' , y R_3' son como se definen
 10 anteriormente, con fosgeno; por ejemplo, como se describe
 posteriormente en la presente, en los Ejemplos, y después, si
 se requiere, se convierten los residuos R_1' , R_2' , ó R_3' en
 residuos R_1' , R_2' , ó R_3' alternativos, para dar un compuesto
 alternativo de la fórmula II.

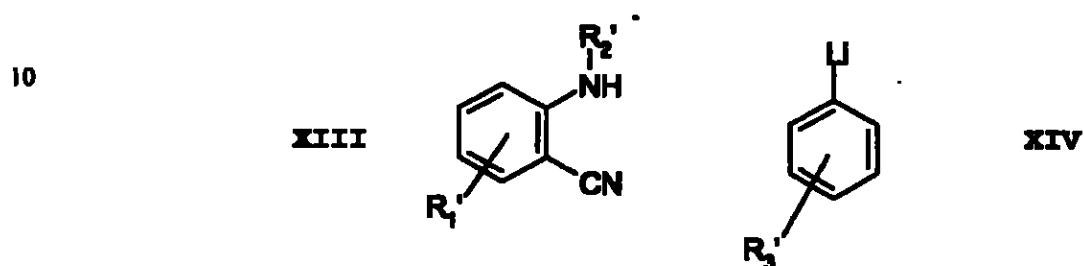
15 Por ejemplo, los compuestos de la fórmula II en
 donde R_1' representa dialcoxilo inferior, por ejemplo 6,7-
 dimetoxilo, se pueden convertir al compuesto de dihidroxilo
 correspondiente, por ejemplo mediante su tratamiento con
 BBr_3 , y a su vez, el compuesto de dihidroxilo se puede
 20 convertir hasta el compuesto de di-alqueniloxilo
 correspondiente mediante su tratamiento con el bromuro de
 alquenilo correspondiente, por ejemplo bromuro de alilo.

En una modalidad particular alternativa adicional,
 los Agentes de la Invención de quinazolina-tiona se pueden
 25 preparar mediante una variante del procedimiento descrito

46
43

inmediatamente antes, en donde se utiliza tiofosgeno en lugar de fosgeno.

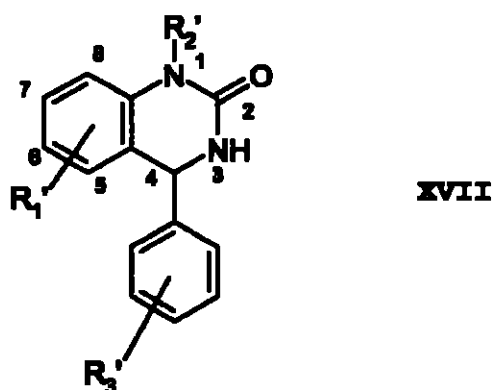
El compuesto de imina de la fórmula XII se puede obtener mediante el acoplamiento del nitrilo correspondiente de la fórmula XIII con el reactivo de Grignard correspondiente o el compuesto de fenil-litio de la fórmula XIV, por ejemplo preparado ese último a partir de butil-litio, y el compuesto de bromobenceno correspondiente:



15 y el nitrilo de la fórmula XIII se puede obtener a partir del 2-aminonitrilo correspondiente de la fórmula XV mediante su reacción con el yoduro o bromuro R_2' ; por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

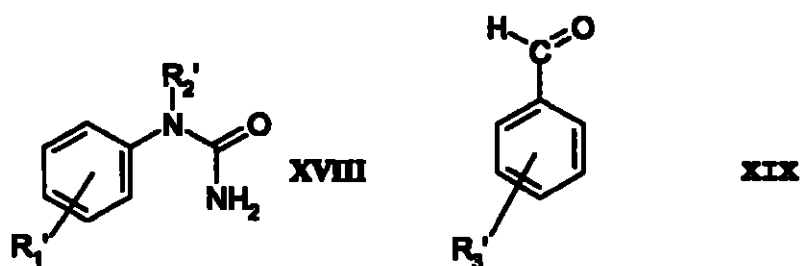


25 en una alternativa adicional, los Agentes de la Invención de la fórmula II se pueden obtener mediante la oxidación de un compuesto de la fórmula XVII:

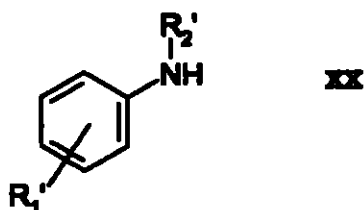
~~47~~
44

por ejemplo, en la presencia de peryodato de sodio y una traza de hidrato de tricloruro de rutenio.

La 3,4-dihidro-1.H.-quinazolin-2-ona de la fórmula XVII se puede obtener mediante el acoplamiento de un compuesto de fenilurea de la fórmula XVIII con un aldehído de la fórmula XIX:



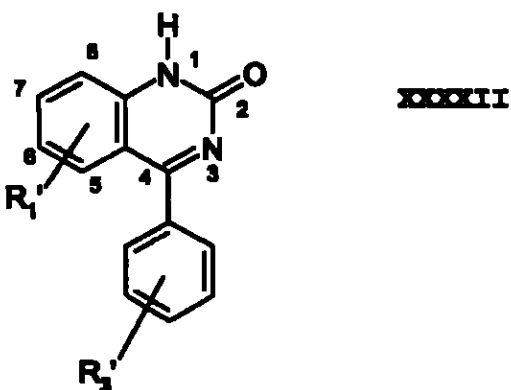
por ejemplo, como se describe en los Ejemplos. La urea de la fórmula XVIII se puede obtener mediante el tratamiento del precursor de la fórmula XX:



48
45

con cianato de sodio en ácido acético, y el compuesto de la fórmula XX se puede obtener mediante el tratamiento de la amina correspondiente con el haluro R_2' correspondiente; por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

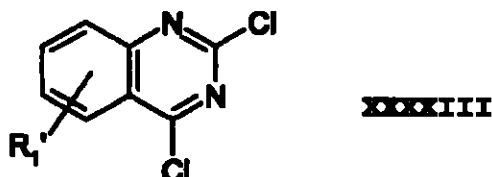
En una alternativa todavía adicional, los Agentes de la Invención de la fórmula II, en donde R_2' es bencilo opcionalmente sustituido, se pueden preparar mediante la alquilación de un Agente de la Invención de la fórmula XXXXII:



en la posición 1, con el haluro de bencilo opcionalmente sustituido correspondiente; por ejemplo en la presencia de, por ejemplo, LiHMDS y NaI, en solución, por ejemplo THF/DMF, con calentamiento ligero. El agente de la fórmula XXXXII se puede preparar mediante el tratamiento del compuesto correspondiente de la fórmula III en donde R_4' es cloro, con HCl en dioxano con calentamiento. El compuesto de la fórmula III en donde R_4' es cloro se puede preparar

mediante el acoplamiento del ácido bencenborónico sustituido por R_3' correspondiente, con la 2,4-dicloroquinazolina sustituida por R_1' correspondiente de la fórmula XXXXIII:

5



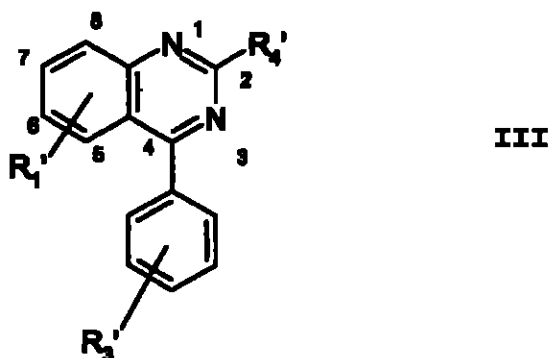
normalmente en la presencia de un catalizador, tal como acetato de paladio (II), y una solución de K_2CO_3 , con calentamiento; por ejemplo, como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos. El compuesto de dicloro de la fórmula XXXXIII se puede preparar a partir de la 2,4-diona correspondiente, por ejemplo mediante su tratamiento con $POCl_3$ en la presencia de N,N-dietilanilina; por ejemplo, como se describe en los Ejemplos. A su vez, la 2,4-diona se puede preparar mediante la ciclación del ácido 2-aminobenzoico correspondiente, por ejemplo mediante su tratamiento con cianato de potasio en la presencia de ácido acético; por ejemplo, como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

20

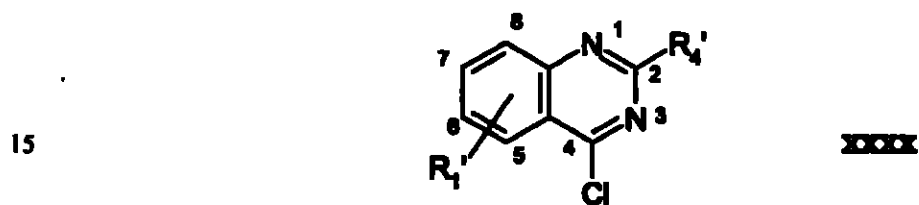
Los Agentes de la Invención de la fórmula III se pueden preparar como sigue:

Por consiguiente, los agentes de la fórmula III:

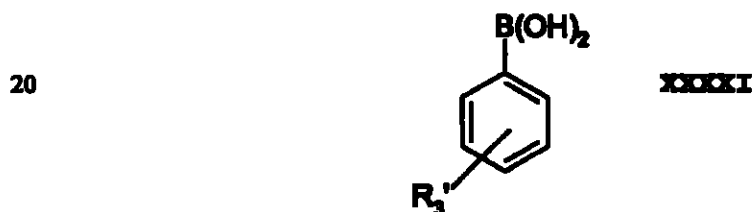
25



10 en donde R_1' , R_2' , y R_4' son como se definen anteriormente, en particular en donde R_4' es halógeno, por ejemplo cloro, se pueden preparar mediante el acoplamiento del 4-halógeno correspondiente, por ejemplo quinoleno sustituido por cloro de la fórmula XXXX:



con el ácido bencenborónico correspondiente de la fórmula XXXXI:



25 por ejemplo, en solución, por ejemplo en dimetilformamida, en la presencia de, por ejemplo, tri-*O*-tolilfosfina, acetato de paladio (II), y una solución acuosa

de K_2CO_3 .

Los Agentes de la Invención de la fórmula III en donde R_4' es halógeno, por ejemplo cloro, se pueden convertir en compuestos adicionales de la fórmula III mediante el
5 reemplazo del sustituyente de halógeno R_4' . Por lo tanto, por ejemplo, los agentes en donde R_4' es CN, se pueden obtener mediante el tratamiento del agente de halógeno R_4' con, por ejemplo, KCN, en la presencia de DABCO, en solución, por ejemplo DMSO/ H_2O , con calentamiento;

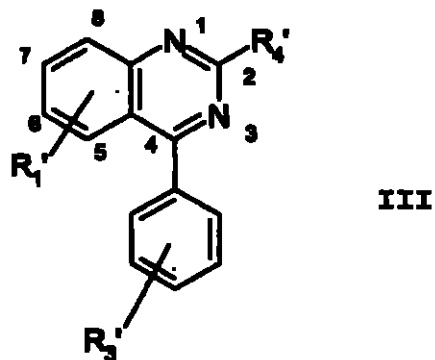
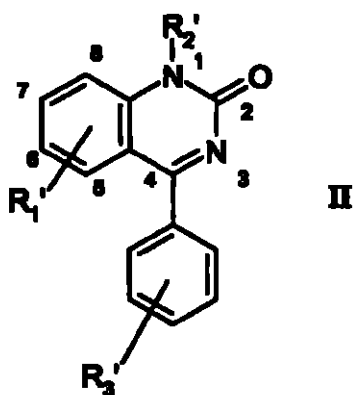
10 los agentes en donde R_4' es F, se pueden obtener mediante su tratamiento con KF, por ejemplo en la presencia de DMA, con calentamiento;

los agentes en donde R_4' es ariloxilo opcionalmente sustituido, se pueden obtener mediante su tratamiento con el
15 precursor de hidroxí-arilo correspondiente, por ejemplo en la presencia de NaH, con calentamiento;

los agentes en donde R_4' es alcóxilo opcionalmente sustituido, se pueden obtener mediante su tratamiento con el precursor de hidroxí-alquilo correspondiente, por ejemplo en
20 la presencia de NaH, con calentamiento;

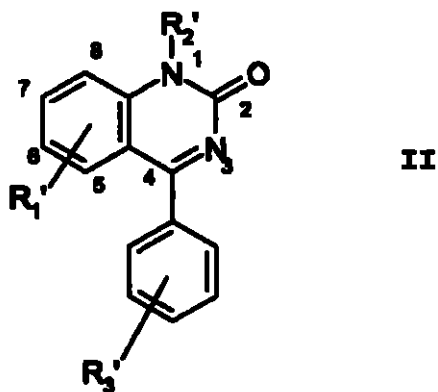
por ejemplo, como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

De conformidad con lo anterior, la invención incluye procesos para la preparación de Agentes de la
25 Invención de las fórmulas II y III:

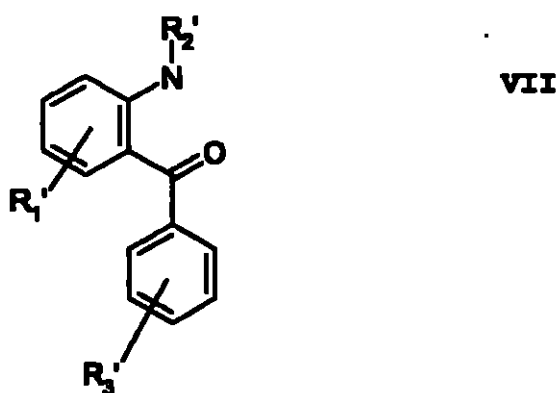


en donde los símbolos son como se definen
anteriormente, los cuales comprenden:

a) para un Agente de la Invención de la fórmula
II:



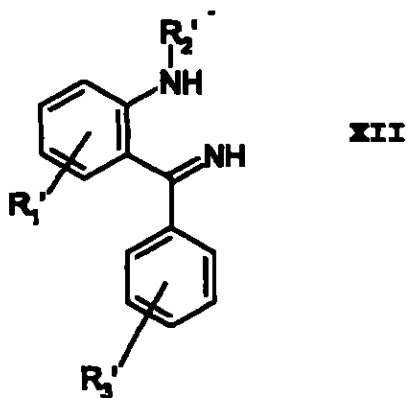
en donde R1', R2', y R3' son como se definen, ciclar
un compuesto de la fórmula VII:



con un reactivo de condensación, tal como isocianato de clorosulfonilo (ClSO_2NCO) o cianato de sodio o tiocianato de sodio;

b) para un Agente de la Invención de la fórmula II, ciclar un compuesto de la fórmula XII:

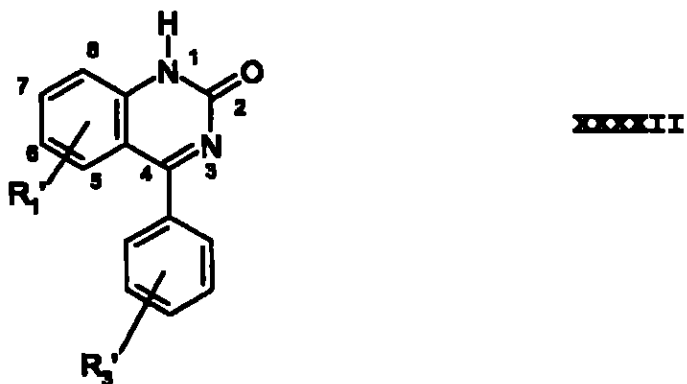
10



en donde R_1' , R_2' , y R_3' son como se definen anteriormente, con un reactivo de condensación, tal como fosgeno o tiofosgeno;

c) para un Agente de la Invención de la fórmula II, en donde R_2' es bencilo opcionalmente sustituido, alquilar un Agente de la Invención de la fórmula XXXXII:

20

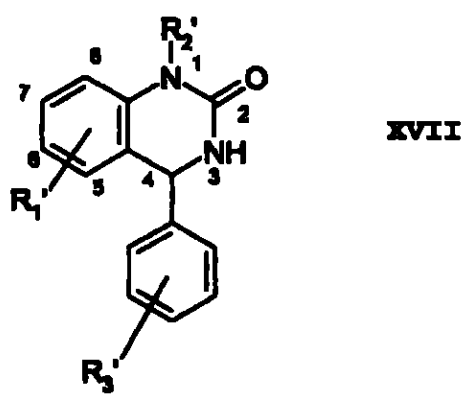


25

en la posición 1, con el haluro de bencilo
opcionalmente sustituido correspondiente;

d) para un Agente de la Invención de la fórmula
II, oxidar un compuesto de la fórmula XVII:

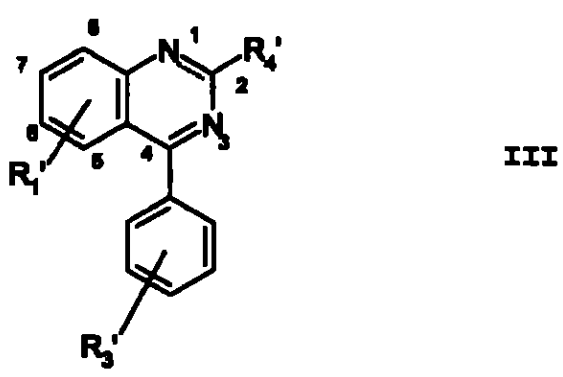
5



10

por ejemplo, en la presencia de peryodato de sodio
y una traza de hidrato de tricloruro de rutenio;

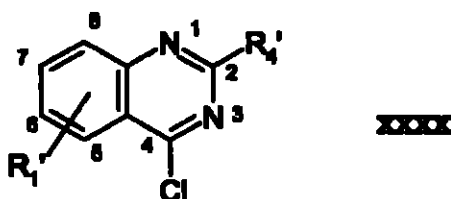
e) para un Agente de la Invención de la fórmula
15 III:



20

en donde R1' y R3' son como se definen
anteriormente, y en donde R4' es halógeno, por ejemplo cloro,
25 acoplar el 4-halógeno correspondiente, por ejemplo el

quinoleno sustituido por cloro de la fórmula XXXX:



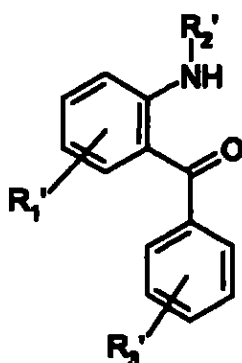
con el ácido bencenborónico correspondiente de la fórmula XXXXI:



y después, si se requiere, convertir los residuos
15 R₁' , R₂' , R₃' , ó R₄' en residuos R₁' , R₂' , R₃' , ó R₄'
alternativos, para dar un compuesto alternativo de la fórmula
II ó III.

La preparación de los Agentes de la Invención de la
fórmula VII', como se describe anteriormente, también se
20 incluye dentro de la invención.

De conformidad con lo anterior, en un aspecto
adicional, la invención proporciona procesos para la
preparación de los Agentes de la Invención de la formula VII:

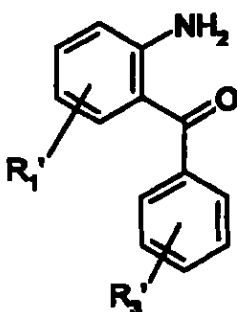


VII

5

en donde R_1' , R_2' , y R_3' son como se definen
10 anteriormente, los cuales comprenden:

a) alquilar el compuesto de aminobenzofenona
correspondiente de la fórmula XXX:



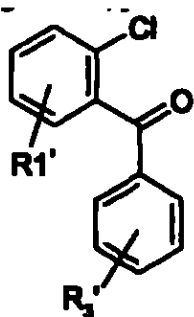
XXX

15

20 en donde R_1' y R_3' son como se definen
anteriormente, ó

b) aminor un precursor de halógeno, por ejemplo
cloro, de la fórmula VIII:

25

57
54

VIII

5

en donde R_1' y R_3' son como se definen anteriormente (por ejemplo, en donde R_1' es un grupo activador, por ejemplo NO_2 en la posición 4 del anillo de anilino) con la amina correspondiente, $R_2\text{-NH}_2$, y después, si se requiere, convertir los residuos R_1' , R_2' , ó R_3' en residuos R_1' , R_2' , ó R_3' alternativos, para dar un compuesto alternativo de la fórmula I.

La invención se describe a manera de ilustración solamente en los siguientes Ejemplos no limitantes, los cuales se refieren a la preparación de los compuestos de la invención de las fórmulas II, III, y IV'.

EJEMPLOS

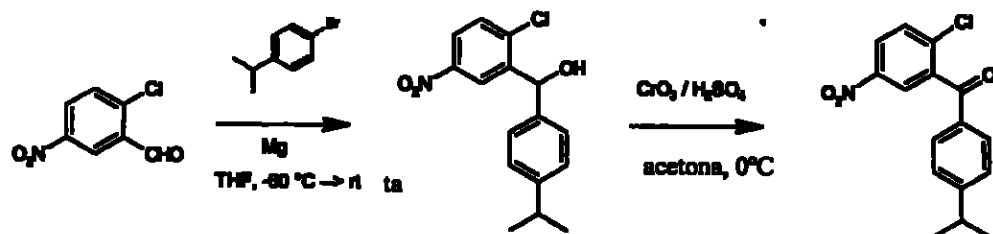
Síntesis de 6-nitro-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona y sus derivados.

25

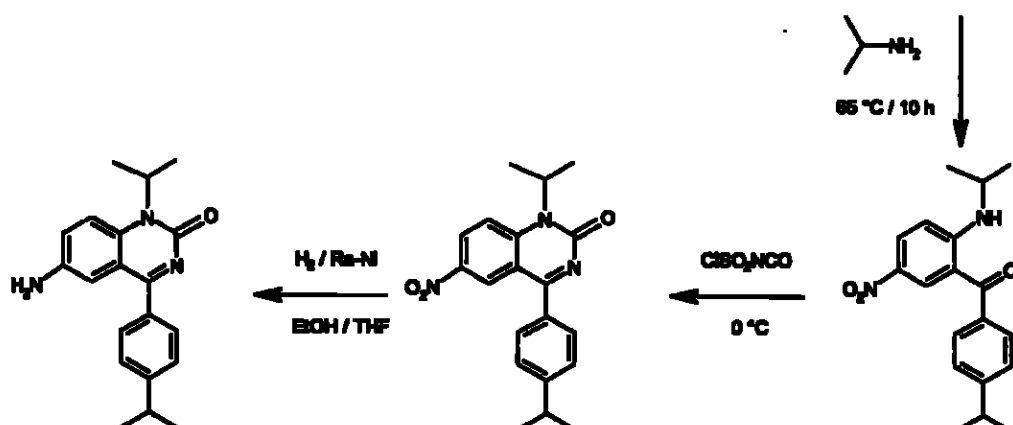
58
55

49

5



10

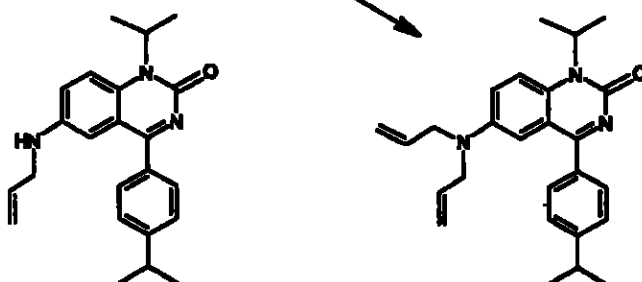


15

1) TMSCl , base de Hünig, CH_2Cl_2
2) bromuro de alilo
3) procesamiento acuoso

3 equivalentes de bromuro de alilo
carbonato de potasio
DMF

20

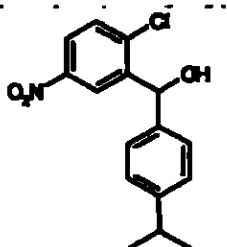


25

57
56

**Ejemplo 1: 6-nitro-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-
1.H.-quinazolin-2-ona**

A. Síntesis de (2-cloro-5-nitro-fenil)-(4-isopropil-fenil)-
metanol

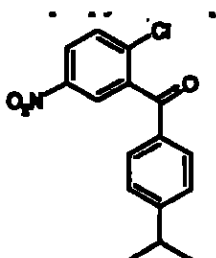


10 Una solución de 11.1 gramos (60 milimoles) de 2-
cloro-5-nitrobenzaldehído en 140 mililitros de
tetrahidrofurano anhidro, se trata a -75°C por goteo con 86
mililitros de bromuro de 4-isopropil-fenil-magnesio 0.72 M
(preparado a partir de 4-isopropil-bromobenceno y magnesio).
15 Después de la adición completa, la mezcla se deja llegar
hasta la temperatura ambiente. El procesamiento por
extracción con una solución diluida de HCl/acetato de etilo,
da como resultado 20 gramos de un aceite oscuro, el cual se
purifica mediante cromatografía por evaporación
20 (hexano/acetato de etilo, 98:2). Rendimiento: 15 gramos (81
por ciento) en la forma de un aceite amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.71 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.49 (d,
1H), 7.31 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.17 (d, 1H), 2.90 (hept.
1H), 2.88 (d, OH), 1.24 (d, 6H).

25 B. Síntesis de 2-cloro-5-nitro-4'-isopropil-benzofenona

60
57



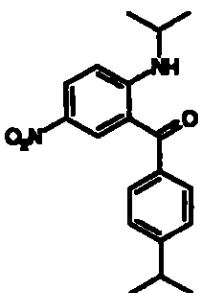
5

El alcohol preparado en el paso A (1.2 gramos, 4.14 milimoles) en 10 mililitros de acetona, se trata a 0°C con reactivo de Jones. La agitación se continúa durante la noche a temperatura ambiente. La acetona se remueve i.v., seguido por procesamiento de extracción con acetato de etilo/agua. Rendimiento: 1.09 gramos (96 por ciento) de un sólido amarillo. P.f. 86-89°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.29 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 3.00 (hept. 1H), 1.29 (d, 6H).

15

C. Síntesis de 2-isopropilamino-5-nitro-4'-isopropilbenzofenona:



20

Una mezcla de 300 miligramos (0.95 milimoles) del compuesto obtenido en el paso B, en 15 mililitros de isopropilamina, se calienta a 65°C durante 10 horas en un

25

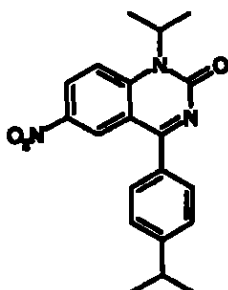
61
56

tubo sellado. El exceso de amina se separa i.v.. La extracción del residuo con acetato de etilo/agua, da un rendimiento cuantitativo del producto en la forma de una resina amarilla, la cual se utiliza sin purificación en el siguiente paso.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 9.24 (d amplio, NH), 8.54 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 3.88 (sistema de 8 líneas, 1H), 3.00 (hept. 1H), 1.36 (d, 6H), 1.31 (d, 6H).

MS: 327 ($\text{M}+1$) $^+$.

D. Síntesis de 2-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-nitro-1H.-quinazolin-2-ona:



El derivado de benzofenona crudo obtenido en el paso C, se recupera en 10 mililitros de benceno, y se trata lentamente con 0.10 mililitros (1.2 milimoles) de isocianato de clorosulfonilo (diluido con 2 mililitros de benceno). Después de 1 hora a temperatura ambiente, el procesamiento de extracción con acetato de etilo/agua, proporciona el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía por

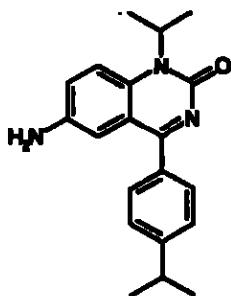
62
59

evaporación (éter de petróleo/acetato de etilo). rendimiento (después de la recristalización a partir de dietiléter): 140 miligramos (40 por ciento) de un sólido ligeramente amarillo. P.f. 208-209°C.

5 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.79 (d, 1H), 8.53 (dd, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 5.14 (hept. 1H), 3.03 (hept. 1H), 1.73 (d, 6H), 1.33 (d, 6H).

MS: 352 ($\text{M}+1$) $^+$.

10 **Ejemplo 2: Síntesis de 6-amino-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona**



15

La hidrogenación catalítica de una solución de 4.05 gramos (11.5 milimoles) de 6-nitro-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona (paso D) en 150 mililitros de etanol/50 mililitros de tetrahidrofurano sobre níquel de Raney (1 gramo) produce 3.6 gramos (cuantitativos) de un sólido rojo. P.f. 218-220°C.

20 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.65 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.08-7.13 (m, 2H), 5.18 (hept amplio, 1H), 3.67 (amplio, NH_2), 2.99 (hept, 1H), 1.67 (d, 6H), 1.30 (d, 6H).

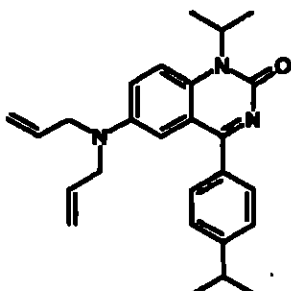
25

63
60

MS: 322 (M+1)⁺.

Ejemplo 3: Síntesis de 6-dialilamino-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona

5



10 Una mezcla de 100 miligramos (0.311 milimoles) de la amina obtenida en el Ejemplo 2, en 5 mililitros de diclorometano y 130 miligramos (0.93 milimoles) de carbonato de potasio, se trata a 0°C con 80 microlitros (0.93 milimoles, 3 equivalentes) de bromuro de alilo. La agitación

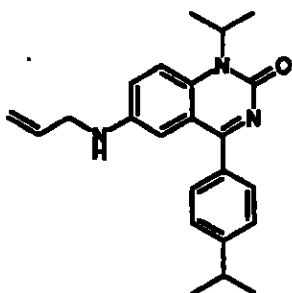
15 se continúa durante la noche a 50°C. El procesamiento proporciona un aceite rojo, el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación (éter de petróleo/acetato de etilo). Rendimiento: 25 miligramos (20 por ciento) de un aceite amarillo.

20 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.66 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.71-5.86 (m, 2H), 5.21 (hept, 1H), 5.15 (d, 2H), 5.09 (d, 2H), 3.88 (d, 4H), 2.98 (hept, 1H), 1.66 (d, 6H), 1.29 (d, 6H).

Ejemplo 4: Síntesis de 6-alilamino-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona

25

64
61



5

A una solución de 40 miligramos (0.124 milimoles) de la amina obtenida en el Ejemplo 2, y 50 microlitros (0.29 milimoles) de di-isopropil-etilamina (en 2 mililitros de diclorometano), se le agregan por goteo 16 microlitros (0.13 milimoles) de cloruro de trimetilsililo. Después de agitar durante 1 hora a 50°C, se agrega un equivalente de bromuro de alilo (11 microlitros, 0.13 milimoles). La reacción se mantiene durante 6 horas a esa temperatura. El producto crudo
15 obtenido después del procesamiento de extracción con acetato de etilo/agua, se purifica mediante cromatografía por evaporación (acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 10 miligramos (33 por ciento). P.f. 209-211°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.67 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.07 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.80-5.94 (m, 1H), 5.13-5.26 (m, 3H), 3.89 (s amplio, NH), 3.72 (d amplio, 2H), 2.98 (hept, 1H), 1.66 (d, 6H), 1.29 (d, 6H).

20

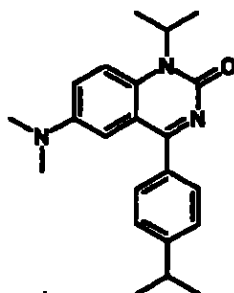
Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía a los ejemplos descritos anteriormente:

25

65
62

Ejemplo 5: 6-dimetilamino-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

5

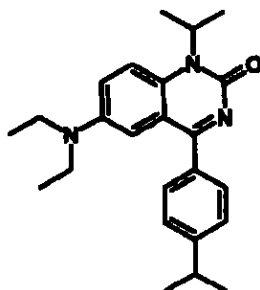


^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.73 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.23 (hept, 1H), 3.00 (hept, 1H), 2.91 (s, 6H), 1.68 (d, 6H), 1.31 (d, 6H).

MS: 350 (M+1)⁺.

Ejemplo 6: 6-dimetilamino-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

15



20 P.f. 170-172°C

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.71 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.23 (hept amplio, 1H), 3.29 (q, 4H), 2.99 (hept, 1H), 1.30 (d, 6H), 1.12 (t, 6H).

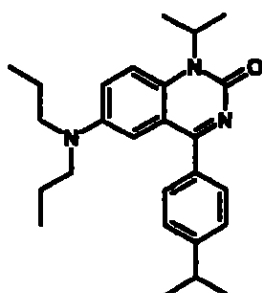
MS: 378 (M+1)⁺.

25 **Ejemplo 7: 6-(dipropilamino)-1-isopropil-4-(4-isopropil-**

66
63

fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

5



p.f. 182-184°C

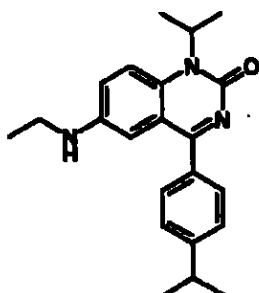
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.68 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.12 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.24 (hept amplio, 1H), 3.16 (t, 4H), 2.98 (hept, 1H), 1.67 (d, 6H), 1.54 (sistema de 6 líneas, 4H), 1.28 (d, 6H), 0.85 (t, 6H).

MS: 406 (M+1)⁺.

Ejemplo 8: 6-(etilamino)-1-isopropil-4-(4-isopropil-

15 **fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:**

20



p.f. 225-227°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.69 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.06 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.21 (hept amplio, 1H), 3.69 (s amplio, NH), 3.10 (q, 2H), 2.99 (hept, 1H), 1.68 (d,

25

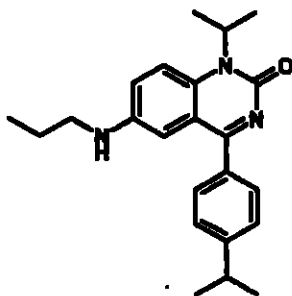
67
64

6H), 1.30 (d, 6H), 1.24 (t, 3H).

MS: 350 (M+1)⁺.

Ejemplo 9: 6-propilamino-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

5



10 p.f. 231-233°C

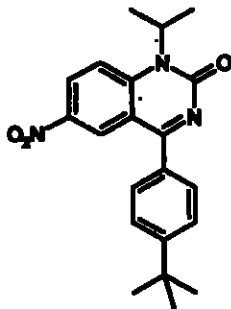
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.69 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.05 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.20 (sistema de 5 líneas amplio, 1H), 3.66 (amplio, NH), 2.93-3.06 (m, 3H), 1.67 (d, 6H), 1.62 (sistema de 6 líneas, parcialmente oscurecido por la señal adyacente, 2H), 1.30 (d, 6H), 0.97 (t, 3H).

15

MS: 364 (M+1)⁺.

Ejemplo 10: 1-isopropil-4-(4-terbutil-fenil)-6-nitro-1.H.-quinazolin-2-ona:

20



25 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.80 (d, 1H), 8.53 (dd, 1H), 7.72 (d,

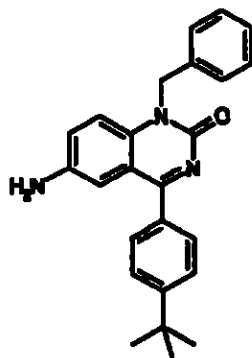
68
65

2H), 7.67 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 5.15 (hept, 1H), 1.73 (d, 6H), 1.40 (s, 9H).

MS: 366 (M+1)⁺.

Ejemplo 11: 6-amino-1-bencil-4-(4-terbutil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

10



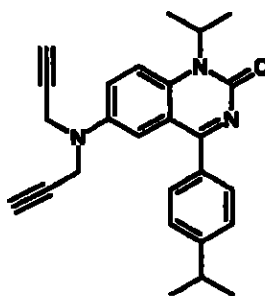
15

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.70 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.20-7.32 (m, 6H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 5.52 (s amplio, 2H), 3.70 (amplio, NH₂), 1.38 (s, 9H).

MS: 384 (M+1)⁺.

Ejemplo 12: 6-dipropargilamino-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

20



25

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.75 (d, 2H), 7.52-7.59 (m, 1H),

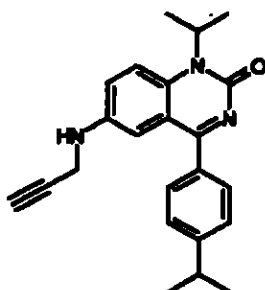
67
66

7.40-7.48 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 5.21 (hept amplio, 1H), 4.06 (d, 4H), 3.00 (hept, 1H), 2.28 (s amplio, 2H), 1.69 (d, 6H), 1.31 (d, 6H).

MS: 398 (M+1)⁺.

5 **Ejemplo 13: 6-propargilamino-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:**

10

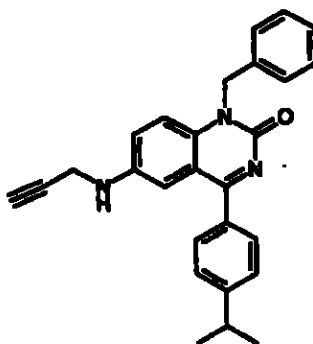


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.72 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 5.21 (hept amplio, 1H), 3.87-4.00 (m, 15 3H), 3.00 (hept, 1H), 2.24 (s amplio, 1H), 1.68 (d, 6H), 1.31 (d, 6H).

MS: 360 (M+1)⁺.

Ejemplo 14: 6-propargilamino-1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

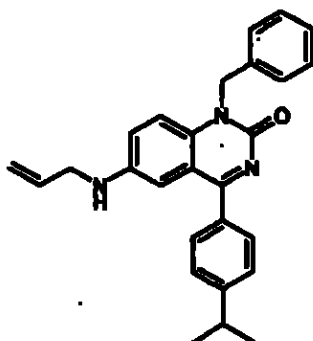
20



25

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.77 (d, 2H), 7.13-7.45 (m, 9H), 7.05 (d, 1H), 5.55 (s amplio, 2H), 3.96 (s amplio, NH), 3.89 (s amplio, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.33 (d, 6H). MS: 408 (M+1)⁺.

Ejemplo 15: 6-alilamino-1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.72 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.29-7.33 (m, 5H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 5.78-5.93 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.21 (dd, 1H), 5.16 (dd, 1H), 3.89 (s amplio, NH), 3.70 (s amplio, 2H), 3.01 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 410 (M+1)⁺.

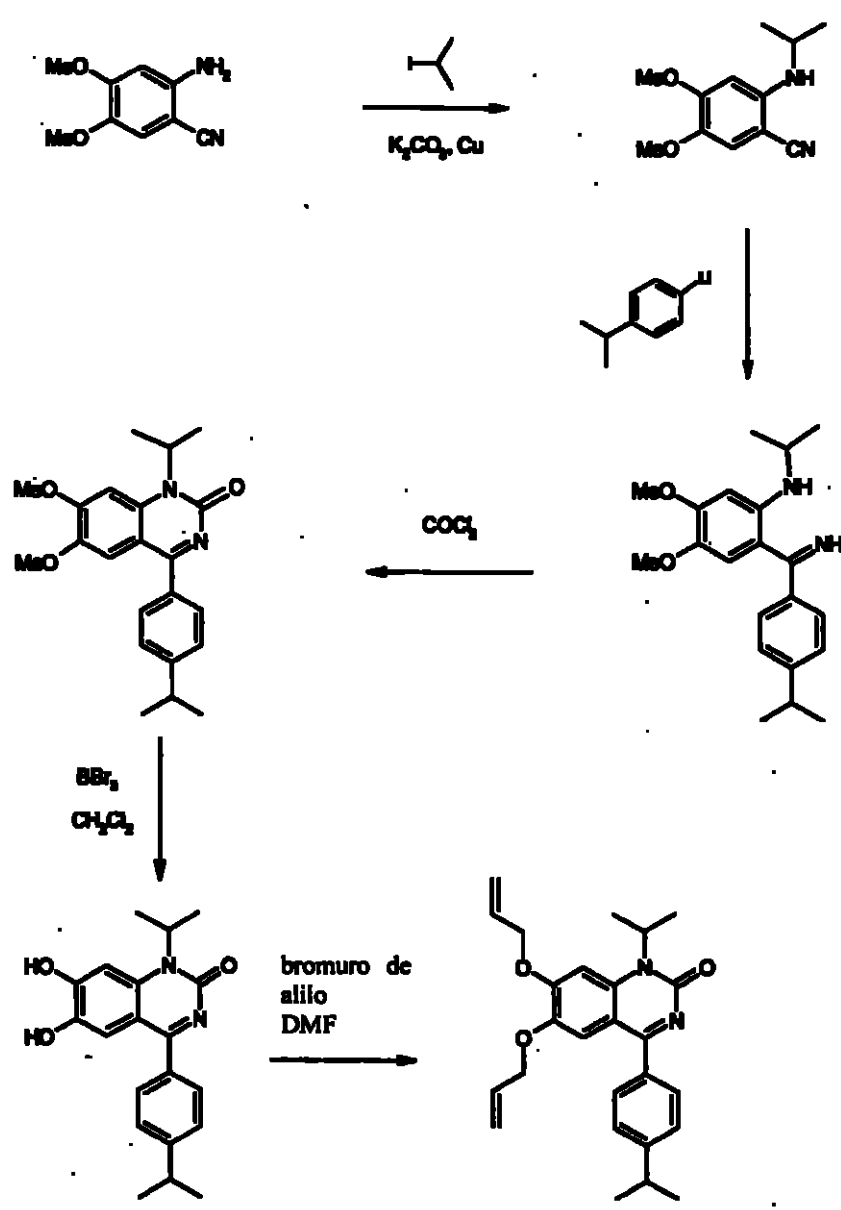
Síntesis de 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1.H.-quinazolin-2-ona, y compuestos relacionados:

5

10

15

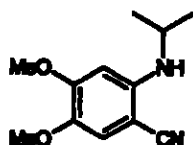
20



Ejemplo 16: 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1.H.-quinazolin-2-ona

A. Síntesis de 2-isopropilamino-4,5-dimetoxi-benzonitrilo:

25



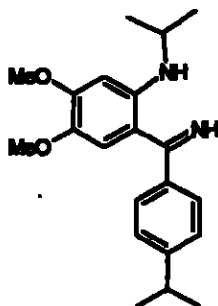
5 Una suspensión de 4.52 gramos (25.4 milimoles) de
2-amino-4,5-dimetoxi-benzonitrilo, 4.38 gramos (31.7
milimoles) de carbonato de potasio, y 100 miligramos de polvo
de cobre en 15 mililitros de 2-yodo-propano, se agita a 90°C
durante 5 días. El procesamiento de extracción con acetato de
10 etilo/agua y la concentración i.v., proporciona un aceite
oscuro, el cual se purifica mediante cromatografía por
evaporación (acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 4.15
gramos (74 por ciento) de un aceite amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 6.81 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.89 (s,
15 3H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (sistema de 8 líneas, 1H), 1.26 (d,
6H).

MS: 221 (M+1)⁺.

B. Síntesis de {2-[imino-(4-isopropil-fenil)-metil]-4,5-
dimetoxi-fenil}-isopropil-amina:

20



25

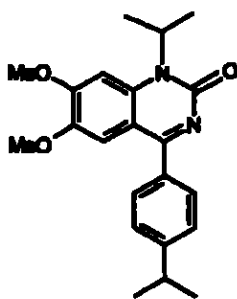
73
20

Una solución helada de 1.24 gramos (6.27 milimoles) de 4-isopropil-bromobenceno en 7 mililitros de dietiléter anhidro, se trata con 4.3 mililitros de butil-litio 1.6 M (6.87 milimoles) (en hexano). Después de la adición completa, la agitación se continúa durante otros 30 minutos. Luego se agregan por goteo 500 miligramos (2.27 milimoles) del nitrilo (diluído con 7 mililitros de dietiléter) preparado en el paso A. Se remueve el baño de enfriamiento, y la reacción se calienta a temperatura ambiente. La suspensión naranja obtenida se vierte sobre hielo, y se extrae con acetato de etilo. La purificación del producto crudo mediante cromatografía por evaporación (acetato de etilo/hexano) produce 223 miligramos (29 por ciento) de un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 9.4 (NH amplio), 9.1 (NH amplio), 7.24-7.30 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (m amplio, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.96 (hept, 1H), 1.33 (d 6H), 1.29 (d, 6H).

MS: 341 ($\text{M}+1$) $^+$.

C. Síntesis de 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:



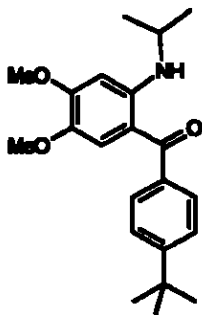
Una solución de 200 miligramos (0.587 milimoles) de la imina preparada en el paso B, y 0.24 mililitros (1.72 milimoles) de trietilamina en 2 mililitros de tolueno, se trata por goteo con 0.43 mililitros (0.82 milimoles) de una
5 solución de fosgeno (1.9 M en tolueno). El baño de enfriamiento se remueve, y para el momento en que la mezcla ha alcanzado la temperatura ambiente, la reacción está completa. El procesamiento de extracción con acetato de etilo/agua, seguido por cromatografía por evaporación
10 (acetato de etilo/hexano) del producto crudo, proporciona 102 miligramos (47 por ciento) de la quinazolinona. P.f. 160-162°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.69 (d, 2H), 7.36 (2, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.27 (m amplio, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.82
15 (s, 3H), 2.99 (hept, 1H), 1.71 (d, 6H), 1.30 (d, 6H).

MS: 367 (M+1)⁺.

El compuesto correspondiente, en donde R₃' es butilo terciario, se prepara de una manera análoga:

(4-terbutil-fenil)-(2-isopropilamino-4,5-dimetoxi-fenil)-
20 metanona:

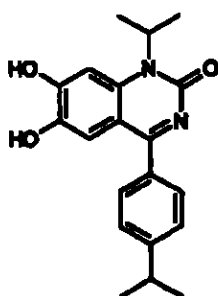


75
72

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.9 (NH amplio), 7.54 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.73 (sistema de 8 líneas, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

MS: 356 (M+1) $^+$.

5 **Ejemplo 17: Síntesis de 6,7-dihidroxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:**



10

Se agregan 1.1 mililitros (1.09 milimoles) de una solución de BBr_3 (1.0 M en diclorometano) a 100 miligramos (0.272 milimoles) de 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1.H.-quinazolin-2-ona. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la solución se vierte en 100 mililitros de agua. El precipitado amarillo resultante se filtra, se lava con éter, se seca, y se somete a cromatografía (hexano/acetato de etilo) para dar el producto como un sólido amarillo.

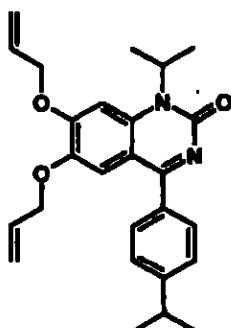
20

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): 7.66 (d, 6H), 7.61 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.09 (hept, 1H), 1.71 (d, 6H), 1.34 (d, 6H).

25 MS: 339 (M+1) $^+$.

76
73

Ejemplo 18: 6,7-bis-aliloxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:



A una solución de 75 miligramos (0.204 milimoles) de 6,7-dihidroxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona en 2 mililitros de dimetilformamida, se le agregan 0.5 mililitros de bromuro de alilo y 21 miligramos (0.9 milimoles) de NaH. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano, y se extrae con agua. La capa orgánica se seca y se evapora. Después de la cromatografía (diclorometano/MeOH), el producto se obtiene como un aceite amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.65 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.19-5.94 (m, 2H), 5.54-5.28 (m, 5H), 4.80 (d, 2H), 4.54 (d, 2H), 3.00 (hept, 1H), 1.67 (d, 6H), 1.31 (d, 6H).

MS: 419 ($\text{M}+1$) $^+$.

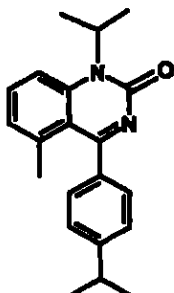
Los compuestos de los siguientes ejemplos se

77
74

preparan de una manera análoga al Ejemplo 16:

Ejemplo 19: 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-5-metil-1.H.-quinazolin-2-ona:

5



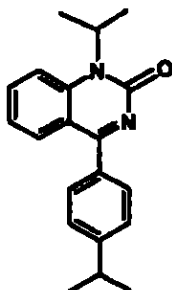
10 p.f. 149°C

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.56 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 4.95 (hept, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.69 (d, 6H), 1.30 (d, 6H).

MS: 321 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 **Ejemplo 20: 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:**

20



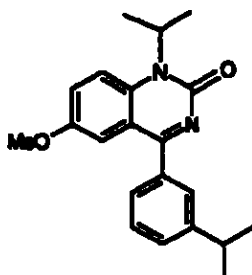
p.f. 128°C

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.89 (dd, 1H), 7.66-7.74 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 5.19 (hept amplio, 1H), 3.00 (hept, 1H), 1.72 (d, 6H), 1.31 (d, 6H).

25

MS: 307 (M+1)⁺.

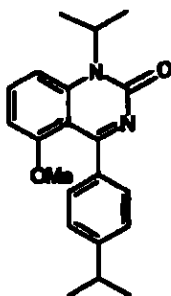
Ejemplo 21: 1-isopropil-4-(3-isopropil-fenil)-6-metoxi-1,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona:



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.63 (s, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.23 (hept amplio, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.00 (hept, 1H), 1.68 (d, 6H), 1.30 (d, 6H).

MS: 337 (M+1)⁺.

Ejemplo 22: 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-5-metoxi-1,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona:



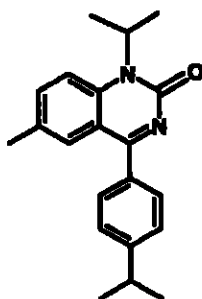
p.f. 165°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.61 (t, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.96 (hept amplio, 1H), 3.57

(s, 3H), 2.96 (hept, 1H), 1.68 (d, 6H), 1.27 (d, 6H).

MS: 337 (M+1)⁺.

Ejemplo 23: 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metil-1.H.-quinazolin-2-ona:

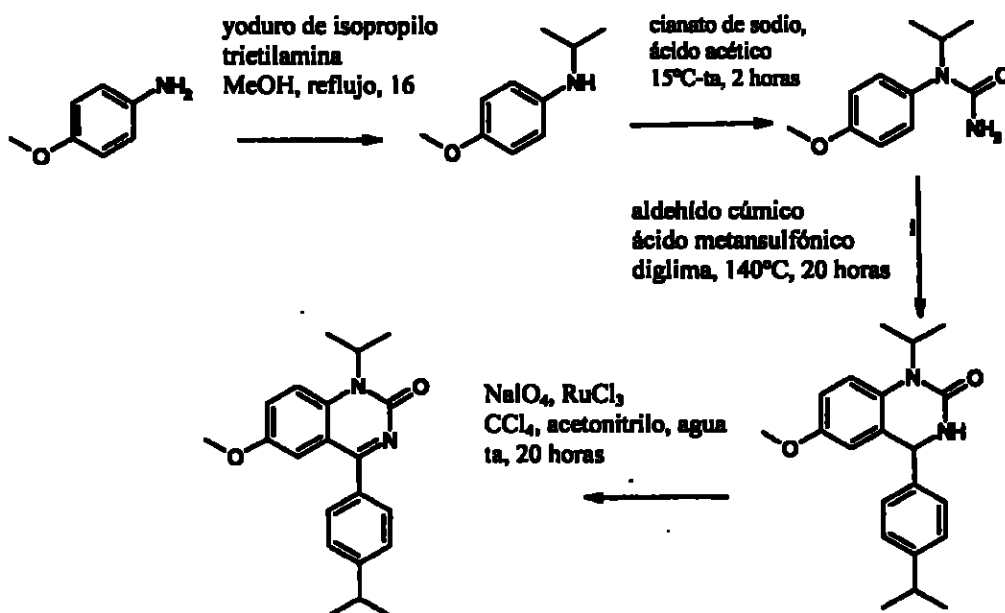


p.f. 87-89°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.68 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 5.20 (hept amplio, 1H), 3.01 (hept, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.69 (d, 6H), 1.31 (d, 6H).

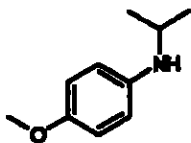
MS: 321 (M+1)⁺.

Ejemplo 24: 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:



~~80~~
77

A. Síntesis de isopropil-(4-metoxi-fenil)-amina (conocida):



5

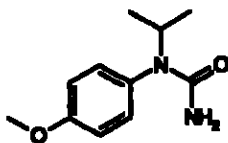
Una solución de 5 gramos (40.6 milimoles) de p-anisidina, 4.1 mililitros (40.6 milimoles) de yoduro de isopropilo, y 5.7 mililitros (40.6 milimoles) de trietilamina en 40 mililitros de metanol, se pone a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se extrae con dietiléter/agua, y las capas orgánicas se evaporan. El producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación utilizando diclorometano/MeOH (98:2) como eluyente, para dar la isopropil-(4-metoxi-fenil)-amina.

15 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 6.78 (d, 2H), 6.58 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (hept, 1H), 1.09 (d, 6H).

MS: 166 ($\text{M}+1$) $^+$.

B. Síntesis de 1-isopropil-1-(4-metoxi-fenil)-urea (conocida):

20



A una solución de 4.47 gramos (27.1 milimoles) de isopropil-(4-metoxi-fenil)-amina en 70 mililitros de ácido acético, se le agregan, en pequeñas porciones, 1.72 gramos

25

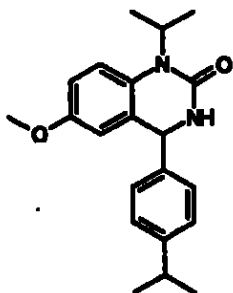
81
78

(25.4 milimoles) de cianato de sodio, manteniendo la temperatura debajo de 15°C por medio de un baño de hielo. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se evapora el ácido acético, y el residuo se recupera en diclorometano y se lava con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1M). La fase orgánica se evapora, y el producto crudo se purifica mediante recristalización a partir de diclorometano/hexanos, para dar la 1-isopropil-1-(4-metoxi-fenil)-urea.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.10 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 4.85 (hept. 1H), 4.14 (amplio, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.04 (d, 6H).

MS: 209 (M+1)⁺.

C. Síntesis de 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1.H.-quinazolin-2-ona:



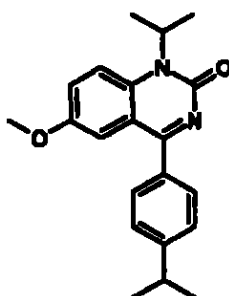
Una solución de 1.0 gramos (4.8 milimoles) de 1-isopropil-1-(4-metoxi-fenil)-urea, 0.87 mililitros (5.76 milimoles) de aldehído cúmico, y 156 microlitros (2.4 milimoles) de ácido metansulfónico en 10 mililitros de tolueno, se calienta a reflujo durante 3 días. Después de la

extracción con agua y acetato de etilo, el producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación utilizando hexanos/acetato de etilo (1:1) como eluyente, para dar la 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1.H.-quinazolin-2-ona.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO): 7.36 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.32 (hept, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.81 (hept., 1H), 1.40 (d, 3H), 1.37 (d, 3H), 1.13 (d, 6H).

MS: 339 (M+1)⁺.

D. Síntesis de 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:



A una mezcla de 3.65 gramos (10.8 milimoles) de 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1.H.-quinazolin-2-ona, 4 mililitros de CCl_4 , 4 mililitros de acetonitrilo, y 8 mililitros de agua, se le agregan 3.45 gramos (16.2 milimoles) de peryodato de sodio, y una traza de hidrato de tricloruro de rutenio. Después de agitar durante la noche, se le agrega agua, y la mezcla de reacción se

extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , y se evapora completamente. El sólido restante se lava con dietiléter para dar la 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona.

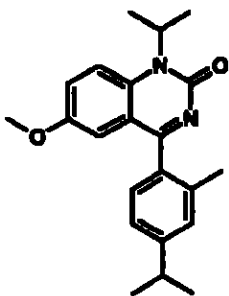
5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7.70 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 5.21 (hept, 1H), 3.78 (d, 3H), 3.00 (hept, 1H), 1.69 (d, 7.0, 6H), 1.30 (d, 7.0, 6H).

MS: 337 ($\text{M}+1$) $^+$.

Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía al ejemplo descrito inmediatamente antes:

Ejemplo 25: 1-isopropil-4-(4-isopropil-2-metil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

15



20 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.54 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.94 (hept, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.70 (d, 6H), 1.28 (d, 6H).

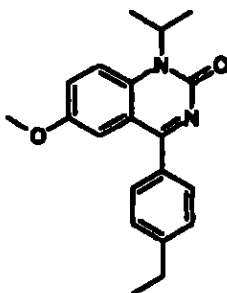
MS: 351 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 26: 4-(4-etil-fenil)-1-isopropil-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

25

84
81

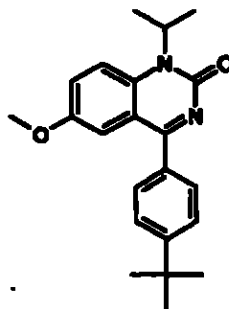
5



^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.69 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.36-7.29 (m, 4H), 5.22 (hept, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.74 (q, 2H), 1.68 (d, 6H), 1.29 (t, 3H).

10 **Ejemplo 27: 4-(4-terbutil-fenil)-1-isopropil-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:**

15



20 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.71 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 4H), 5.21 (hept, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.69 (d, 6H), 1.38 (s, 9H).

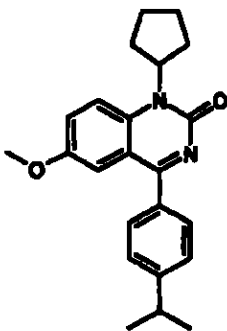
MS: 351 ($\text{M}+1$)⁺.

Ejemplo 28: 1-ciclopentil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

25

48
42

5



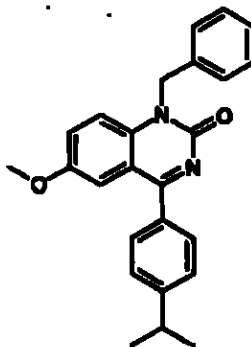
10

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): 7.78 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 5.32 (quint, 1H), 3.77 (d, 3H), 3.04 (hept, 1H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.19-2.00 (m, 4H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.33 (d, 6H).

MS: 363 (M+1)⁺.

Ejemplo 29: 1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

15



20

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.73 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.33-7.24 (m, 7H), 5.56 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 385 (M+1)⁺.

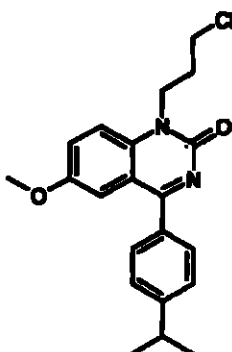
25

Ejemplo 30: 1-(3-cloro-propil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-

86
83

metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

5



10

Este compuesto se prepara de una manera análoga a la 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona, empezando a partir de 4-metoxi-anilina y 1-bromo-3-cloropropano.

15

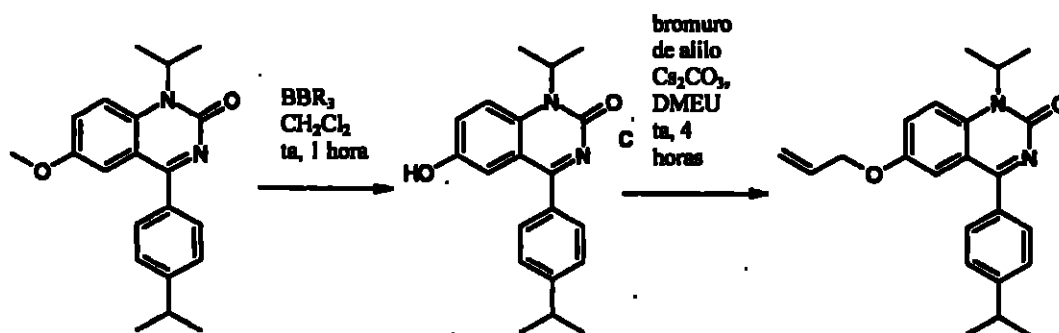
^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): 7.74 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 3.06 (hept, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.34 (d, 6H).

MS: 377 ($\text{M}+1$) $^+$.

Síntesis de 6-hidroxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona y 6-aliloxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

20

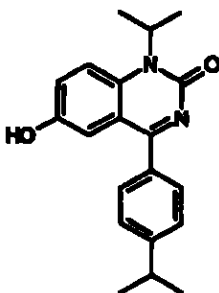
25



87
84

Ejemplo 31: Síntesis de 6-hidroxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

5



A 4.63 gramos (13.8 milimoles) de 1-isopropil-
10 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona, se le
agregan primero 10 mililitros de diclorometano, seguidos por
27.6 mililitros (27.6 milimoles) de una solución 1M de BBr₃
en diclorometano. Después de agitar durante la noche a
temperatura ambiente, se agregan 14 mililitros adicionales
15 (14 milimoles) de solución de BBr₃. Una hora después, la
mezcla de reacción se vierte sobre agua, y se extrae con
diclorometano. La fase orgánica se evapora, y el residuo se
recristaliza a partir de dietiléter.

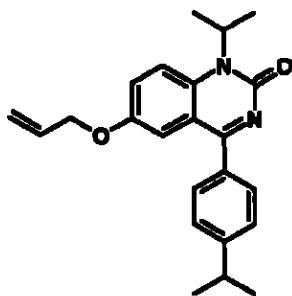
¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): 8.00 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.74 (dd,
20 1H), 7.65 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 5.34 (m, 1H), 3.12 (hept,
1H), 1.72 (d, 6H), 1.36 (d, 6H).

MS: 323 (M+1)⁺.

Ejemplo 32: Síntesis de 6-aliloxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

25

88
85



5

A una solución de 0.2 gramos (0.62 milimoles) de 6-hidroxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona en 1 mililitro de DMEU, se le agregan 0.303 gramos (0.93 milimoles) de carbonato de cesio, y se 78.8 microlitros (0.93 milimoles) de bromuro de alilo. Después de agitar durante 3 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con agua/diclorometano. La evaporación de la fase orgánica, seguida por HPLC de preparación, produce la 6-aliloxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona.

15

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 7.68 (dt, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.38-7.32 (m, 4H), 6.00 (ddt, 1H), 5.37 (dq, 1H), 5.31 (dq, 1H), 5.20 (hept, 1H), 4.50 (dt, 1H), 3.00 (hept, 1H), 1.69 (d, 6H), 1.31 (d, 6H).

20

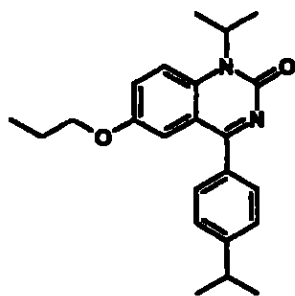
MS: 363 ($\text{M}+1$) $^+$.

Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía al ejemplo descrito inmediatamente antes:

Ejemplo 33: 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-propoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

25

87
46



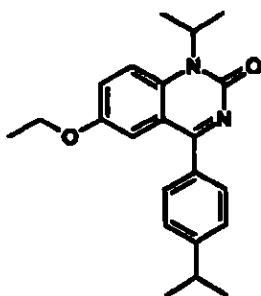
5

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.70 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.21 (hept, 1H), 3.87 (t, 2H), 3.00 (hept, 1H), 1.79 (hex, 2H), 1.71 (d, 6H), 1.31 (d, 6H), 1.02 (t, 3H).

10

MS: 365 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 34: 6-etoxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:



15

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.70 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.21 (hept, 1H), 3.98 (q, 2H), 3.00 (hept, 1H), 1.69 (d, 6H), 1.40 (t, 3H), 1.31 (d, 6H).

20

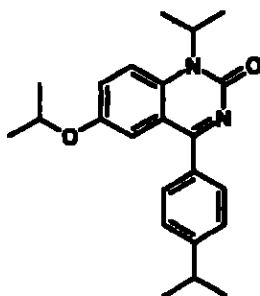
MS: 351 ($\text{M}+1$) $^+$.

25

90
89

Ejemplo 35: 6-isopropoxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

5



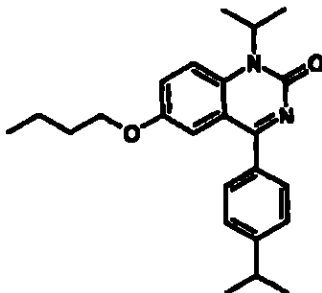
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.69 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 5.21 (hept, 1H), 4.45 (hept, 1H), 3.00 (hept, 1H), 1.69 (d, 6H), 1.31 (d, 6H), 1.31 (d, 6H).

10

MS: 365 (M+1)⁺.

Ejemplo 36: 6-butoxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

15



20

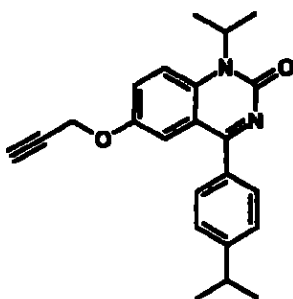
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.70 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 5.21 (hept, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.00 (hept, 1H), 1.75 (quint, 2H), 1.69 (d, 6H), 1.47 (hex, 2H), 1.31 (d, 6H), 0.95 (t, 3H).

25

MS: 379 (M+1)⁺.

91
98

Ejemplo 37: 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1.H.-quinazolin-2-ona:



5

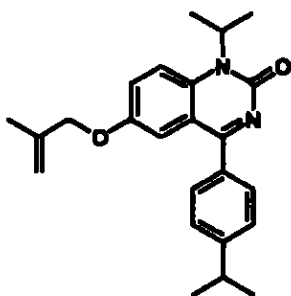
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 5.20 (hept, 1H), 4.66 (d, 2H), 3.00 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.69 (d, 6H), 1.31 (d, 6H).

10

MS: 361 (M+1)⁺.

**Ejemplo 38: 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-(2-metil-
aliloxi)-1.H.-quinazolin-2-ona:**

15



20

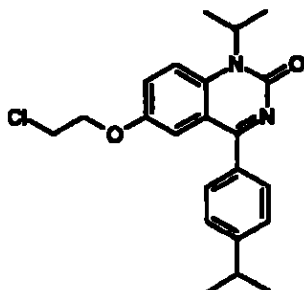
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.68 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.37-7.29 (m, 4H), 5.20 (hept, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.99 (hept, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.69 (d, 6H), 1.30 (d, 6H).

25

MS: 377 (M+1)⁺.

92
89

Ejemplo 39: 6-(2-cloro-etoxi)-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:



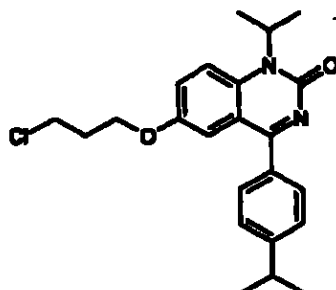
5

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.68 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.40-7.33 (m, 4H), 5.20 (hept, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.01 (hept, 1H), 1.69 (d, 6H), 1.31 (d, 6H).

10

MS: 387 (30), 385 (100) (patrón de isótopo de cloro) $(\text{M}+1)^+$.

Ejemplo 40: 6-(3-cloro-propoxi)-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:



15

20

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.71 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 5.21 (hept, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.22 (quint, 2H), 1.69 (d, 6H), 1.31 (d, 6H).

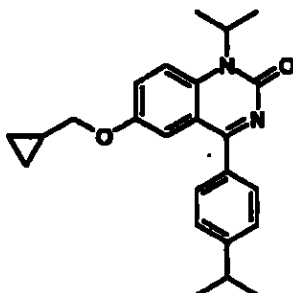
25

MS: 401 (30), 399 (100) (patrón de isótopo de cloro) $(\text{M}+1)^+$.

93
90

Ejemplo 41: 6-ciclopropilmetoxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

5

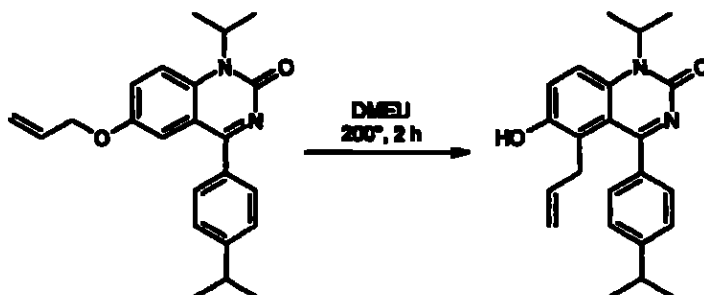


^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.69 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.20 (hept, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.00 (hept, 1H), 1.69 (d, 6H), 1.31 (d, 6H), 1.25 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.36-0.31 (m, 2H).

MS: 377 (M+1)⁺.

Ejemplo 42: Síntesis de 5-alil-6-hidroxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

15



20

Una solución de 40 miligramos (0.11 milimoles) de 6-aliloxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona en 4 mililitros de DMEU, se calienta en un baño de aceite a 200°C durante 2 horas. La HPLC de preparación de la mezcla

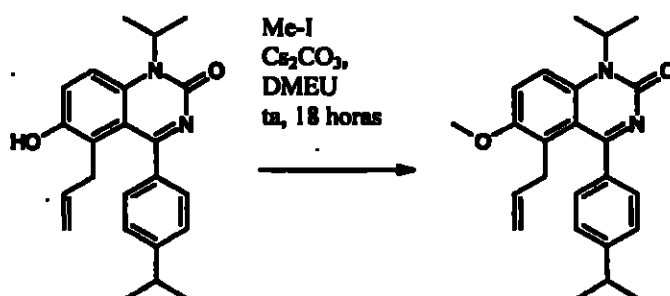
25

de reacción proporciona la 5-alil-6-hidroxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.51 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 5.63 (ddt, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.87 (d, 1H), 3.23 (d, 2H), 2.94 (hept, 1H), 1.69 (d, 6H), 1.26 (d, 6H).

MS: 363 ($\text{M}+1$)⁺.

Ejemplo 43: Síntesis de 5-alil-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:



Una mezcla de 10 miligramos (27.6 micromoles) de 5-alil-6-hidroxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona, 13.5 miligramos (41.4 micromoles) de carbonato de cesio, 0.3 mililitros de DMEU y 2.6 microlitros (41.4 micromoles) de yoduro de metilo, se agita durante la noche. Después de la extracción con agua/diclorometano, el producto crudo se purifica mediante HPLC de preparación.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.49 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 5.51 (ddt, 1H), 4.89 (hept, 1H), 4.74 (d,

95
92

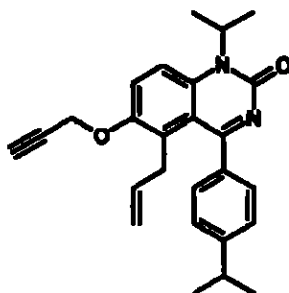
1H), 4.47 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.26 (d, 2H), 2.95 (hept, 1H), 1.68 (d, 6H), 1.26 (d, 6H).

MS: 377 (M+1)⁺.

El compuesto del siguiente ejemplo se prepara por analogía al ejemplo descrito inmediatamente antes:

Ejemplo 44: 5-aliil-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H.-quinazolin-2-ona:

10



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.50 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 5.50 (ddt, 1H), 4.88 (hept, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.74 (d, 2H), 4.49 (d, 1H), 3.29 (d, 2H), 2.95 (hept, 1H), 2.53 (t, 2H), 1.68 (d, 6H), 1.26 (d, 6H).

MS: 401 (M+1)⁺.

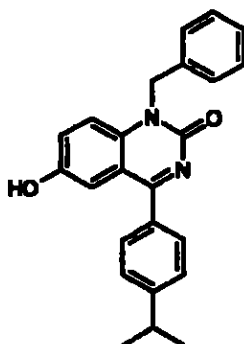
Ejemplo 45: [1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinazolin-6-iloxi]-acetonitrilo:

A. Síntesis de 1-bencil-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-1H-quinazolin-2-ona:

25

96
93

87



5

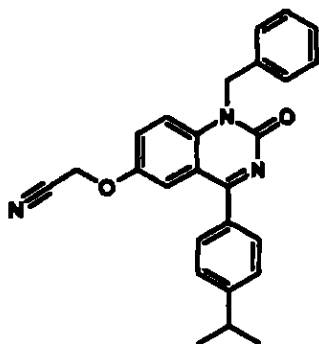
Una solución de 470 miligramos (1.22 milimoles) de
1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1H-quinazolin-2-ona
10 en 5 mililitros de tetrahidrofurano anhidro, se trata a 0°C
por goteo con 2.44 mililitros de una solución 1.0M de
tribromuro de boro (2.44 milimoles; 2 equivalentes) (en
cloruro de metileno). Después de la adición completa, la
mezcla se deja llegar hasta la temperatura ambiente, y se
15 agita durante 4 horas. La solución amarilla-roja se vierte en
agua, y se extrae con CH₂Cl₂. La concentración al vacío
proporcionó un sólido amarillo. Rendimiento: 360 miligramos
(80 por ciento). P.f. >270°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.64 (d, 2H), 7.17-7.37 (m, 12H),
20 5.53 (amplio, 1H), 2.94 (hept, 1H), 1.26 (d, 6H).

MS: 371 (M+1)⁺.

B. Síntesis de [1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-
dihidro-quinazolin-6-iloxi]-acetonitrilo:

25



5

Una mezcla de 100 miligramos (0.27 milimoles) del fenol obtenido en el paso anterior, 22 microlitros (0.35 milimoles; 1.3 equivalentes) de cloroacetonitrilo, y 44.8 miligramos (0.32 milimoles; 1.2 equivalentes) de carbonato de potasio, se agitó a 60°C durante 6 horas. Debido a que la cromatografía de capa delgada mostró una reacción incompleta, se agregaron otros 1.5 equivalentes de cloroacetonitrilo, y la agitación se continúa durante 4 horas. La suspensión oscura se extrae con acetato de etilo/agua. La purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo) da como resultado 66 miligramos (60 por ciento) del compuesto del título. P.f. 139-141°C.

15

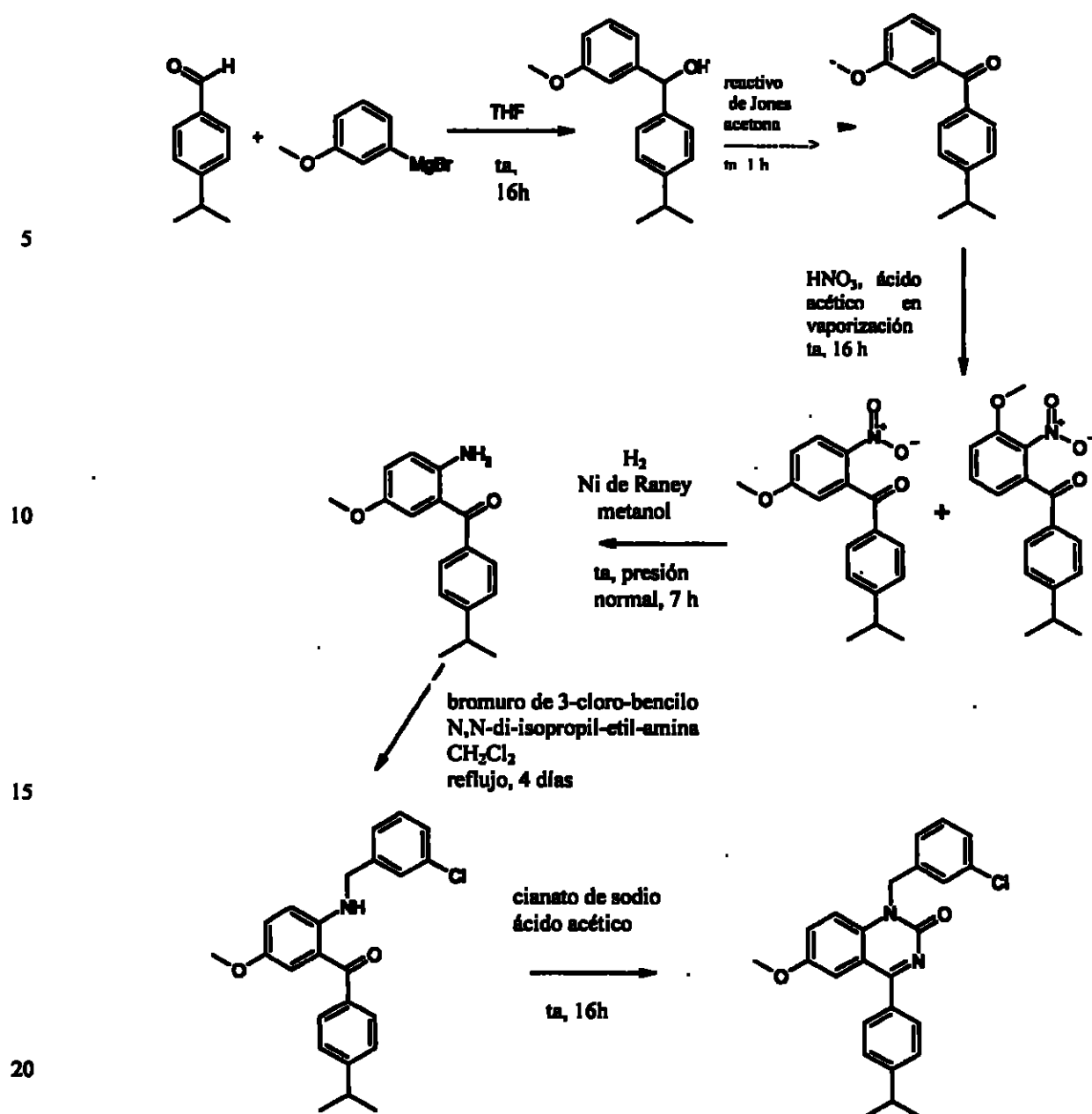
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.77 (d, 2H), 7.50 (s amplio, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.27-7.39 (m, 7H), 5.57 (s amplio, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.03 (hept, 1H), 1.34 (d, 6H).

20

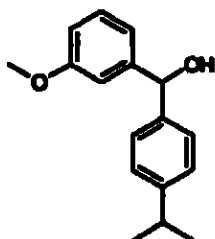
MS: 410 (M+1)⁺.

25

Ejemplo 46: Síntesis de 1-(3-cloro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:



A. Síntesis de (4-isopropil-fenil)-(3-metoxi-fenil)-
25 metanol:

99
96

5

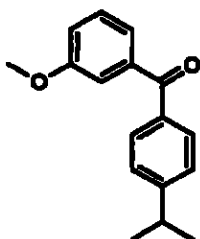
A 3.4 gramos (139 milimoles) de magnesio cubierto con tetrahidrofurano, se les agrega una primera porción pequeña de una solución de 26 gramos (139 milimoles) de 3-bromo-anisol en 150 mililitros de tetrahidrofurano. La
10 reacción de Grignard se inicia mediante calentamiento ligero, y se agrega por goteo el resto del 3-bromo-anisol. Después de que se detiene la reacción, se agrega lentamente una solución de 20.9 mililitros (139 milimoles) de aldehído cúmico en 100 mililitros de tetrahidrofurano a 20°C-30°C. Después de agitar
15 durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrae con dietiléter. Después de la evaporación del solvente, se obtiene el (4-isopropil-fenil)-(3-metoxi-fenil)-metanol crudo, el cual se oxida directamente en el
20 siguiente paso.

MS: 239 (M-OH)⁺.

B. Síntesis de (4-isopropil-fenil)-(3-metoxi-fenil)-metanona:

25

100
97



5

A una solución de 34.5 gramos (134 milimoles) de (4-isopropil-fenil)-(3-metoxi-fenil)-metanol en 200 mililitros de acetona, se le agregan lentamente 50 mililitros de reactivo de Jones (tomados de una solución de suministro acuosa de 100 mililitros conteniendo 26.7 gramos de CrO_3 y 23 mililitros de H_2SO_4). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se agregan 80 mililitros de isopropanol y 50 mililitros de bisulfito de sodio (40 por ciento en agua).

15

La mezcla de reacción se vierte sobre una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrae con diclorometano. Después de la evaporación del solvente, seguida por cromatografía por evaporación utilizando un gradiente desde hexanos hasta hexanos/acetato de etilo (9:1), se obtiene la (4-isopropil-fenil)-(3-metoxi-fenil)-metanona.

20

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.77 (d, 2H), 7.40-7.32 (m, 5H), 7.13 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.99 (hept, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS: 255 ($\text{M}+1$) $^+$.

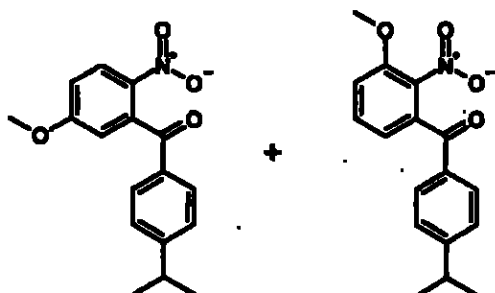
C. Síntesis de (4-isopropil-fenil)-(5-metoxi-2-nitro-fenil)-metanona y (4-isopropil-fenil)-(3-metoxi-2-nitro-

25

101
98

fenil)-metanona:

5



10 A una solución de 21.6 gramos (84.9 milimoles) de (4-isopropil-fenil)-(3-metoxi-fenil)-metanona, se le agregan lentamente, a 5°C-10°C, 60 mililitros de ácido nítrico (100 por ciento). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se neutraliza con hidróxido de sodio acuoso (20 por ciento), y se extrae con diclorometano. Los diferentes isómeros se separan por medio de cromatografía en columna
15 utilizando un gradiente desde hexanos hasta hexanos/acetato de etilo (8:1).

(4-isopropil-fenil)-(5-metoxi-2-nitro-fenil)-metanona:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.25 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.07 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.96 (hept, 1H), 1.26 (d, 6H).
20

MS: 330 (35) (M+1)⁺, 270 (100).

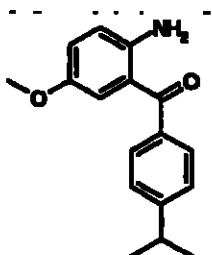
(4-isopropil-fenil)-(3-metoxi-2-nitro-fenil)-metanona (RE 1445, desconocido):

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.75 (d, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.97 (hept, 1H), 1.26 (d, 6H).
25

1H), 1.27 (d, 6H).

MS: 300 (7) (M+1)⁺, 270 (100).

D. Síntesis de (2-amino-5-metoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona:



10 Una solución de 5.6 gramos (18.7 milimoles) de (4-isopropil-fenil)-(5-metoxi-2-nitro-fenil)-metanona en 100 mililitros de metanol, se hidrogena en la presencia de 2 gramos de níquel de Raney a 5 bar durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se evapora. El residuo

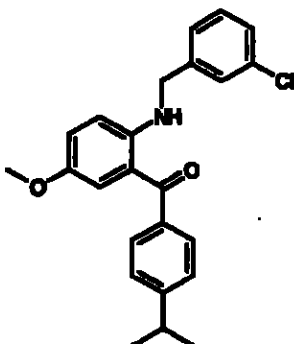
15 se disuelve en éter, y el producto se precipita mediante la adición de ácido clorhídrico gaseoso como su clorhidrato.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.03 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.96 (hept, 1H), 1.27 (d, 6H).

20 MS: 270 (M+1)⁺.

E. Síntesis de [2-(3-cloro-bencilamino)-5-metoxi-fenil]-(4-isopropil-fenil)-metanona:

25

103
100

5

A una solución de 100 miligramos (0.327 milimoles) de (2-amino-5-metoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona en 1 mililitro de diclorometano, se le agregan 140 microlitros (0.818 milimoles) de N,N-di-isopropil-etilamina y 48.7 microlitros (0.360 milimoles) de bromuro de 3-cloro-bencilo. La mezcla de reacción se calienta bajo reflujo durante 4 días, y se extrae con agua/diclorometano. El residuo orgánico se pasa por cromatografía. Para la purificación adicional, el clorhidrato correspondiente se precipita a partir de una solución etérica mediante la adición de ácido clorhídrico gaseoso.

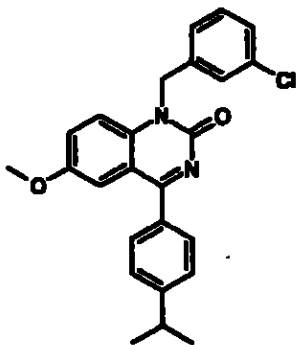
^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): 7.67 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.47-7.19 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 7.07 (t, amplio, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.03 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

20

MS: 396 (30), 394 (100) (patrón de isótopo de cloro) $(\text{M}+1)^+$.

F. Síntesis de 1-(3-cloro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

25



5

Una solución de 40 miligramos (102 micromoles) de [2-(3-cloro-bencilamino)-5-metoxi-fenil]-(4-isopropil-fenil)-metanona como su base libre, en 0.8 mililitros de ácido acético, se trata con 6.6 miligramos (102 micromoles) de cianato de sodio, y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basifica con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1M), se extrae con acetato de etilo, y se purifica mediante HPLC de preparación.

15

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.41-7.37 (m, 3H), 7.29-7.16 (m, 6H), 5.52 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 421 (30), 419 (100) (patrón de isótopo de cloro) $(\text{M}+1)^+$.

20

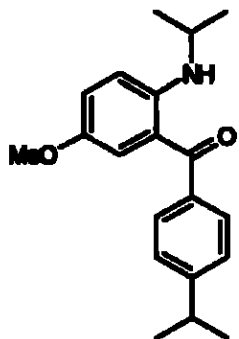
La siguiente metanona se prepara de una manera análoga a los pasos A a E del ejemplo descrito inmediatamente antes:

(2-isopropilamino-5-metoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona:

25

105
102

5



10

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.06 (d, NH), 7.58 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.03-7.10 (m, 2H), 4.76 (d, 1H), 5.75 (hept, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (hept, 1H), 1.29 (d, 6H), 1.28 (d, 6H).

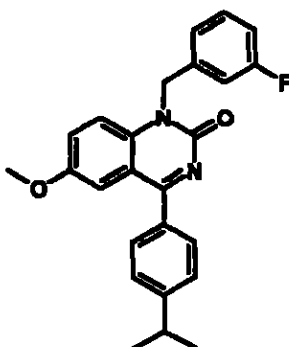
MS: 312 ($\text{M}+1$) $^+$.

Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía al Ejemplo 46:

15

Ejemplo 47: 1-(3-fluorobencil)-4-(4-isopropilfenil)-6-metoxi-1H-quinazolin-2-ona:

20



25

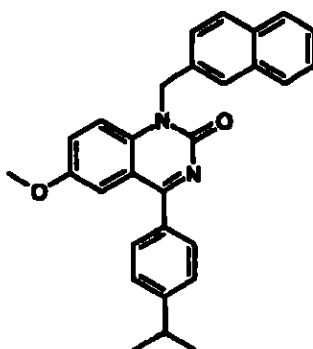
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.31

106
103

(d, 6H).

MS: 403 (M+1)⁺.

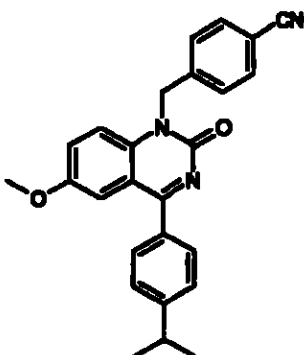
Ejemplo 48: 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-naftalen-2-ilmetil-1.H.-quinazolin-2-ona:



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.83-7.72 (m, 6H), 7.49-7.36 (m, 6H), 7.31-7.18 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 435 (M+1)⁺.

Ejemplo 49: 4-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzonitrilo:

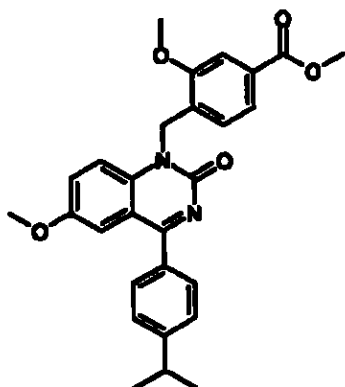


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.42-7.39

(m, 5H), 7.27 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 410 (M+1)⁺.

Ejemplo 50: Metiléster del ácido 4-[4-(4-isopropil-fenil)-
5 6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-3-metoxi-benzoico:



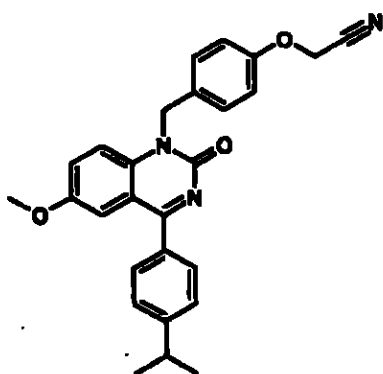
10

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.75 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

15

MS: 473 (M+1)⁺.

Ejemplo 51: {4-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-
20 quinazolin-1-ilmetil]fenoxi}-acetonitrilo:



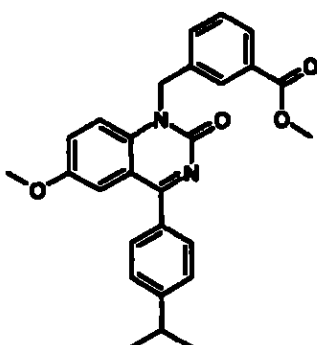
25

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.73 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.94 (d, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

5 MS: 440 (M+1)⁺.

Ejemplo 52: Metiléster del ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico:

10

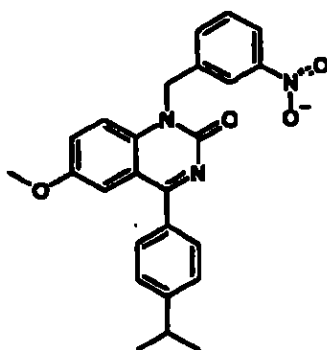


15 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 443 (M+1)⁺.

20 **Ejemplo 53:** 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-(3-nitro-bencil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

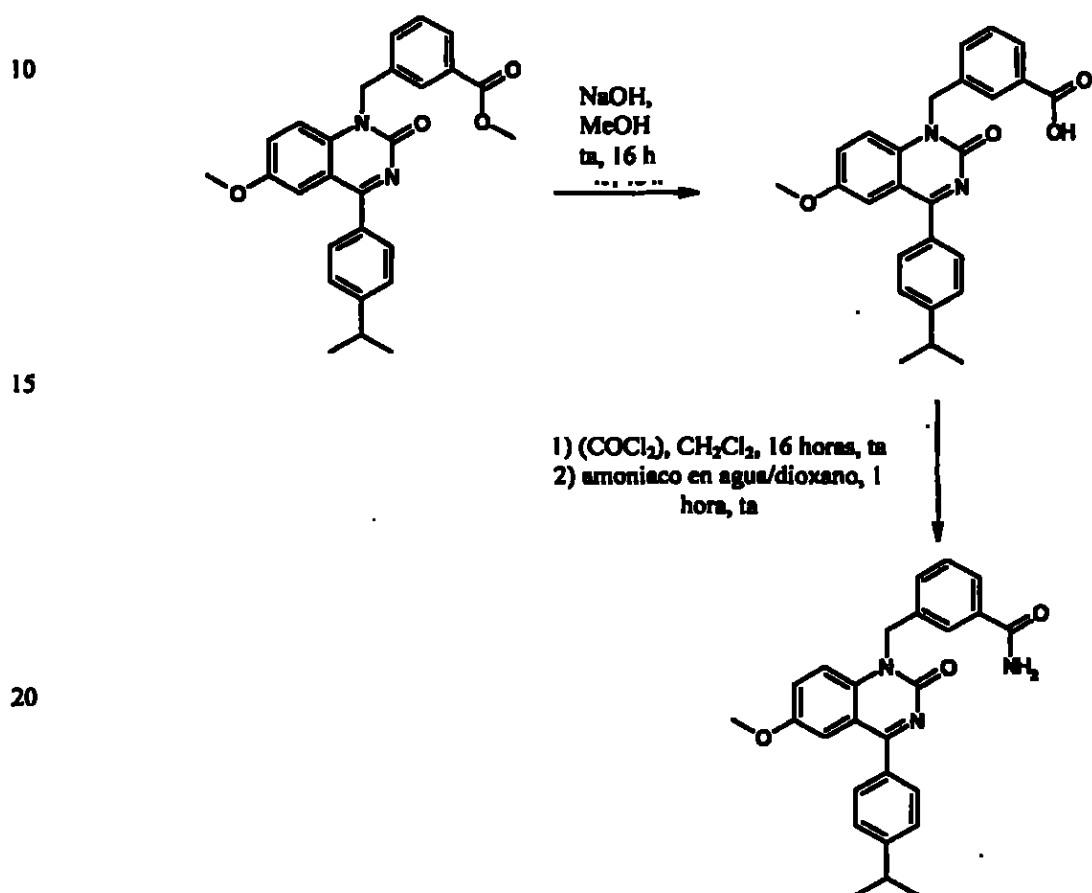
25



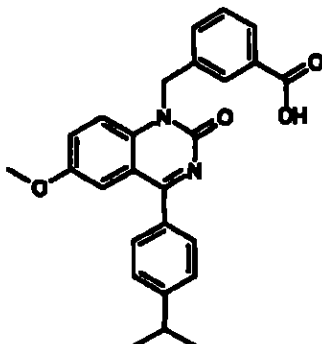
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

5 MS: 430 (M+1)⁺.

Síntesis de ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico y 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzamida:



Ejemplo 54: Acido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico



10 Una solución de 0.67 gramos (1.51 milimoles) de metiléster del ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico en 4 mililitros de metanol, se trata con 2.27 mililitros (2.27 milimoles) de una solución acuosa de hidróxido de sodio (1M). Después de agitar

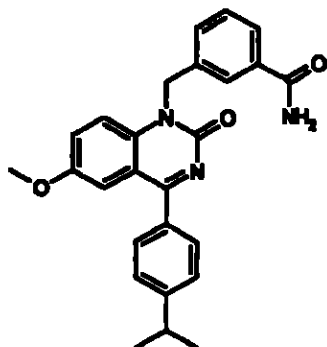
15 durante la noche, la mezcla de reacción se acidifica y se extrae con agua/diclorometano. La evaporación de la fase orgánica proporciona el ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 429 (M+1)⁺.

Ejemplo 55: Síntesis de 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzamida:

25



5

Una solución de 0.60 gramos (1.40 milimoles) de ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico en 5 mililitros de diclorometano, se trata con 144 microlitros (1.68 milimoles) de cloruro de oxalilo. Después de agitar durante la noche, se evapora el solvente y el exceso de reactivo, y se utiliza el cloruro de ácido crudo para la siguiente reacción de acilación sin purificación.

Una solución de 30 miligramos (0.067 milimoles) de cloruro de ácido en 0.3 mililitros de dioxano, se trata con 0.3 mililitros de amoniaco acuoso (25 por ciento). Después de agitar durante 1 hora, a mezcla de reacción se extrae con agua/diclorometano. La evaporación de la fase orgánica produce la 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzamida.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.54 (amplio, 1H), 5.80 (amplio, 1H), 5.54 (s,

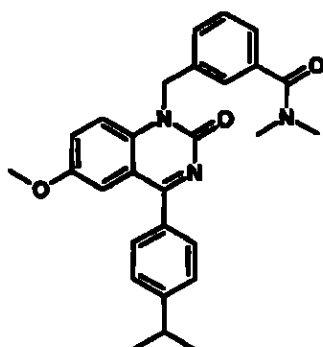
25

2H), 3.74 (s, 3H), 3.00 (hept, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS: 428 (M+1)⁺.

Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía al ejemplo descrito inmediatamente antes:

Ejemplo 56: 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-N,N-dimetil-benzamida:



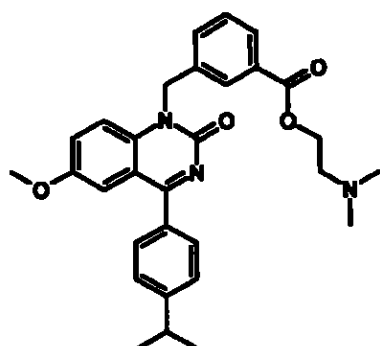
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.36-7.27 (m, 5H), 7.24 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.31 (d, 6H).

MS: 456 (M+1)⁺.

Ejemplo 57: 2-dimetilamino-etiléster del ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico:

113
110

5



10

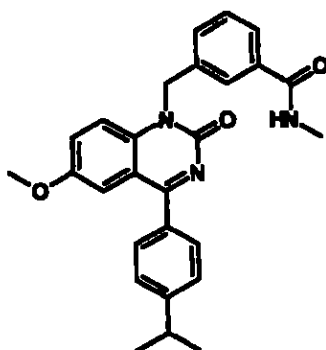
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.58 (d, amplio, 2H), 4.42 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 2.72 (t, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.31 (d, 6H).

MS: 500 (M+1) $^+$.

15

Ejemplo 58: 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H-quinazolin-1-ilmetil]-N-metil-benzamida:

20



25

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.32 (amplio, 1H), 5.55 (amplio, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 2.96 (d,

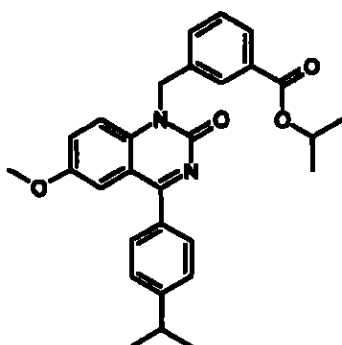
114
III

3H), 1.31 (d, 6H).

MS: 442 (M+1)⁺.

Ejemplo 59: Isopropiléster del ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico:

5



10

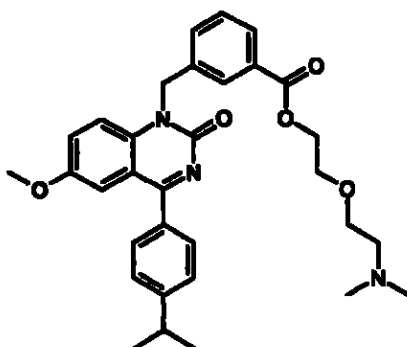
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.47-7.35 (m, 5H), 7.28-7.19 (m, 2H), 5.59 (amplio, 2H), 5.24 (hept, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.36 (d, 6H), 1.32 (d, 6H).

15

MS: 470 (M+1)⁺.

Ejemplo 60: 2-(2-dimetilamino-etoxi)-etiléster del ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico:

20

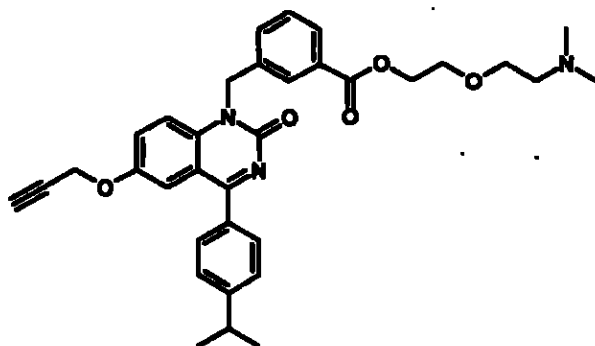


25

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (t, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.52 (t, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.32 (d, 6H).

MS: 544 (M+1)⁺.

Ejemplo 61: 2-(2-dimetilamino-etoxi)-etiléster del ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico (sal de ácido trifluoroacético):

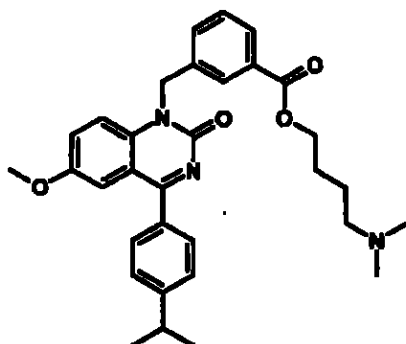


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 5.61 (s, 2H), 4.68 (d, 2H), 4.44 (dd, 2H), 3.92 (dd, 2H), 3.79 (dd, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 1.33 (d, 6H).

MS: 568 (M+1)⁺.

Ejemplo 62: 4-dimetilamino-butiléster del ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2H-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico:

5

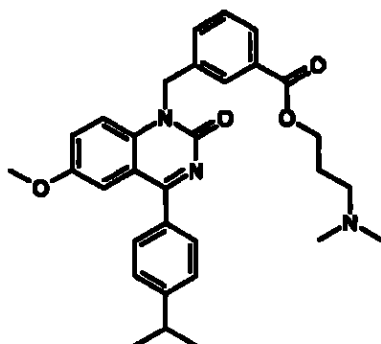


^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.83 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.84 (t, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.80 (quint, 2H), 1.62 (quint, 2H), 1.32 (d, 6H).

MS: 528 (M+1)⁺.

Ejemplo 63: 3-dimetilamino-propiléster del ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico:

20



^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.02 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.27-7.18

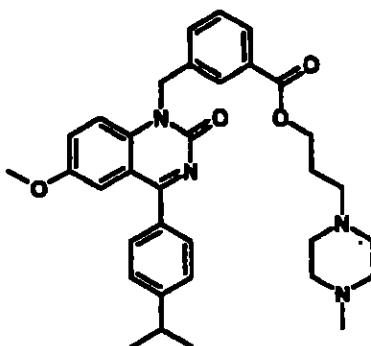
25

(m, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.42 (t, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.94 (quint, 2H), 1.32 (d, 6H).

MS: 514 (M+1)⁺.

5 **Ejemplo 64:** 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propiléster del ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico:

10

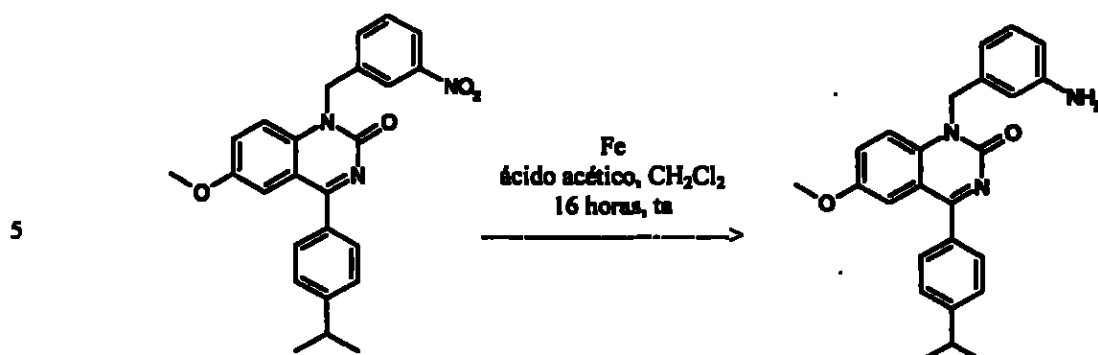


15 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.52-2.47 (m, 10H), 2.31 (s, 3H), 1.95 (quint, 2H), 1.32 (d, 6H).

20 MS: 569 (M+1)⁺.

Ejemplo 65: 1-(3-amino-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

25

118
115

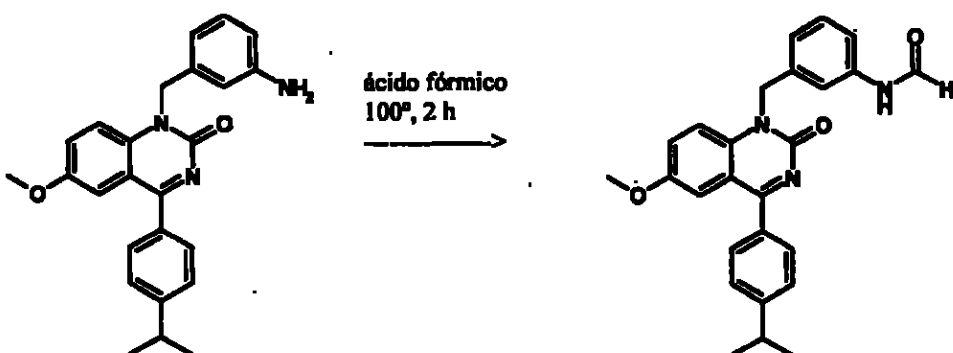
10 A una soluci\u00f3n de 260 miligramos (0.610 milimoles)
 de 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-(3-nitrobencil)-1.H.-
 quinazolin-2-ona en 2.5 mililitros de diclorometano, se le
 agregan 2.5 mililitros de \u00e1cido ac\u00e9tico y 136 miligramos
 (2.44 milimoles) de polvo de hierro. Despu\u00e9s de agitar
 durante la noche, la mezcla de reacci\u00f3n se basifica con
 15 hidr\u00f3xido de sodio, y se extrae con agua/diclorometano. Las
 capas org\u00e1nicas se evaporan para dar la 1-(3-amino-bencil)-4-
 (4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.71 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.33 (d,
 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.91-6.74 (m, 3H), 5.45
 20 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.00 (hept, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS: 400 (M+1)⁺.

**Ejemplo 66: 1-(3-formilamino-bencil)-4-(4-isopropil-
 fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:**

5



Una solución de 20 miligramos (50 micromoles) de 1-(3-amino-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona en 1 mililitro de ácido fórmico, se calienta a 100°C durante 2 horas. Después de la evaporación del ácido fórmico, el residuo se lava con éter para dar la 1-(3-formilamino-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Mezcla de dos rotámeros: 8.62 (d, 0.4H), 8.32 (s, 0.6H), 7.74-7.62 (m, 3H), 7.55-7.22 (m, 6.5H), 7.18-7.13 (m, 0.5H), 7.07 (d, 0.5H), 7.00-6.98 (m, 0.5H), 5.33-5.49 (m, 2H), 3.76 (s, 1.2H), 3.75 (s, 1.8H), 3.07-2.94 (m, 1H), 1.32 (d, 2.4H), 1.32 (d, 3.6H).

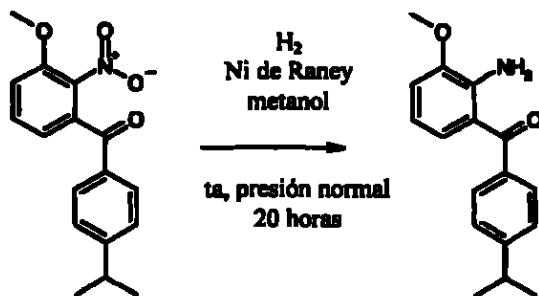
MS: 428 (M+1)⁺.

Ejemplo 67: Síntesis de (2-amino-3-metoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona:

25

120
117

5



10

15

Una solución de 6.8 gramos (22 milimoles) de (4-isopropil-fenil)-(3-metoxi-2-nitro-fenil)-metanona en 90 mililitros de metanol y 40 mililitros de tetrahidrofurano, se hidrogena a presión normal y a temperatura ambiente durante 20 horas en la presencia de 2 gramos de níquel de Raney. Después de la filtración y de la evaporación del solvente, el residuo se recupera en éter, y se precipita la (4-isopropil-fenil)-(3-metoxi-2-nitro-fenil)-metanona mediante la adición de ácido clorhídrico etérico saturado como su clorhidrato.

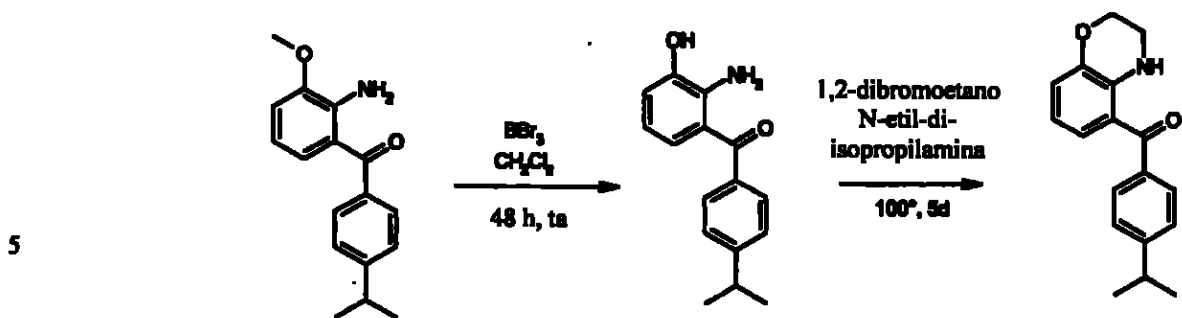
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.72 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.24-7.13 (m, 3H), 6.91 (amplio, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.97 (hept, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS: 270 (M+1)⁺.

20

Ejemplo 68: Síntesis de (2-amino-3-hidroxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona y (3,4-dihidro-2.H.-benzo[1,4]oxazin-5-il)-(4-isopropil-fenil)-metanona:

25



A. (2-amino-3-hidroxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona:



15 A una solución de 0.5 gramos (1.64 milimoles) de (2-amino-3-metoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona en 5 mililitros de diclorometano, se le agregan, bajo una atmósfera inerte, 3.3 mililitros (3.3 milimoles) de una solución 1M de BBr_3 en diclorometano. Después de agitar

20 durante 48 horas, la mezcla de reacción se vierte sobre una solución acuosa de tiosulfato 1M, y se extrae con diclorometano, para dar la (2-amino-3-hidroxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.61 (s, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.48 (t, 1H), 5.0 (amplio, 3H), 2.98

25

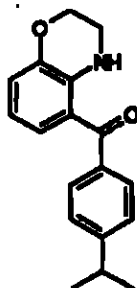
122
119

(hept, 1H), 1.29 (d, 6H).

MS: 256 (M+1)⁺.

B. (3,4-dihidro-2.H.-benzo[1,4]oxazin-5il)-(4-isopropil-fenil)-metanona:

5



10

Una solución de 0.5 gramos (1.96 milimoles) de (2-amino-3-hidroxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona, 0.85 mililitros (9.8 milimoles) de dibromoetano, y 0.67 mililitros (3.9 milimoles) de N-etil-di-isopropilamina en 3 mililitros de dioxano, se calienta a 100°C durante 5 días. Después de la extracción con agua/diclorometano, el producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación utilizando un gradiente desde hexanos hasta hexanos/acetato de etilo, 7:1, para dar la (3,4-dihidro-2.H.-benzo[1,4]oxazin-5-il)-(4-isopropil-fenil)-metanona.

15

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.56 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.45 (t, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 2.97 (hept, 1H), 1.28 (d, 6H).

20

MS: 282 (M+1)⁺.

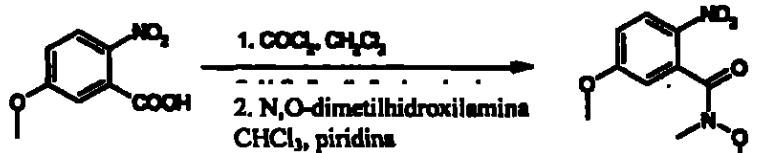
25

Síntesis de (2-amino-5-metoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona y (4-isopropil-fenil)-(5-metoxi-2-[(piridin-2-

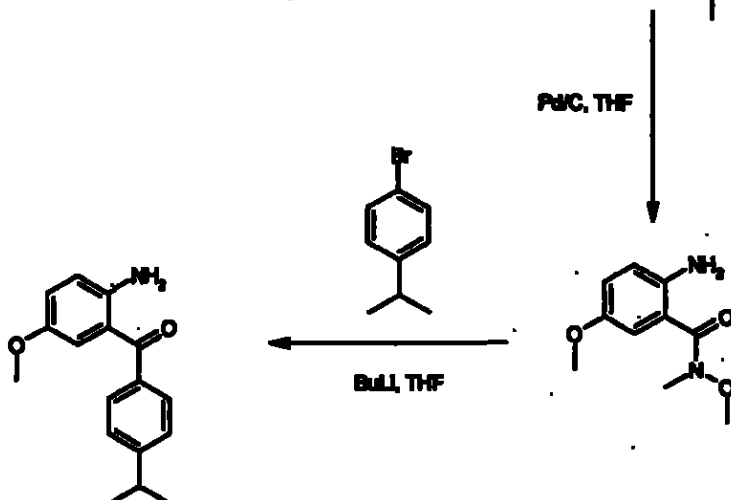
125
120

ilmetil)-amino]-fenil)-metanona:

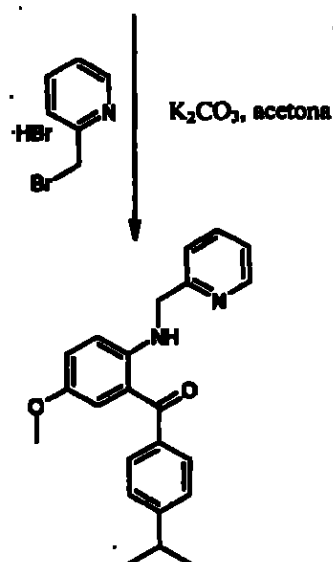
5



10



15



20

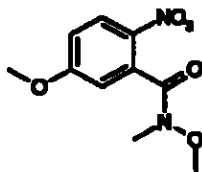
25

124
121

Ejemplo 69: (2-amino-5-metoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona

A. Síntesis de 5-N-dimetoxi-N-metil-2-nitro-benzamida:

5



Se disuelven 2.4 gramos (12.2 milimoles) de ácido
10 5-metoxi-2-nitro-benzoico en 50 mililitros de cloruro de metileno. Se agrega cloruro de oxalilo (1.2 mililitros, 13.4 milimoles), y la solución se enfría a 0°C. Después de la adición de 2 gotas de dimetilformamida, la solución se agita durante la noche, y se evapora. El material crudo se disuelve
15 en 50 mililitros de cloroformo, se agregan N,O-dimetilhidroxilamina (1.28 gramos, 13.4 milimoles) y piridina (2.2 mililitros, 26.8 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas.

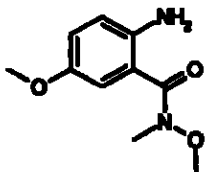
La mezcla de reacción se extrae con éter/salmuera,
20 la capa orgánica se seca y se evapora. La cristalización a partir de acetato de etilo/hexanos produce 2.1 gramos (69 por ciento) del producto como un sólido amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.17 (d, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.38 (d, 3H).

25 MS: 241 (M+1)⁺.

+25
122

B. Síntesis de 2-amino-5-N-dimetoxi-N-metil-benzamida:

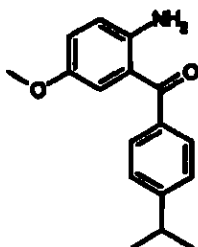


5

La hidrogenación de una solución de 1.65 gramos (6.87 milimoles) del material preparado en A sobre Pd/C, produce, después de la filtración, el 83 por ciento del producto deseado como un aceite amarillo.

10 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 6.80-6.61 (m, 3H), 4.8 (amplio, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).

C. Síntesis de (2-amino-5-metoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona:



15

Se disuelven 610 miligramos (2.9 milimoles) del material preparado en B y 578 miligramos (2.9 milimoles) de bromuro de 4-isopropilfenilo en 11 mililitros de tetrahidrofurano. La solución se enfría a -78°C , y se agrega por goteo BuLi (3.6 mililitros, 1.6 M en hexanos). Después de 30 minutos, la solución se diluye con HCl 1N, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se evapora.

20

25

+26
123

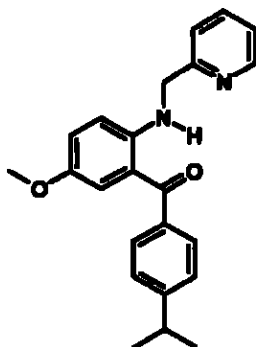
Después de la cromatografía (hexano/acetato de etilo), se obtiene el producto (570 miligramos, rendimiento del 73 por ciento) como un aceite amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 7.53 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.05
5 (dd, 1H), 6.84-6.75 (m, 2H), 6.58 (amplio, 2H), 3.56 (s, 3H),
2.96 (hept, 1H), 1.23 (d, 2H).

MS: 270 (M+1)⁺.

Ejemplo 70: (4-isopropil-fenil)-(5-metoxi-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-fenil)-metanona:

10



15

Se agregan 410 miligramos (2.97 milimoles) de carbonato de potasio y 150 miligramos (0.59 milimoles) de bromhidrato de 2-bromoetilpiridina a una solución de 160
20 miligramos (0.59 milimoles) de (2-amino-5-metoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona en 3 mililitros de acetona. La mezcla de reacción se agita durante 2 días a 90°C, se diluye con acetato de etilo, y se extrae con salmuera. La capa orgánica se seca y se evapora. Después de la cromatografía
25 (hexano/acetato de etilo), el producto se obtiene como un

127
124

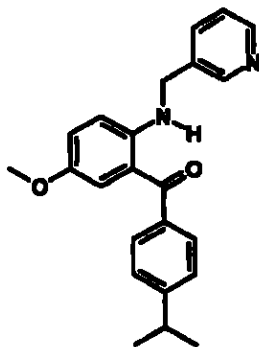
aceite amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 8.53 (d, 1H), 8.49 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.57 (s, 3H),
5 2.96 (hept, 1H), 1.23 (d, 6H).

MS: 361 (M+1) $^+$.

El compuesto del siguiente ejemplo se prepara por analogía al ejemplo descrito inmediatamente antes:

Ejemplo 71: (4-isopropil-fenil)-{5-metoxi-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-metanona:
10



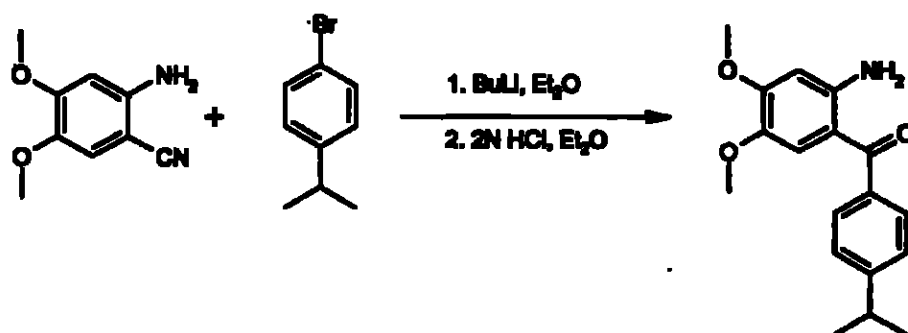
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.63 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.42 (t, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.11 (d, 1H),
20 7.00 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (hept, 1H), 1.29 (d, 6H).

MS: 361 (M+1) $^+$.

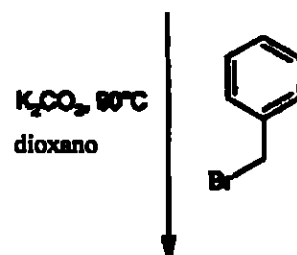
Ejemplo 72: 1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:
25

125

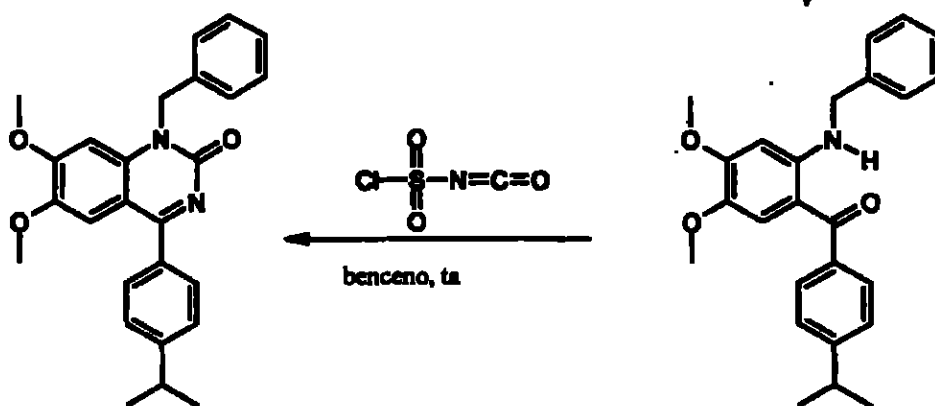
5



10



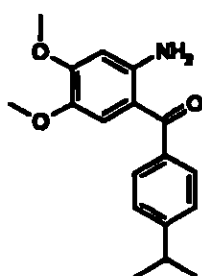
15



20

A. Síntesis de (2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona:

25



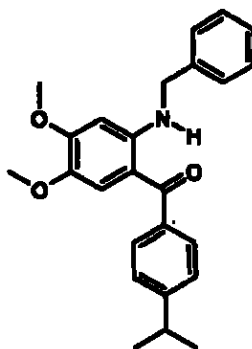
+28
126

Se agregan por goteo 18.8 mililitros (30 milimoles) de BuLi (1.6 M en hexano) a una solución enfriada (-5°C) de 6 gramos (30 milimoles) de 4-isopropil-1-bromobenceno en 25 mililitros de éter. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a -5°C, y una hora adicional a temperatura ambiente. Después de ese tiempo, la solución se enfría a -5°C, y se agrega por goteo una solución de 1.8 gramos (10 milimoles) de 2-amino-4,5-dimetoxibenzonitrilo en 20 mililitros de éter/tetrahidrofurano (1:1). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se vierte lentamente en agua, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se evapora. El material crudo se disuelve en 200 mililitros de éter, y se agita con 100 mililitros de HCl 2N durante 1 hora. Después de la cromatografía (DCM/MeOH 15:1), se obtiene el producto como un aceite amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 7.47 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.11 (amplio, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.95 (hept, 1H), 1.23 (d, 2H).

MS: 300 (M+1) $^+$.

B. Síntesis de (2-bencilamino-4,5-dimetoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona:



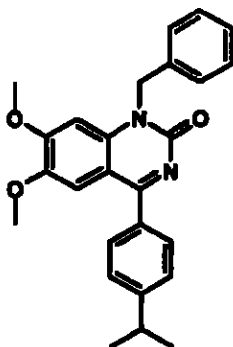
120
127

Se agregan 228 miligramos (1.65 milimoles) de carbonato de potasio y 43 microlitros (0.36 milimoles) de bromuro de bencilo a una solución de 100 miligramos (0.33 milimoles) de (2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona en 3 mililitros de dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 3 días a 90°C, se diluye con acetato de etilo, y se extrae con salmuera. La capa orgánica se seca y se evapora. Después de la cromatografía (hexano/acetato de etilo), se obtiene el producto como un aceite amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 9.38 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.42-7.20 (m, 7H), 7.15 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.97 (hept, 1H), 1.27 (d, 6H).

MS: 390 ($\text{M}+1$) $^+$.

C. Síntesis de 1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1H.-quinazolin-2-ona:



A una solución enfriada de 100 miligramos (0.26 milimoles) de (2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-(4-isopropil-

+31
128

fenil)-metanona en 3 mililitros de benceno, se le agregan 22 microlitros (0.26 milimoles) de isocianato de clorosulfonilo. Después de 2 horas, se destila el benceno, y el residuo se disuelve en 4 mililitros de tetrahidrofurano/agua (1:1).

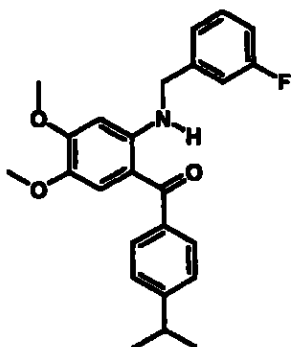
5 Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, y se extrae con salmuera. La capa orgánica se seca, se evapora, y el aceite residual se cristaliza a partir de éter.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.72 (d, 2H), 7.40-7.20 (m, 7H), 7.05 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 415 (M+1)⁺.

Los compuestos de metanona correspondientes enlistados en seguida, se preparan de una manera análoga a la descrita anteriormente:

[2-(3-fluoro-bencilamino)-4,5-dimetoxi-fenil]-(4-isopropil-fenil)-metanona:



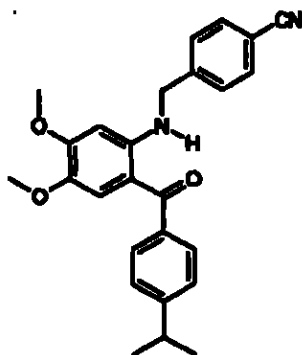
25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 9.18 (t, 1H), 7.50-6.98 (m, 8H),

122
129

6.90 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.94 (hept, 1H), 1.21 (d, 6H).

MS: 408 (M+1)⁺.

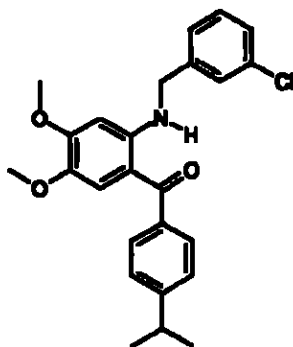
4-[[2-(4-isopropil-benzoil)-4,5-dimetoxi-fenilamino]-metil]-benzonitrilo:



¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 9.41 (t, 1H), 7.66-7.28 (m, 8H), 7.11 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.58 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.99 (hept, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS: 415 (M+1)⁺.

[2-(3-cloro-bencilamino)-4,5-dimetoxi-fenil]-(4-isopropil-fenil)-metanona:

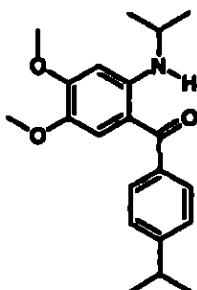


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.36 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.40-7.22

(m, 6H), 7.10 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 424 (M+1)⁺.

(2-isopropilamino-4,5-dimetoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-
metanona:

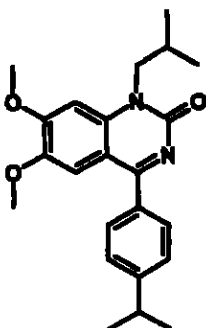


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.96 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (hept, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (hept, 1H), 1.22-1.34 (m, 12H).

MS: 342 (M+1)⁺.

Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía al Ejemplo 72.

Ejemplo 73: 1-isobutil-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

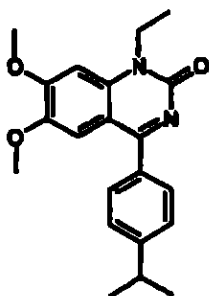


134
131

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.70 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.21 (d, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 2.35 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H), 1.08 (d, 6H).
MS: 381 (M+1)⁺.

5 **Ejemplo 74:** 1-etil-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1H-quinazolin-2-ona:

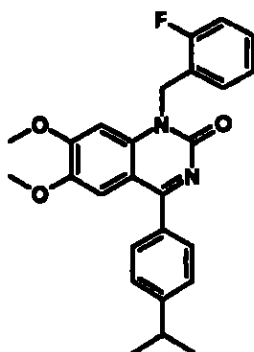
10



^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.68 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.36 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.82 (s, 3H),
15 2.98 (hept, 1H), 1.41 (t, 3H), 1.32 (d, 6H).
MS: 353 (M+1)⁺.

Ejemplo 75: 1-(2-fluorobencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1H-quinazolin-2-ona:

20



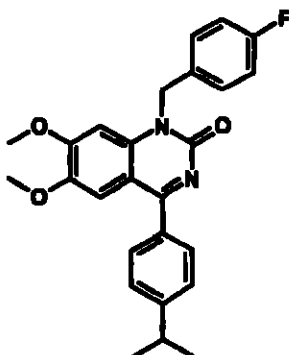
25

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.71 (s, 2H), 7.47 (td, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

5 MS: 433 (M+1)⁺.

Ejemplo 76: 1-(4-fluoro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1H-quinazolin-2-ona:

10

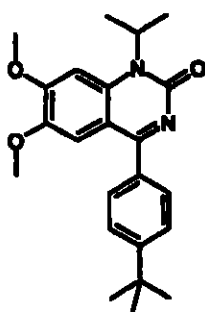


15 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.71 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (t, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 433 (M+1)⁺.

Ejemplo 77: 4-(4-terbutil-fenil)-1-isopropil-6,7-dimetoxi-1H-quinazolin-2-ona:

20



25

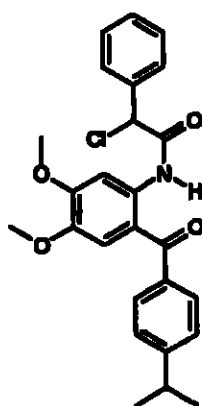
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 7.64 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.11 (hept, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.57 (d, 6H), 1.34 (s, 9H).

MS: 381 (M+1) $^+$.

5 El siguiente compuesto de metanona alternativo se prepara como se describe en seguida.

Síntesis de 2-cloro-N-[2-(4-isopropil-benzoil)-4,5-dimetoxi-fenil]-2-fenil-acetamida:

10



15

A una solución de 50 miligramos (0.17 milimoles) de (2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona en 3 mililitros de diclorometano, se le agrega cloruro de α -clorofenil-acetilo (27 microlitros, 0.18 milimoles) y trietilamina (58 microlitros, 0.42 milimoles). Después de agitar durante 48 horas a temperatura ambiente, la solución se extrae con cloroformo/salmuera. La capa orgánica se seca y se evapora. Después de la cromatografía (hexano/acetato de etilo), se obtiene el producto como un aceite amarillo.

20

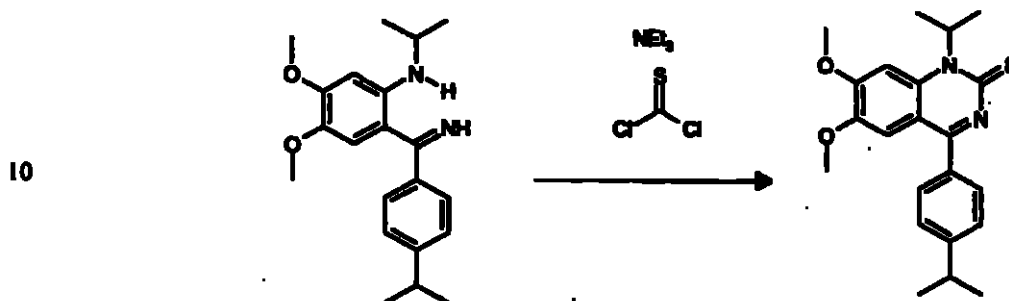
25

137
134

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 12.12 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.68-7.36 (m, 9H), 7.13 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 452 (M+1) $^+$.

5 **Ejemplo 78: Síntesis de 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1.H-quinazolina-2-tiona:**



15 A una solución de 100 miligramos (2.94 milimoles) de {2-[imino-(4-isopropil-fenil)-metil]-4,5-dimetoxi-fenil}isopropil-amina (preparada como se describe en el Ejemplo 16) en 1 mililitro de diclorometano, se le agregan 164 microlitros (5.88 milimoles) de trietilamina, y 46 microlitros (5.88 milimoles) de tiofosgeno. La mezcla

20 resultante se agita a 0°C durante 2 días. Después de ese tiempo, la reacción se diluye con agua, y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca y se evapora. La cromatografía (hexano/acetato de etilo, 4:1) proporciona el producto deseado como un aceite amarillo.

25 ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.73 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.25-

7.20 (m, 2H), 6.49 (hept, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (s, 3H),
3.00 (hept, 1H), 1.70 (d, 6H), 1.26 (d, 6H).

MS: 383 (M+1)⁺.

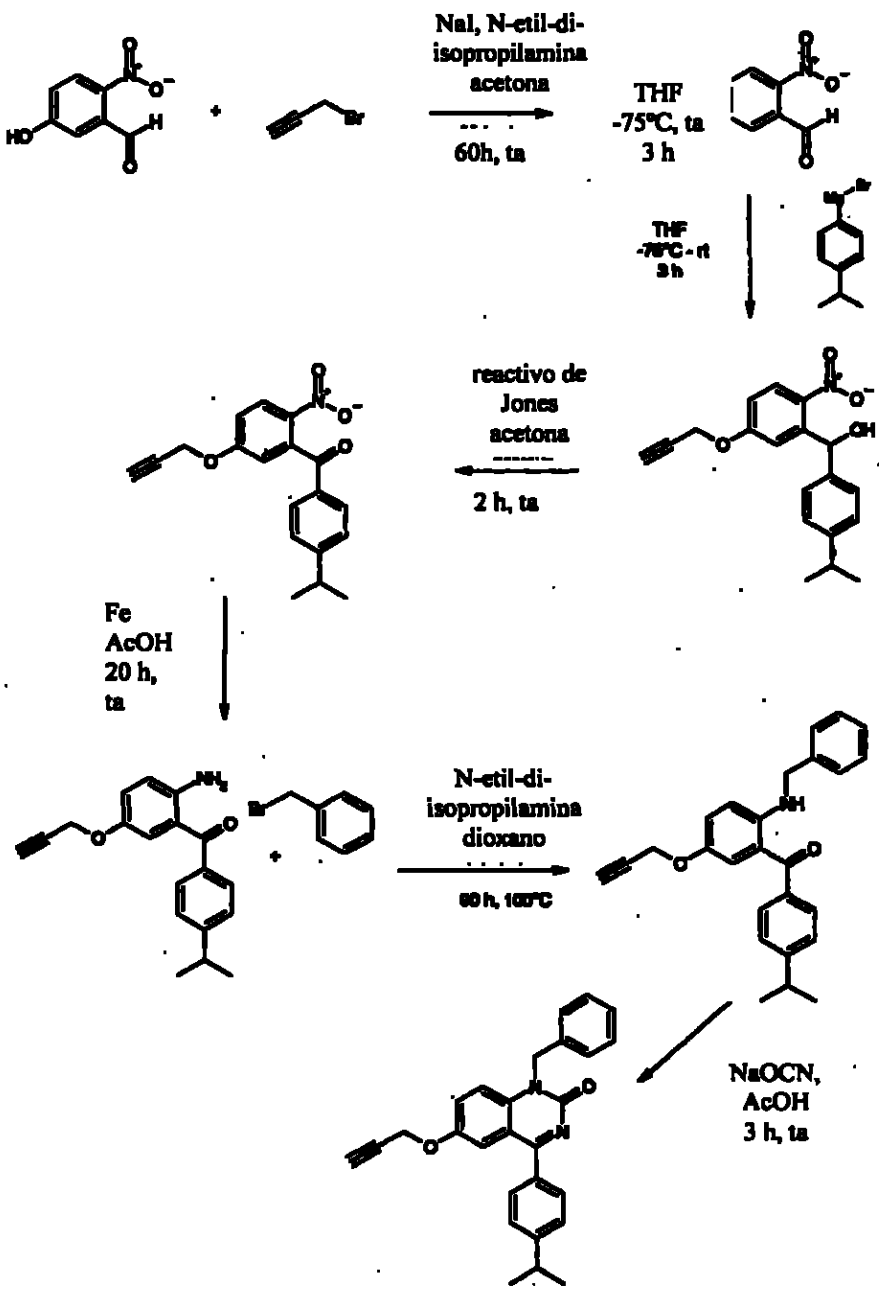
Síntesis de 1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-
1.H.-quinazolin-2-ona:

10

15

20

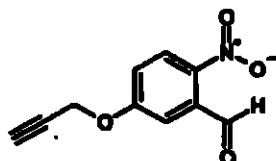
25



Ejemplo 79 A: (2-amino-5-propargiloxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona

A. Síntesis de 2-nitro-5-propargiloxi-benzaldehído:

5



10 Una mezcla de 25 gramos (150 milimoles) de 5-hidroxi-2-nitro-benzaldehído, 44.9 gramos (299 milimoles) de yoduro de sodio, 44.5 gramos de bromuro de propargilo (80 por ciento en tolueno), 42 mililitros de N-etil-diisopropilamina, y 400 mililitros de acetona, se agita a

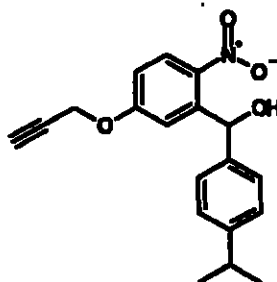
15 temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla de reacción se filtra, se concentra, se recupera en ácido clorhídrico acuoso 1M, y se extrae con acetato de etilo para dar el 2-nitro-5-propargiloxi-benzaldehído.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 10.49 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 4.85 (s, 2H), 2.60 (s, 1H).

20

B. Síntesis de (4-isopropil-fenil)-(2-nitro-5-propargiloxi-fenil)-metanol:

25

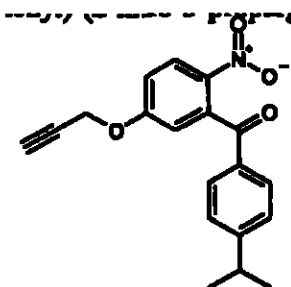


A una solución de 30.7 gramos (150 milimoles) de 2-nitro-5-propargiloxi-benzaldehído en 200 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan, a -75°C , durante 40 minutos, 200 mililitros (175 milimoles) de una solución 0.88 M de bromuro de 4-isopropil-magnesi en tetrahidrofurano. Después de agitar durante 1 hora a -75°C , se agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla de reacción se extrae con porciones de acetato de etilo. La evaporación de las fases orgánicas produce el (4-isopropil-fenil)-(2-nitro-5-propargiloxi-fenil)-metanol.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.09 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.98 (dd, 1H), 6.52 (amplio, 1H), 4.80 (d, 2H), 2.88 (hept, 1H), 2.71 (amplio, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.23 (d, 6H).

MS: 308 (100) $(\text{M}-\text{OH})^+$, 294 (50).

C. Síntesis de (4-isopropil-fenil)-(2-nitro-5-propargiloxi-fenil)-metanona:

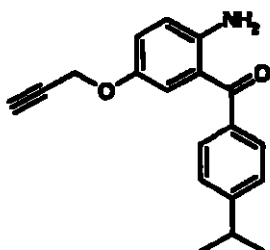


A una solución helada de (4-isopropil-fenil)-(2-nitro-5-propargiloxi-fenil)-metanol en 200 mililitros de

acetona, se le agregan por goteo 60 mililitros de reactivo de Jones. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se apaga mediante la adición de isopropanol y una solución de bisulfito de sodio (40 por
5 ciento). La extracción con diclorometano proporciona la (4-isopropil-fenil)-(2-nitro-5-propargiloxi-fenil)-metanona.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.27 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.81 (d, 2H), 2.96 (hept, 1H), 2.59 (t, 1H), 1.27 (d, 6H).

10 D. Síntesis de (2-amino-5-propargiloxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona:



15

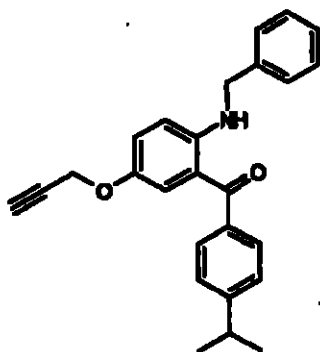
A una solución de 10.59 gramos (30.7 milimoles) de (4-isopropil-fenil)-(2-nitro-5-propargiloxi-fenil)-metanona
20 en 250 mililitros de ácido acético, se le agregan 13.6 gramos (246 milimoles) de polvo de hierro. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se basifica mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio 2M, se filtra, y se extrae con diclorometano. Después
25 de la purificación mediante cromatografía utilizando

hexanos/acetato de etilo (7:3) como eluyente, se obtiene la (2-amino-5-propargiloxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.64 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.71 (amplio, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.98 (hept, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS: 294 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 79B: Síntesis de (2-bencilamino-5-propargiloxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona:



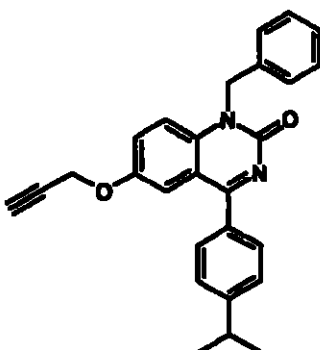
Una solución de 100 miligramos (0.341 milimoles) de (2-amino-5-propargiloxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona, 44.6 microlitros (0.375 milimoles) de bromuro de bencilo, y 32 microlitros (0.375 milimoles) de N-etil-di-isopropilamina en 2 mililitros de dioxano, se calienta a 100°C durante 90 horas. La mezcla de reacción se concentra, y el residuo se recupera en una solución de hidróxido de sodio 0.1M, y se extrae con diclorometano. La HPLC de preparación proporciona la (2-bencilamino-5-propargiloxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona.

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): 7.58 (d, 2H), 7.39-7.31 (m, 6H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.00 (hept, 1H), 2.91 (s, 1H), 1.30 (d, 6H).

5 MS: 384 (M+1)⁺.

Ejemplo 80: 1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

10



15

A una solución de 66 miligramos (0.172 milimoles) de (2-bencilamino-5-propargiloxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona en 2 mililitros de ácido acético, se le agregan 11.7 miligramos, 0.172 milimoles) de cianato de sodio. Después de agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción se reduce, y el residuo se extrae con una solución de hidróxido de sodio 1M y diclorometano. Después de la evaporación de la fase orgánica, el producto crudo se purifica mediante HPLC de preparación para dar la 1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1.H.-quinazolin-2-ona.

20

25

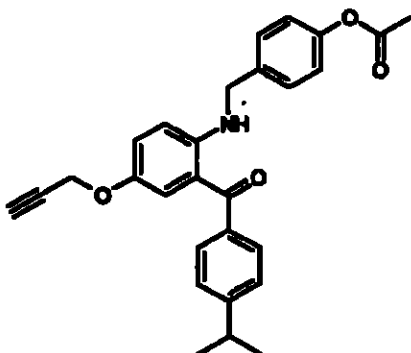
^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): 7.75 (d, 2H), 7.51-7.43 (m, 5H),

7.37-7.23 (m, 5H), 5.61 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.07 (s, 1H),
3.05 (hept, 1H), 1.34 (d, 6H).

MS: 409 (M+1)⁺.

El siguiente compuesto de metanona se prepara de
una manera análoga:

4-([2-(4-isopropil-benzoil)-4-propargiloxi-fenilamino]-
metil)-feniléster del ácido acético:

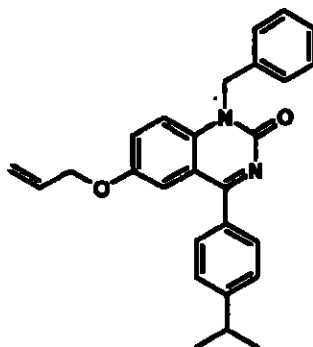


¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 7.59 (d, 2H), 7.42-7.36 (m, 4H),
7.13-7.05 (m, 4H), 6.78 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.49 (s, 2H),
3.00 (hept, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.30 (d, 6H).

MS: 442 (M+1)⁺.

Los compuestos de los siguientes ejemplos se
preparan por analogía al Ejemplo 79:

Ejemplo 81: 6-aliloxi-1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-
quinazolin-2-ona:

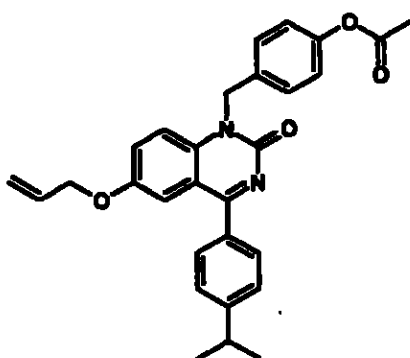


¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 7.71 (d, 2H), 7.50-7.39 (m, 4H), 7.36-7.23 (m, 6H), 5.98 (ddt, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.31 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.51 (d, 2H), 3.05 (hept, 1H), 1.34 (d, 6H).

5 MS: 411 (M+1)⁺.

Ejemplo 82: 4-[6-aliloxi-4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-feniléster del ácido acético:

10

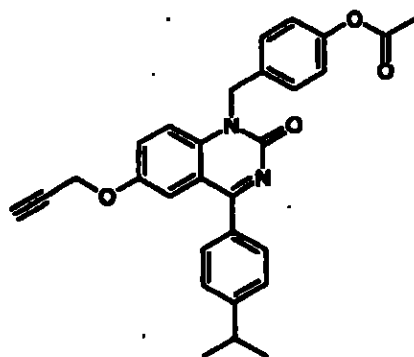


15 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 7.70 (d, 2H), 7.53-7.41 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 5.98 (ddt, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.31 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.05 (hept, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.34 (d, 6H).

MS: 469 (M+1)⁺.

20 **Ejemplo 83:** 4-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-feniléster del ácido acético:

25

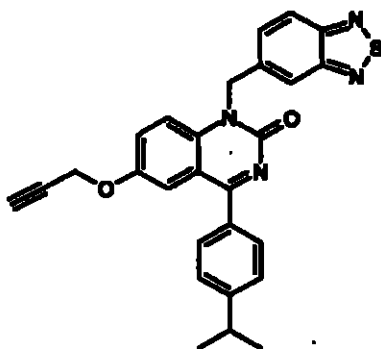


^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.26 (m, 6H), 7.05 (d, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS: 467 (M+1) $^+$.

5 **Ejemplo 84:** 1-bencil[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona:

10

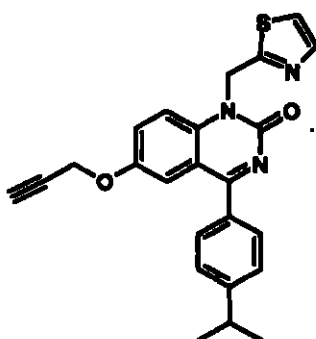


15 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.01 (d, 1H), 7.75-7.80 (m, 3H), 7.64 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.21-7.34 (m, 2H + CHCl_3), 5.73 (s amplio, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.03 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 467 (M+1) $^+$.

20 **Ejemplo 85:** 4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1-tiazol-2-ilmetil-1H-quinazolin-2-ona:

25



147
144

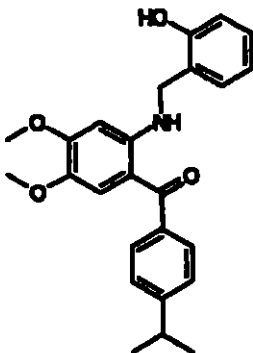
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.78 (d, 1H), 7.70-7.75 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.31 (d, 6H).

5 MS: 416 (M+1) $^+$.

Los siguientes compuestos sustituidos por 1-(hidroxibencilo) se preparan sustancialmente como se describe anteriormente en el Ejemplo 66, con la modificación de que se utiliza metoxi-metilo (MOM) para proteger al grupo bencil-

10 hidroxilo durante la síntesis.

Ejemplo 86: [2-(2-hidroxi-bencilamino)-4,5-dimetoxi-fenil]-(4-isopropil-fenil)-metanona:



20

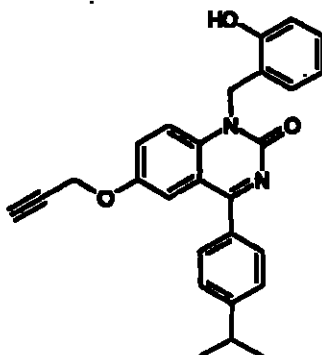
^1H -RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): 9.69 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.07 (td, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.75 (td, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.94 (hept, 1H), 1.22 (d, 6H).

25

~~148~~
145

MS: 406 (M+1)⁺.

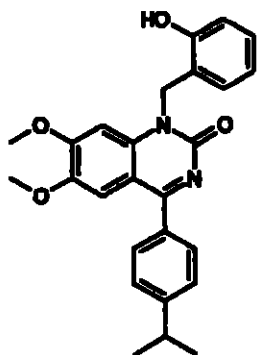
Ejemplo 87: 1-(2-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.88 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.23 (ddd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.86 (td, 1H), 5.48 (s, amplio, 2H), 4.69 (d, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 425 (M+1)⁺.

Ejemplo 88: 1-(2-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1H-quinazolin-2-ona:



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.69 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (d,

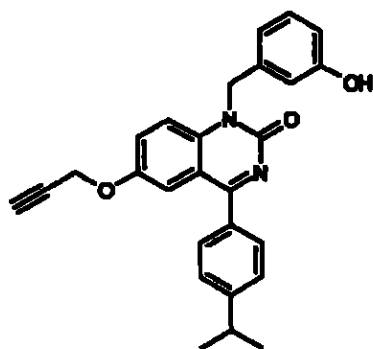
149
146

2H), 7.31 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.01 (d, 1H),
6.85 (t, 1H), 5.48 (s, amplio, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.82 (s,
3H), 3.01 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 431 (M+1)⁺.

5 Los siguientes compuestos sustituidos por 1-
(hidroxibencilo) se preparan sustancialmente como se describe
anteriormente, con la modificación de que se utiliza acetilo
para proteger al grupo bencil-hidroxilo durante la síntesis.

Ejemplo 89: 1-(3-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-
10 prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:

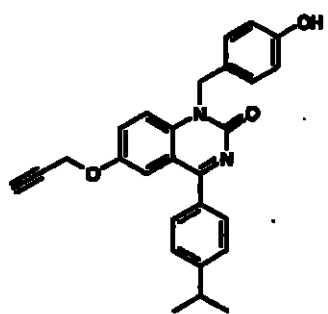


15

¹H-RMN: (300 MHz, d₆-DMSO): 9.37 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.50-
20 7.41 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H),
6.63-6.60 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.67 (t, 1H),
3.01 (hept, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS: 425 (M+1)⁺.

Ejemplo 90: 1-(4-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-
25 prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:



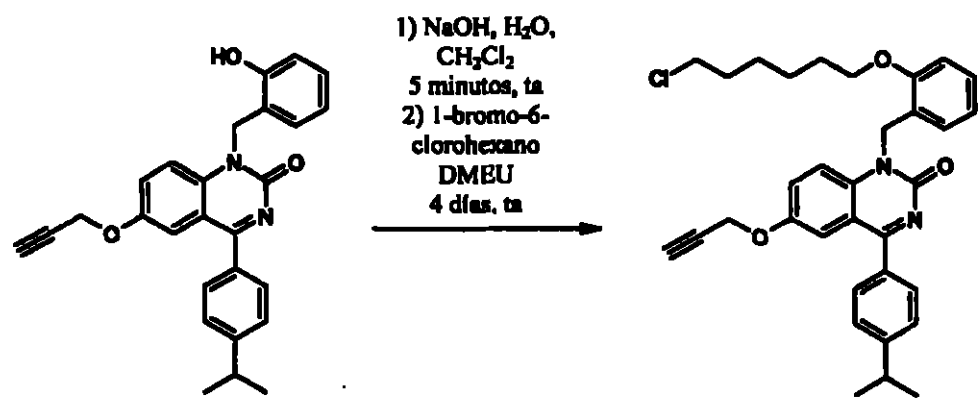
5

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

10 MS: 425 (M+1) $^+$.

Ejemplo 91: Síntesis de 1-[2-(6-cloro-hexiloxi)-bencil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:

15



20

A una solución de 482 miligramos (1.13 milimoles) de 1-(2-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona en 2 mililitros de diclorometano, se le agrega 1 mililitro de NaOH acuoso 1M. Después de agitar

25

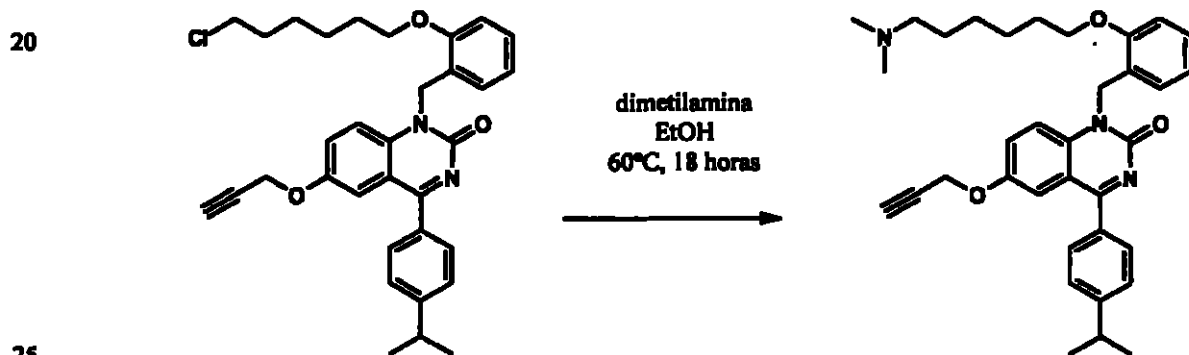
151
148

durante 5 minutos, se evaporan los solventes. El residuo se disuelve en 4.8 mililitros de DMEU, y se agregan 0.25 mililitros (1.70 milimoles) de 1-bromo-6-clorohexano. Después de agitar durante 3 días a temperatura ambiente, se agregan 0.083 mililitros adicionales de 1-bromo-6-clorohexano, y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se vierte sobre agua, se extrae con acetato de etilo, y se purifica mediante cromatografía por evaporación (hexanos/acetato de etilo, 6:1).

¹H RMN: 7.76 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.21 (ddd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.43 (d, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.96-1.79 (m, 4H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.33 (d, 6H).

MS: 545 (40), 543 (100) (patrón de isótopo de cloro) (M+1)⁺.

Ejemplo 92: Síntesis de 1-[2-(6-dimetilamino-hexiloxi)-bencil-]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:



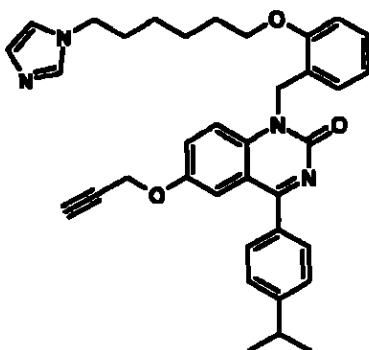
Una mezcla de 50 miligramos (92.1 micromoles) de 1-[2-(6-cloro-hexiloxi)-bencil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, y 160 microlitros de una solución de dimetilamina etanólica (33 por ciento) se calienta a 60°C durante 18 horas. La extracción con diclorometano y NaOH 0.1 M acuoso, produce el compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.75 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.10 (td, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 2.34 (dd, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.90 (quint, 2H), 1.63-1.40 (m, 6H), 1.32 (d, 6H).

MS: 552 (M+1)⁺.

Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía a los ejemplos descritos inmediatamente antes:

Ejemplo 93: 1-[2-(6-imidazol-1-il-hexiloxi)-bencil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:

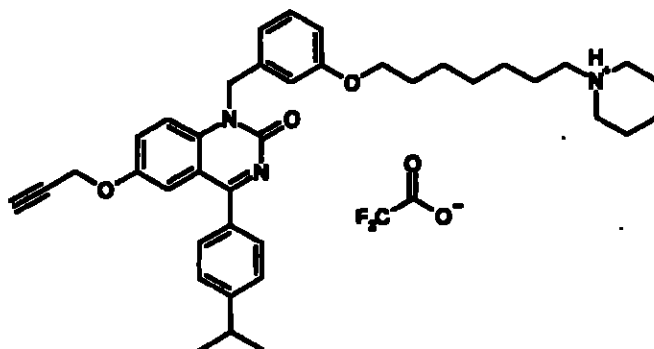


153
150

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (td, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96-6.86 (m, 3H), 6.80 (t, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.63 (d, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.58 (quint, 2H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.32 (d, 6H).

MS: 575 ($\text{M}+1$)⁺.

Ejemplo 94: 4-(4-isopropil-fenil)-1-[3-(7-piperidin-1-il-heptiloxi)-bencil]-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona (sal de ácido trifluoroacético):



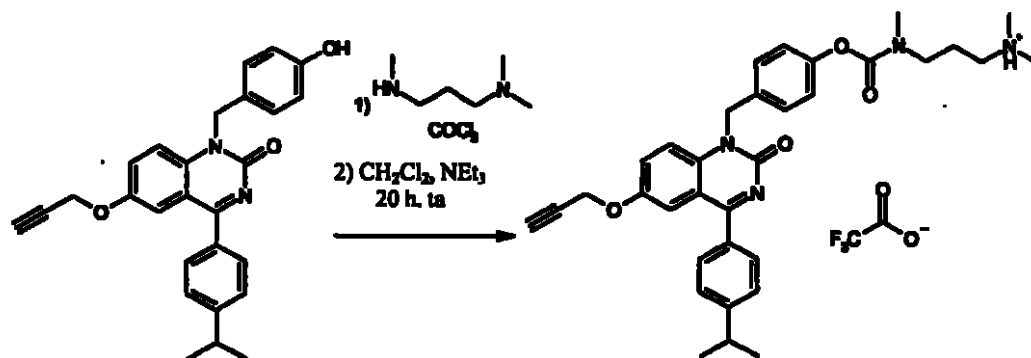
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.73 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.61 (d, amplio, 2H), 3.03 (hept, 1H), 2.98 (m, amplio, 2H), 2.66 (m, amplio, 2H), 2.56 (t, 1H), 2.03-1.32 (m, 16H), 1.33 (d, 6H).

MS: 606 ($\text{M}+1$)⁺.

Ejemplo 95: 4-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-

154
151

iniloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-feniléster del ácido (3-dimetilamino-propil)-metil-carbámico (sal de ácido trifluoroacético):



A un exceso de fosgeno disuelto en tolueno, se le agregan, a 0°C, 41.5 microlitros (0.283 milimoles) de N,N,N'-trimetil-1,3-propandiamina. Después de 5 minutos, el solvente se evapora, y el residuo se disuelve en 2 mililitros de diclorometano. Se agregan trietilamina (79.2 microlitros, 0.566 milimoles) y una solución de 100 miligramos (0.236 milimoles) de 1-(4-hidroxibencil)-4-(4-isopropilfenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona en 2 mililitros de diclorometano a 0°C. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, se agregan amoníaco acuoso y NaOH 0.1M. El compuesto del título se obtiene mediante extracción con diclorometano, seguida por HPLC de preparación de fase inversa.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.73 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.45-7.30 (m, 4H), 7.42 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.68 (d,

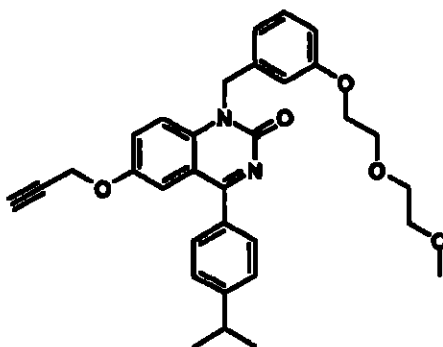
155
152

2H), 3.44 (t, 2H), 3.20-3.07 (m, 2H), 3.03 (hept, 1H), 2.87 (m, 6H), 2.57 (t, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 2H), 1.33 (d, 6H).

MS: 567 (M+1)⁺.

5 **Ejemplo 96: Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-1-{3-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-bencil}-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:**

10



15 A una solución de 100 miligramos (0.236 milimoles) de 1-(3-hidroxibencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona en dimetilformamida anhidra (5 mililitros), se le agrega NaH (11 miligramos, 0.471 milimoles), y la solución se deja agitándose hasta que cesa
20 el desprendimiento de gas. Se agrega 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)-etano (34 microlitros, 0.247 milimoles), y la mezcla se calienta durante 20 horas a 60°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apaga con agua y se extrae con diclorometano (20 mililitros,
25 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con

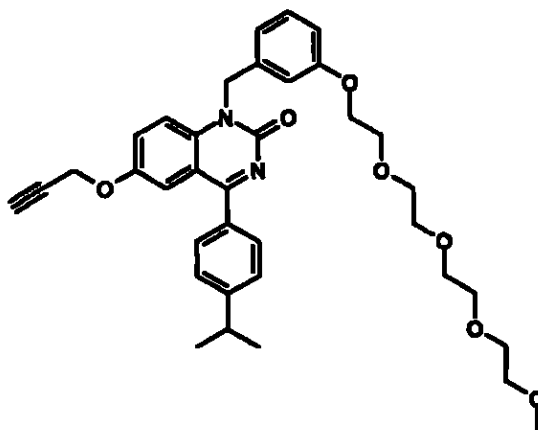
156
153

salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtra, y se evaporan al vacío para proporcionar un sólido amarillo, el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice utilizando éter de petróleo/acetato de etilo (1:1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.51 (s amplio, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 527 ($\text{M}+1$)⁺.

Ejemplo 97: Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-1-[3-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-bencil]-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:



A. Preparación del Mesilato:

A una solución de monometiléter de trietilenglicol

(0.5 mililitros, 3.1 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro a temperatura ambiente, se le agregan trietilamina (516 μ M, 3.71 milimoles) seguida por cloruro de metansulfonilo (265 μ M, 3.41 milimoles). La mezcla de reacción se deja agitándose durante 2.5 horas, después de lo cual, la cromatografía de capa delgada indica una conversión completa. Esta solución se utiliza como en el Paso B.

B. Alquilación del Fenol con el Mesílate:

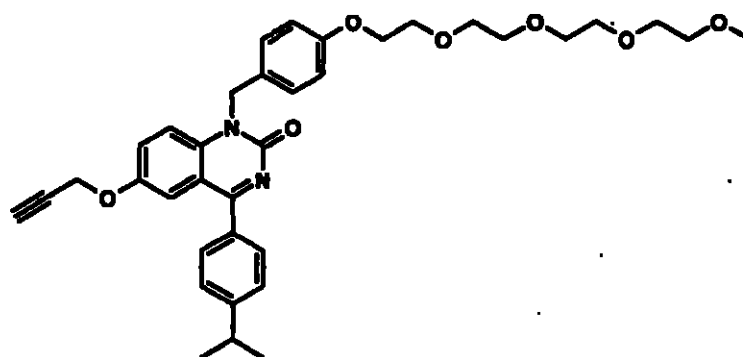
A una solución de 100 miligramos (0.236 milimoles) de 1-(3-hidroxibencil)-4-(4-isopropilfenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona en acetona (5 mililitros), se le agregan carbonato de potasio (326 miligramos, 2.36 milimoles), seguido por el mesílate preparado en el Paso A (5 mililitros, 1.18 milimoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 días. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apaga con agua, y se extrae con EtOAc (20 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran, y se evaporan al vacío para proporcionar un aceite amarillo, el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice, utilizando diclorometano/terbutilmetiléter (1:1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. Rendimiento: 54 miligramos (35 por ciento).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.39 (d,

2H), 7.32 (dd, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.52 (s amplio, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.60-3.72 (m, 10H), 3.55 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.03 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

5 MS: 615 (M+1)⁺.

Ejemplo 98: Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-1-[4-(2-(2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi)-bencil]-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:



A una solución de 100 miligramos (0.236 milimoles) de 1-(4-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona en acetona (5 mililitros), se le agregan carbonato de potasio (326 miligramos, 2.36 milimoles), seguido por el mesilato (5 mililitros, 1.18 milimoles) preparado en el Paso A anterior (ver el Ejemplo RT-3). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 días. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apaga con agua, y se extrae con EtOAc (20

20

25

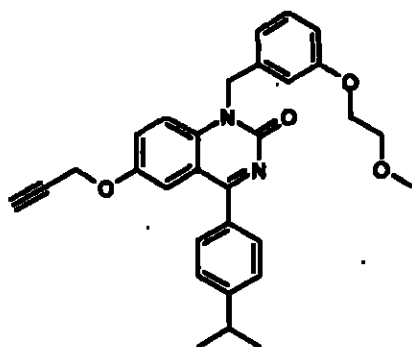
157
156

mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran, y se evaporan al vacío para proporcionar un aceite amarillo, el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice, utilizando diclorometano/terbutilmetiléter (1:1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. Rendimiento: 44 miligramos (30 por ciento).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H), 6.87 (d, 2H), 5.49 (s amplio, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.60-3.72 (m, 10H), 3.54 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.03 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 615 ($\text{M}+1$)⁺.

Ejemplo 99: Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-1-[3-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:



A una solución de 100 miligramos (0.236 milimoles) de 1-(3-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona en dimetilformamida anhidra (5

160
157

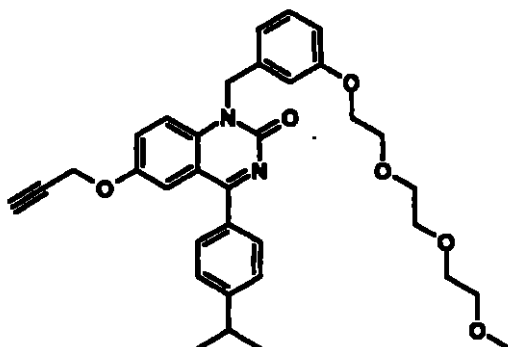
mililitros), se le agregan NaH (11 miligramos, 0.471 milimoles), y la solución se deja agitándose hasta que cesa el desprendimiento de gas. Se agrega 1-bromo-2-metoxi-etano (34 microlitros, 0.236 milimoles), y la mezcla se calienta durante 2 días a 60°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apaga con agua, y la mezcla se acidifica a un pH de 3 con ácido cítrico al 10 por ciento. La mezcla se extrae con éter (20 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran, y se evaporan al vacío para proporcionar un sólido amarillo, el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice, utilizando éter de petróleo/acetato de etilo (9:1 a 1:1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Rendimiento: 56 miligramos (49 por ciento).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.76 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 6.86-6.90 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 5.52 (s amplio, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 483 (M+1)⁺.

Ejemplo 100: Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-(2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-bencil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:



A. Preparación del Mesilato:

A una solución de monometiléter de trietilenglicol
10 (0.5 gramos, 2.35 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro a
temperatura ambiente, se le agregan trietilamina (392
microlitros, 2.82 milimoles), seguida por cloruro de
metansulfonilo (201 microlitros, 2.59 milimoles). La mezcla
de reacción se deja agitándose durante 2.5 horas, después de
15 lo cual, la cromatografía de capa delgada indica una
conversión completa. Esta solución se utiliza como en el Paso
B.

B. Alquilación del fenol con el mesilato:

A una solución de 100 miligramos (0.236 milimoles)
20 de 1-(3-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-
iniloxi-1H-quinazolin-2-ona en acetona (5 mililitros), se le
agregan carbonato de potasio (326 miligramos, 2.36
milimoles), seguido por el mesilato preparado en el Paso A (5
mililitros, 1.18 milimoles). La mezcla de reacción se
25 calienta a reflujo durante 2 días. Después de enfriarse a

159

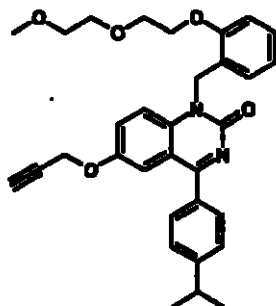
temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apaga con agua, y se extrae con EtOAc (20 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran, y se evaporan al vacío para proporcionar un aceite amarillo, el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice utilizando diclorometano/terbutilmetiléter (1:1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. Rendimiento: 101 miligramos (75 por ciento).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 6.86-6.90 (m, 2H) 6.80 (dd, 1H), 5.52 (s amplio, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.60-3.72 (m, 6H), 3.55 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.03 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 571 ($\text{M}+1$)⁺.

Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía al ejemplo anterior:

Ejemplo 101: 4-(4-isopropil-fenil)-1-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-bencil}-6-prop-2-inoxi-1H-quinazolin-2-ona:

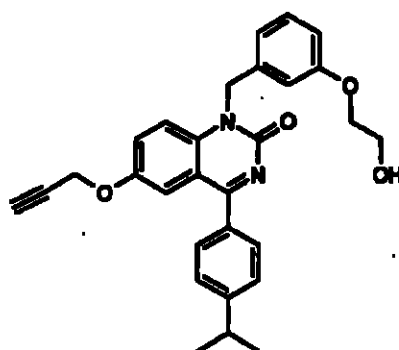


163
160

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.23 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 5.64 (bs, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.30 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.04 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.34 (d, 6H).

MS: 527 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 102: Síntesis de 1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:



A una solución de 76 miligramos (0.14 milimoles) de 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1-[3-[2-(tetrahidro-piran-2-iniloxi)-etoxi]-bencil]-1H-quinazolin-2-ona (Ejemplo RT-6) en MeOH (10 mililitros), se le agrega el 10 por ciento en peso de Dowex-50, y la mezcla se agita vigorosamente durante 3 días. La mezcla de reacción se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 , y se extrae con agua y luego con salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra, y se evapora al vacío para proporcionar un aceite amarillo, el cual se purifica mediante

161

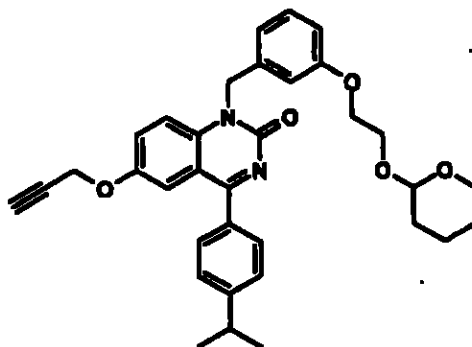
cromatografía de capa delgada de preparación en gel de sílice, utilizando diclorometano/éter (1:1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. Rendimiento: 11 miligramos (17 por ciento).

5 ^1H -RMN (300 MHz, MeOD): 7.75 (d, 2H), 7.45-7.51 (m, 5H), 7.25 (t, 1H), 6.85-6.89 (m, 3H), 5.58 (s amplio, 2H), 4.71 (d, 2H), 4.62 (s amplio, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.04-3.08 (m, 2H), 1.35 (d, 6H).

MS: 469 (M+1)⁺.

10 **Ejemplo 103: Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-bencil}-1H-quinazolin-2-ona:**

15



20

A una solución de 640 miligramos (1.51 milimoles) de 1-(3-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona en acetona (20 mililitros), se le agregan carbonato de potasio (2.08 gramos, 15.1 milimoles), seguido por 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidropirano (475 microlitros, 3.02 milimoles). La mezcla de reacción se

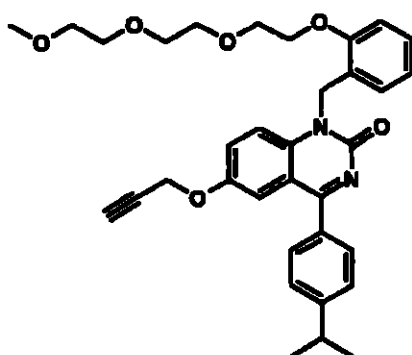
25

calienta a reflujo durante 2 días. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apaga con agua, y se extrae con EtOAc (20 mililitros, dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan
 5 (Na₂SO₄), se filtran, y se evaporan al vacío para proporcionar un aceite amarillo, el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice utilizando diclorometano/terbutilmetiléter (1:1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. Rendimiento:
 10 830 miligramos (71 por ciento).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.75 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 6.86-6.90 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H), 5.52 (s amplio, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.65 (d, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.00-4.05 (m, 1H), 3.84-3.88 (m, 1H),
 15 3.74-3.81 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 3.02 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.49-1.72 (m, 6H), 1.33 (d, 6H).

MS: 553 (M+1)⁺, también observado 469 (M- THP+1).

Ejemplo 104: Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-1-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-bencil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:
 20



163

A una solución de 125 miligramos (0.29 milimoles) de 1-(2-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona en acetona (5 mililitros), se le agregan carbonato de potasio (407 miligramos, 2.94 milimoles), seguido por metansulfonato de 2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etilo (como se prepara en el Paso A, Ejemplo RT-5) (357 miligramos, 1.47 milimoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apaga con agua, y se extrae con EtOAc (20 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran, y se evaporan al vacío para proporcionar un aceite amarillo, el cual se purifica mediante cromatografía de capa delgada de preparación sobre gel de sílice, utilizando diclorometano/éter (1:1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo. Rendimiento: 29 miligramos (17 por ciento).

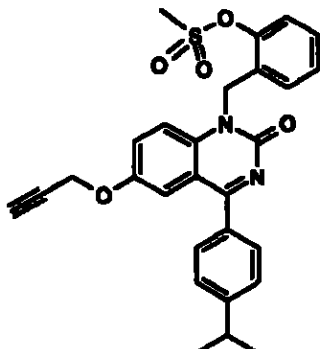
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.76 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 6.86-6.90 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 5.60 (s amplio, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.28 (dd, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.63-3.68 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 571 (M+1)⁺.

Ejemplo 105: 2-[2-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-

167
164

iniloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-feniléster del ácido metansulfónico:



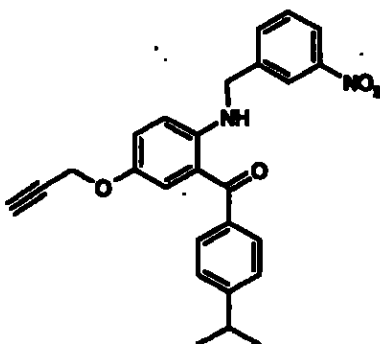
En la preparación del Ejemplo 104, el compuesto del título se aisló como un subproducto. Rendimiento: 55 miligramos (37 por ciento).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.77 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.17-7.44 (m, 7H), 7.03 (d, 1H), 5.69 (s amplio, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.03 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 503 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 106: 2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida:

A. Síntesis de (4-isopropil-fenil)-[2-(3-nitro-bencilamino)-5-propargiloxi-fenil]-metanona:



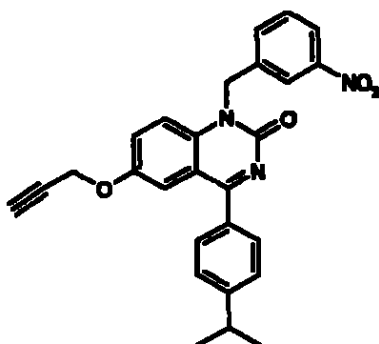
~~165~~
165

Una mezcla de 30 gramos (102 milimoles) de (2-amino-5-propargiloxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona, 23.8 gramos (110 milimoles) de bromuro de 3-nitrobencilo, y 21 mililitros (120 milimoles) de base de Hünig en 160 mililitros de cloruro de metileno, se agita durante la noche a 45°C. La solución oscura resultante se lava dos veces con 200 mililitros de agua y con salmuera. La purificación del producto crudo mediante cromatografía (CH₂Cl₂/éter de petróleo, 1:1) proporciona 34.4 gramos (79 por ciento) de un aceite rojo viscoso.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.60 (t amplio, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.57 (d, 2H), 4.51 (d, 2H), 2.99 (hept, 1H), 2.47 (t, 1H), 1.29 (d, 6H).

MS: 429 (M+1)⁺.

B. Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-nitro-bencil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona:



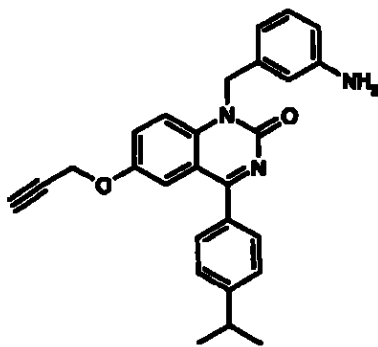
Una solución roja de 34 gramos (79.4 milimoles) de la benzofenona preparada en el Paso A, en 200 mililitros de ácido acético, se trata con 6.2 gramos (95 milimoles) de cianato de sodio bajo agitación vigorosa, la cual se continúa
5 durante la noche. La mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La concentración después de lavar con una solución de bicarbonato, produce varias cosechas del producto. Aunque los lotes iniciales son amarillos y puros, los siguientes son naranjas y se tienen que purificar
10 mediante cromatografía por evaporación. Rendimiento combinado: 25.9 gramos (72 por ciento). P.f. 167-168°C.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.62 (s amplio, 2H), 4.66 (d,
15 2H), 3.03 (hept, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 454 ($\text{M}+1$) $^+$.

C. Síntesis de 1-(3-amino-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona:

20



25

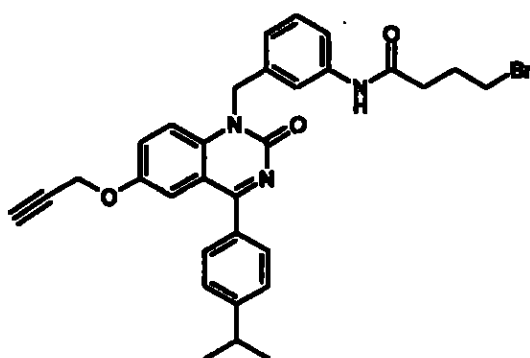
~~170~~
167

Una mezcla de 5.7 gramos (12.57 milimoles) del compuesto de nitro aromático preparado en el Paso B, y 5.7 gramos (0.10 moles; 8 equivalentes) de polvo de hierro en 85 mililitros de ácido acético, se calienta a 40°C, y se agita durante la noche. Después de 16 horas, se agregan otros 3.5 gramos de polvo de hierro, y la agitación se continúa durante 4 horas. La suspensión castaña se distribuye entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con una solución de bicarbonato de sodio y salmuera. La concentración al vacío deja 5.88 gramos de una espuma amarilla. La cromatografía por evaporación (éter de petróleo/acetato de etilo) produce 2.80 gramos (53 por ciento) de un sólido amarillo. P.f. 186°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.76 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.11 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.46 (s amplio, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.65 (s amplio, NH₂), 3.02 (hept, 1H), 2.64 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 424 (M+1)⁺.

D. Síntesis de 4-bromo-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-butiramida:

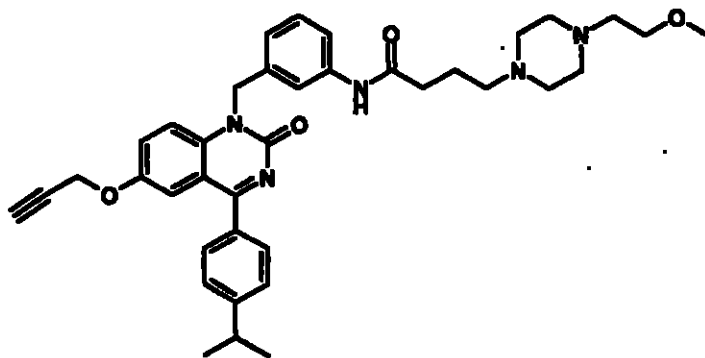


Una solución de 5.0 gramos (11.8 milimoles) de la anilina (paso C) se recupera en 40 mililitros de CH_2Cl_2 , y se enfría con un baño de hielo. A aproximadamente $3-4^\circ\text{C}$, se agregan 2.3 gramos (17.7 milimoles; 1.5 equivalentes) de base de Hünig, seguidos por la adición por goteo de 2.62 gramos de cloruro de 4-bromo-butirilo (en 10 mililitros de CH_2Cl_2). La solución naranja se deja agitándose durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión amarilla resultante se distribuye entre cloruro de metileno y agua. El residuo
5 obtenido después de la concentración al vacío se pasa por cromatografía ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), para dar 2.4 gramos (53 por ciento) de un sólido beige. P.f. $121-122^\circ\text{C}$.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO): 9.92 (s, NH), 7.71 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.30-7.50 (m, 6H), 7.24 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.45 (s
15 amplio, 2H), 4.79 (d, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.41 (t, 2H), 1.98 (quint, 2H), 1.28 (d, 6H).

MS: 492 ($\text{M}+1-\text{HBr}$)⁺.

E. Síntesis de N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-4-[4-(2-metoxi-
20 etil)-piperazin-1-il]-butiramida:



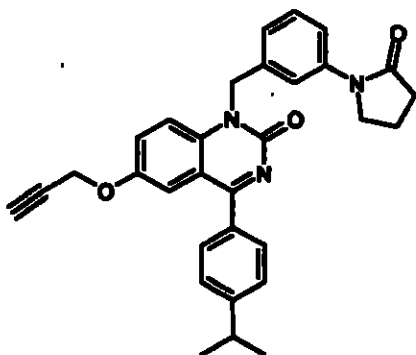
+72
169

Una solución consistente en 260 miligramos (0.45 milimoles) del bromuro preparado anteriormente, 98 miligramos (0.68 milimoles; 1.5 equivalentes) de N-metoxi-etil-piperazina, y 130 miligramos (0.94 milimoles) de carbonato de potasio en 1 mililitro de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMEU) se agita durante 90 minutos a 60°C. La mezcla se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. La purificación mediante cromatografía dio como resultado 65 miligramos (24 por ciento) de un sólido amarillo oscuro. P.f. 140-141°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.63 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 5.51 (s amplio, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 2.48-2.56 (m, 8H), 2.38-2.48 (m, 6H), 1.88 (quint, 2H), 1.33 (d, 6H).

MS: 636 (M+1)⁺.

Ejemplo 107: 4-(4-isopropil-fenil)-1-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencil]-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona:



173
170

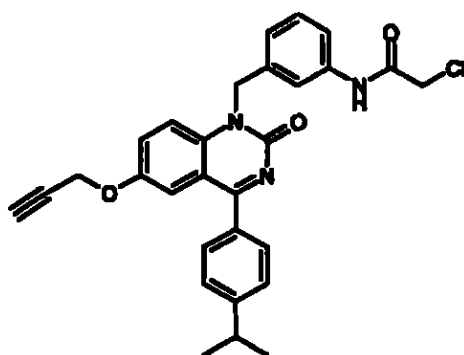
Una solución de 300 miligramos (0.52 milimoles) de 4-bromo-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-butiramida en 0.5 mililitros de tetrahidrofurano, se trata con 25 miligramos de hidruro de sodio (una dispersión a aproximadamente el 55 por ciento en aceite mineral; 0.57 milimoles) a 0°C. El baño de hielo se remueve, y la mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente. El procesamiento después de 30 minutos con agua/acetato de etilo, seguido por cromatografía, produce 100 miligramos (39 por ciento) del producto como un sólido amarillo. P.f. 68-69°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, 2H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 5.54 (s amplio, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.59 (t, 2H), 2.55 (t, 1H), 2.14 (quint, 2H), 1.32 (d, 6H).

MS: 492 (M+1)⁺.

Ejemplo 108: 2-[(3-dimetilimino-propil)-metil-amino]-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida

A. Síntesis de 2-cloro-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida:



5

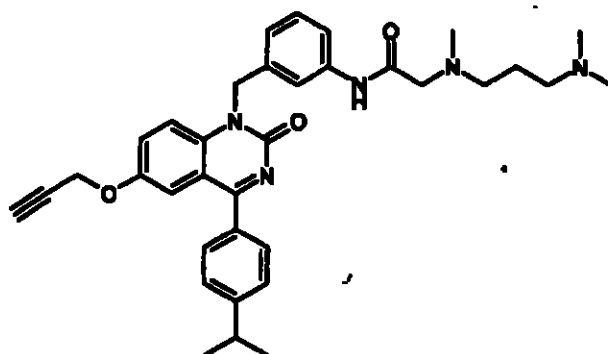
Una solución de 200 miligramos (0.47 milimoles) de
 1-(3-amino-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-
 10 quinazolin-2-ona en 3 mililitros de CH_2Cl_2 , se trata, a 0°C ,
 con 41 microlitros (0.52 milimoles; 1.1 equivalentes) de
 cloruro de cloroacetilo, y 79 microlitros (0.57 milimoles;
 1.2 equivalentes) de trietilamina. La mezcla se deja llegar
 hasta la temperatura ambiente. El procesamiento de extracción
 15 con agua/ CH_2Cl_2 produce 225 miligramos (95 por ciento) de un
 sólido amarillo. P.f. $170-172^\circ\text{C}$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.31 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.61 (d,
 1H), 7.51 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.27-7.37 (m,
 3H), 7.13 (d, 1H), 5.54 (s amplio, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.17
 20 (s, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 500 ($\text{M}+1$) $^+$.

B. Síntesis de 2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-
 {3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-
 1-ilmetil]-fenil}-acetamida:

25

175
172

5

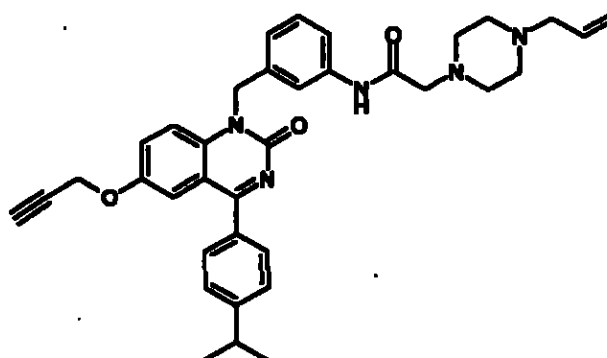
Una solución de 100 miligramos (0.20 milimoles) del
cloruro preparado en el paso A, en 5 mililitros de CH_2Cl_2 , se
10 trata a temperatura ambiente con 35 microlitros (0.24
milimoles; 1.2 equivalentes) de N,N,N-trimetil-1,3-
propandiamina y 36 miligramos (0.26 milimoles; 1.3
equivalentes) de carbonato de potasio. Después de 30 minutos,
se eleva la temperatura a 40°C , y la agitación se continúa
15 durante 20 horas. El procesamiento acuoso, seguido por
cromatografía ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 100:10:1), proporcionó 28
miligramos (24 por ciento) de un sólido amarillo. P.f. $122-124^\circ\text{C}$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 9.31 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.57 (s,
20 2H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.06 (d,
1H), 5.54 (s amplio, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.02
(hept, 1H), 2.49-2.58 (m, 3H), 2.30-2.40 (m, 5H), 2.21 (s,
6H), 1.57-1.77 (quint amplio, 2H), 1.33 (d, 6H).

Los compuestos de los siguientes ejemplos se
25 preparan por analogía al ejemplo descrito inmediatamente

antes:

Ejemplo 109: 2-(4-alil-piperazin-1-il)-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida:

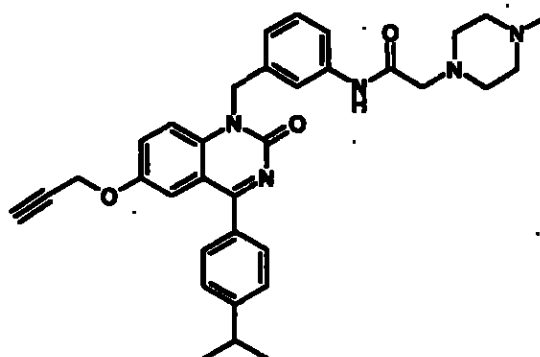


P.f. 203-205°C

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 9.07 (s, NH), 7.76 (d, 2H), 7.47-7.62 (m, 3H), 7.39 (d, 2H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 5.78-5.96 (m, 1H), 5.54 (s amplio, 2H), 5.12-5.26 (m, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.96-3.09 (m, 3H), 2.48-2.73 (m, 9H), 1.33 (d 6H).

MS: 590 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 110: N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida:

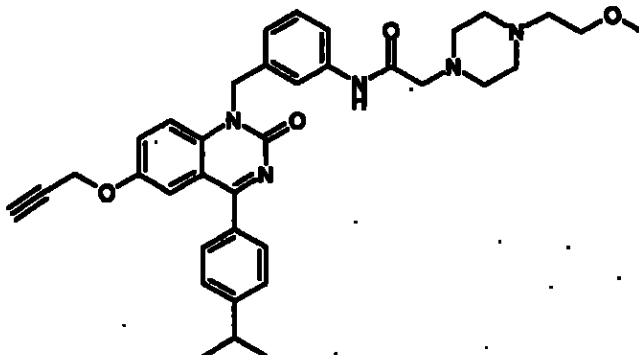


p.f. 159-161°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.06 (s, NH), 7.75 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.27-7.33 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 5.54 (s amplio, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.60-2.70 (amplio, 4H), 2.54 (t, 1H), 2.45-2.57 (amplio, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS: 564 (M+1)⁺.

Ejemplo 111: N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-acetamida:



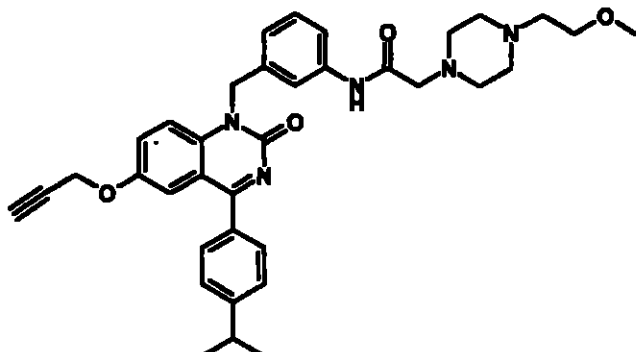
P.f. 198-200°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.08 (s, NH), 7.75 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 5.54 (s amplio, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.60-2.72 (m, 11H), 1.32 (d, 6H).

MS: 608 (M+1)⁺.

178
135

Ejemplo 112: N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-N-metil-acetamida:



10

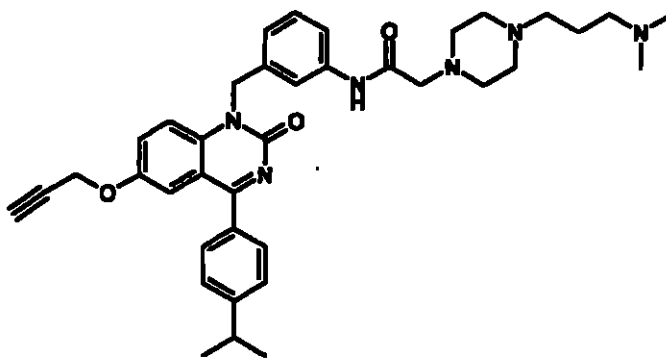
Una solución de 1.20 gramos (2 milimoles) de N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-acetamida, se trata con 4.1 mililitros de una solución de LDA
15 0.5M (en tetrahidrofurano), y 0.35 mililitros (2.0 milimoles) de HMPT a -78°C. El baño de enfriamiento se remueve, y la agitación se continúa durante media hora mientras que la solución se hace lentamente roja. La mezcla de reacción se enfría de nuevo a -78°C, y se agregan 284 microlitros de
20 yoduro de metilo (2 milimoles; diluido con 5 mililitros de tetrahidrofurano). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la solución naranja se concentra al vacío. El residuo espumoso amarillo se purifica mediante cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). Rendimiento: 480 miligramos
25 (13 por ciento) de una espuma amarilla.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 5.54 (s amplio, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.16 (s amplio, 3H), 3.03 (hept, 1H), 2.79 (s amplio, 2H),
5 2.57-2.68 (m, 9H), 2.40-2.52 (amplio, 2H), 1.31 (d, 6H).

MS: 622 ($\text{M}+1$)⁺.

Ejemplo 113: N-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida:

10



15

p.f. 170-172°C.

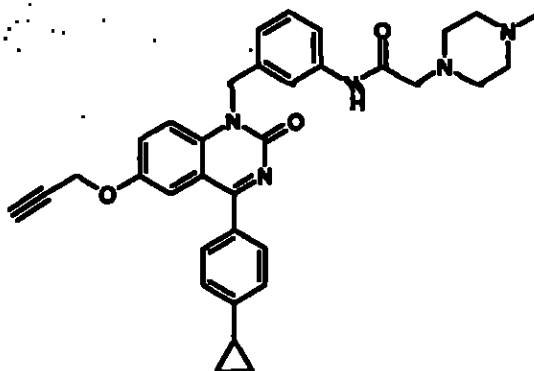
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 9.08 (s, NH), 7.76 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.04
20 (d, 1H), 5.54 (s amplio, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.59-2.70 (amplio, 4H), 2.48-2.58 (amplio, 4H), 2.41 (t, 2H), 2.32 (t, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.68 (quint, 2H + H_2O), 1.32 (d, 6H).

MS: 635 ($\text{M}+1$)⁺.

25 **Ejemplo 114:** N-{3-[4-(4-ciclopropil-fenil)-2-oxo-6-

propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida:

5



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.08 (s, NH), 7.72 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.21 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 5.53 (s amplio, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.59-2.72 (amplio, 4H), 2.55 (t, 1H), 2.46-2.58 (amplio, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.06-1.13 (m, 2H), 0.80-0.86 (m, 2H).

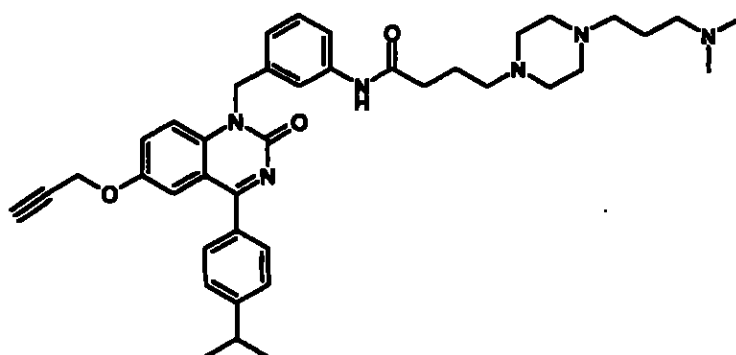
15

MS: 562 (M+1)⁺.

Los siguientes compuestos se preparan por analogía al Ejemplo 106.

Ejemplo 115: 4-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-butiramida:

25



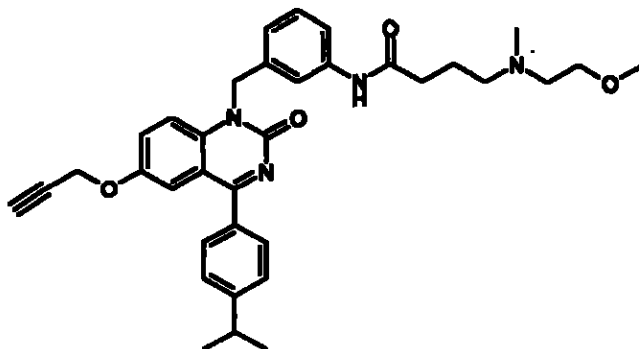
181
178

p.f. 129-130°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.66 (s, NH), 7.72 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.01 (d, 1H), 5.53 (s amplio, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H),
5 2.34-2.58 (m, 17H), 2.33 (s, 6H), 1.90 (quint, 2H), 1.74 (quint, 2H), 1.33 (d, 6H).

MS: 663 (M+1)⁺.

Ejemplo 116: N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-4-[(2-metoxi-
10 etil)-metil-amino]-butiramida:



p.f. 124-125°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.70 (s, NH), 7.74 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.01 (d, 1H), 5.52 (s amplio, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.42-2.76 (m, 7H), 2.23 (s, 3H), 1.84 (quint, 2H), 1.30 (d, 6H).

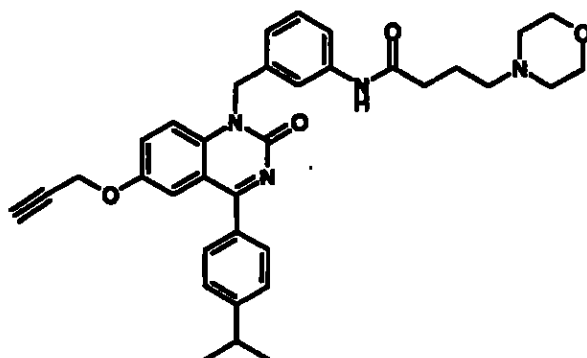
MS: 581 (M+1)⁺.

Ejemplo 117: N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-ox-6-

182
179

propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-4-morfolin-4-il-butiramida:

5



p.f. 81-82°C

10

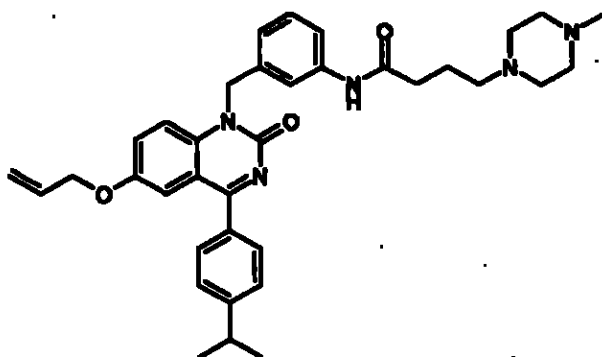
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.33 (s, NH), 7.69 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H), 7.04 (d, 1H), 5.50 (s amplio, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.66 (t, 4H), 3.02 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 2.36-2.46 (m, 8H), 1.87 (quint, 2H), 1.32 (d, 6H).

15

MS: 579 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 118: N-(3-[6-aliloxi-4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-butiramida:

20



25

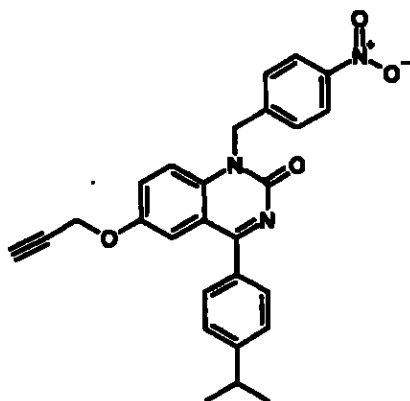
p.f. 152-153°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.52 (s, NH), 7.70 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.32-7.45 (m, 5H), 7.25-7.29 (m, 2H + CHCl₃), 7.03 (d, 1H), 5.90-6.06 (m, 1H), 5.52 (s amplio, 2H), 5.26-5.38 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.35-2.57 (m, 12H), 2.24 (s, 3H), 1.89 (quint, 2H), 1.32 (d, 6H).

MS: 594 (M+1)⁺.

Los compuestos de los siguientes ejemplos, que tienen un sustituyente de nitrógeno en R₂ en la posición **para** u **orto**, se preparan en analogía a los ejemplos que tienen esos sustituyentes en la posición **meta** descritos anteriormente:

Ejemplo 119: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(4-nitro-bencil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona:



p.f. 172°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.19 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.64 (s amplio, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (t,

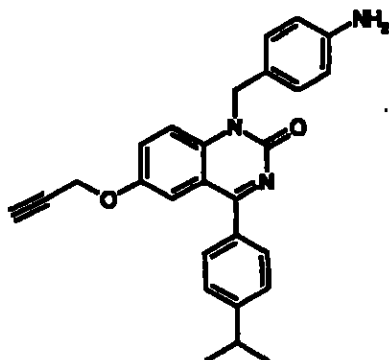
+89
181

1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 454 (M+1)⁺.

Ejemplo 120: 1-(4-amino-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona:

5



10

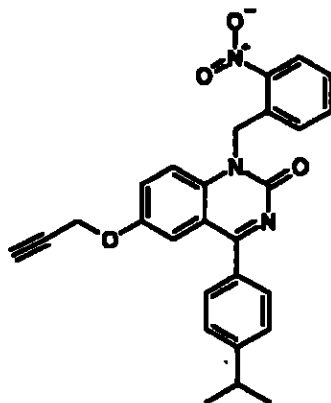
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.19 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.64 (s amplio, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

15

MS: 424 (M+1)⁺.

Ejemplo 121: 1-(2-nitro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona:

20



25

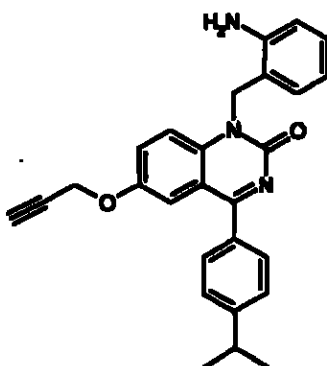
185
182

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.24 (d, H), 7.78 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 5.94 (s, 2H), 4.68 (d, 2H), 3.03 (hept, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.35 (d, 6H).

5 MS: 454 (M+1)⁺.

Ejemplo 122: 1-(2-amino-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona:

10



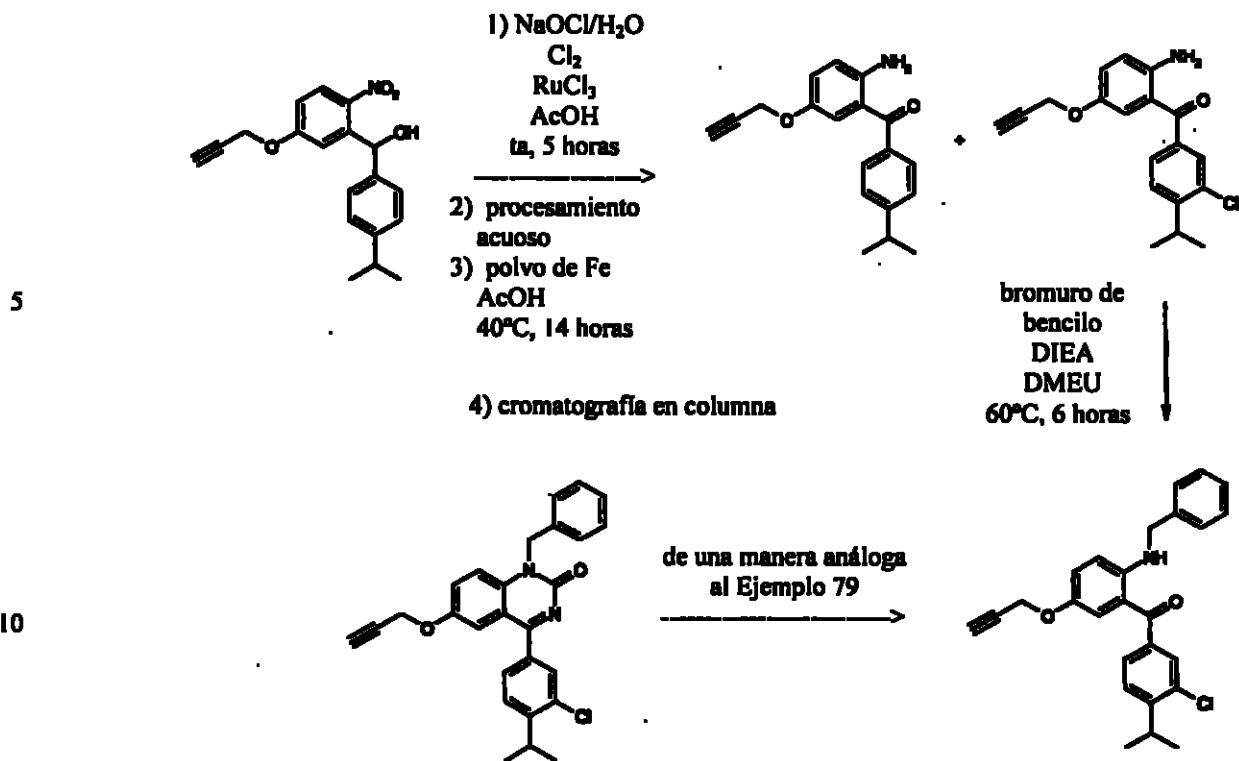
15 p.f. 74-75°C

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.73 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.30-7.38 (m, 4H), 7.15 (d, 2H), 6.62 (d, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.66 (s amplio, NH_2), 3.01 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

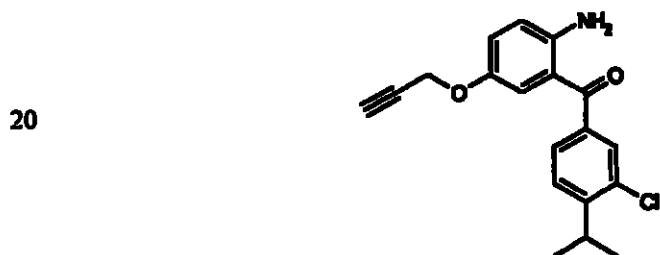
20 MS: 424 (M+1)⁺.

Ejemplo 123: Síntesis de 1-bencil-4-(3-cloro-4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:

25

186
183

A. Síntesis de (2-amino-5-prop-2-iniloxi-fenil)-(3-cloro-4-isopropil-fenil)-metanona:



25 A una solución de 825 gramos (2.43 moles) de (4-isopropil-fenil)-(2-nitro-5-prop-2-iniloxi-fenil)-metanol en 8.25 litros de ácido acético, se le agregan 1.70 litros de

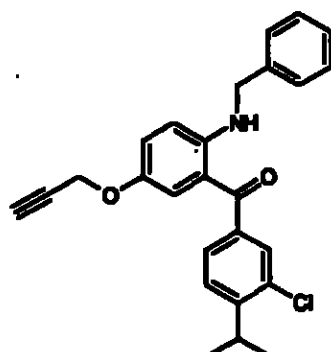
787
184

una solución acuosa de hipoclorito de sodio (aproximadamente al 15 por ciento) conteniendo cloro disuelto como impureza. En pequeñas porciones, se agregan 40 gramos de RuCl_3 . Después de 5 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con agua y terbutilmetiléter. La capa orgánica se evapora, dando un intermediario crudo.

Una porción de éste (387.3 gramos) se disuelve en 6.0 litros de ácido acético antes de agregar 535 gramos de polvo de hierro. Después de agitar durante 14 horas a 40°C , la mezcla de reacción se extrae con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y se evapora. La cromatografía en columna produce, además de la (2-amino-5-prop-2-iniloxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona, también la (2-amino-5-prop-2-iniloxi-fenil)-(3-cloro-4-isopropil-fenil)-metanona. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.67 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.78 (s, amplio, 2H), 4.55 (d, 2H), 3.47 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.30 (d, 6H). P.f.: 94°C (hexanos/éter).

B. Síntesis de (2-bencilamino-5-prop-2-iniloxi-fenil)-(3-cloro-4-isopropilfenil)-metanona (sal de ácido clorhídrico).

~~183~~
185



5

A una solución de 100 miligramos (0.305 milimoles) de la amina preparada anteriormente, en 1 mililitro de DMEU, se le agregan 28.5 microlitros (0.336 milimoles) de DIEA y 40 microlitros (0.336 micromoles) de bromuro de bencilo. Después de calentar durante 6 horas a 60°C, la mezcla de reacción se extrae con ácido clorhídrico diluido y éter. El producto crudo se purifica mediante HPLC de preparación en fase inversa. La sal de ácido clorhídrico se obtiene mediante el tratamiento de una solución etérea de la amina libre con HCl gaseoso.

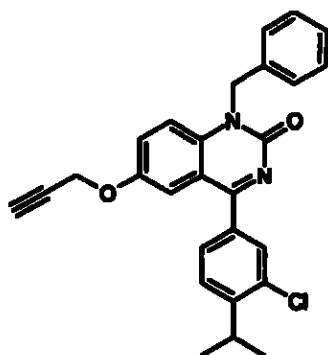
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.12 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 3H), 7.09 (d, 1H), 4.69 (d, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.46 (hept, 1H), 2.61 (t, 1H), 1.30 (d, 6H).

20

MS: 420 (30), 418 (100) (M+1)⁺ (patrón de isótopo de cloro).

C. Síntesis de 1-bencil-4-(3-cloro-4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:

25



5

El compuesto del título se prepara a partir de (2-bencilamino-5-prop-2-iniloxi-fenil)-(3-cloro-4-isopropilfenil)-metanona (sal de ácido clorhídrico), mediante ciclación con cianato de sodio, de una manera análoga al método descrito para la preparación del Ejemplo 62.

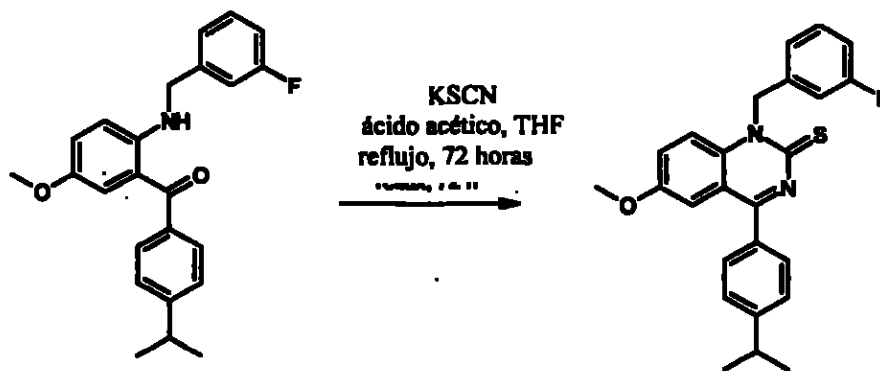
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.80 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37-7.27 (m, 7H), 5.59 (s, 2H), 3.51 (hept, 1H), 2.64 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

15

MS: 445 (30), 443 (100) ($\text{M}+1$)⁺ (patrón de isótopo de cloro).

Ejemplo 124: Síntesis de 1-(3-fluoro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolina-2-tiona:

20



25

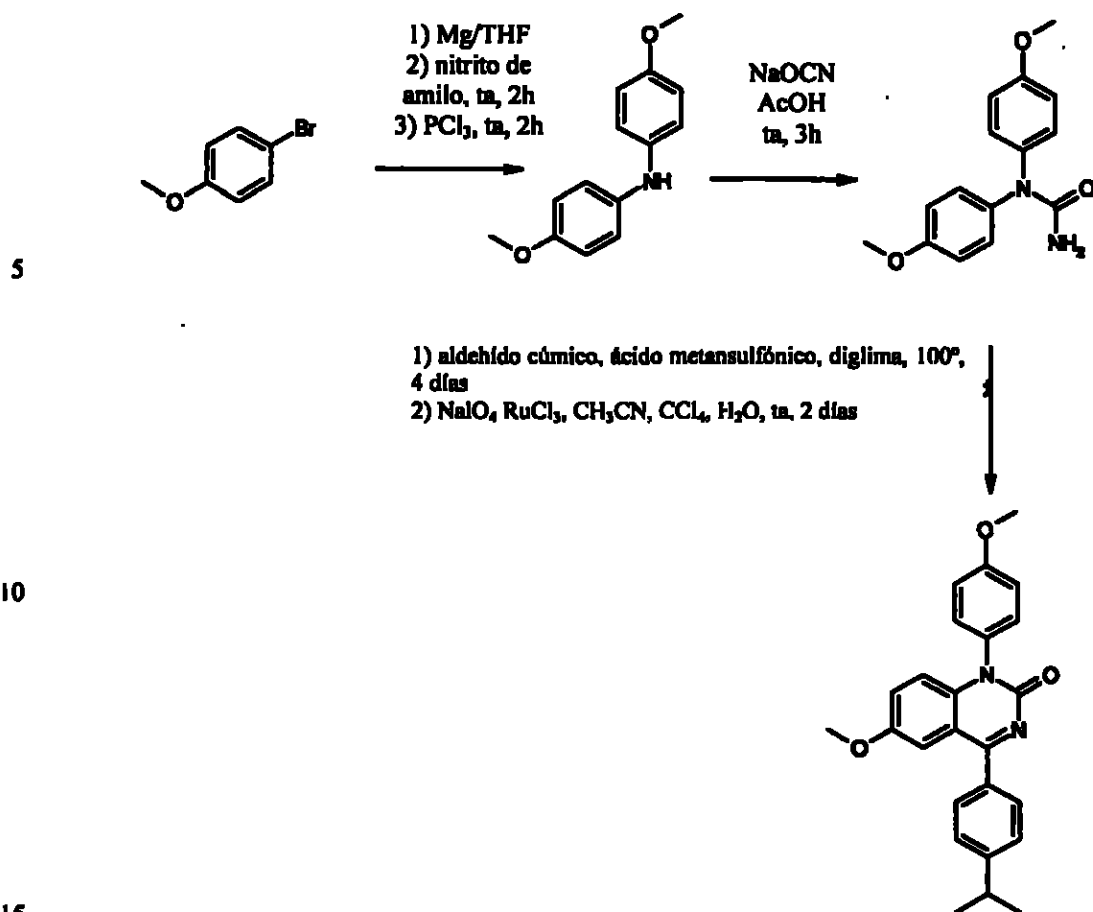
190
187

A una solución de 18 miligramos (47.7 micromoles) de [2-(3-fluoro-bencilamino)-5-metoxi-fenil]-(4-isopropil-fenil)-metanona en 0.5 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan 6.9 miligramos (71.5 micromoles) de tiocianato de potasio y 0.5 mililitros de ácido acético. Después de agitar durante la noche a 60°C, se agregan 20.9 miligramos adicionales (215 micromoles) de cianato de potasio, y la agitación se continúa a 80°C durante 24 horas adicionales. La extracción con hidróxido de sodio acuoso y diclorometano, seguida por HPLC de preparación, proporciona la 1-(3-fluoro-bencil)4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolina-2-tiona.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.78 (d, 2H), 7.40-7.24 (m, 6H), 7.07 (d, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.20 (amplio, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 419 (M+1)⁺.

Ejemplo 125: 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:



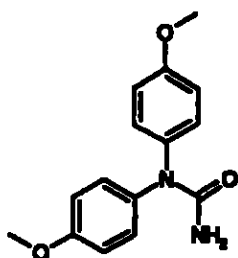
A. Síntesis de bis-(4-metoxi-fenil)-amina:



25 Se preparan 5.61 miligramos (30 milimoles) de reactivo de Grignard de 4-bromoanisol en tetrahidrofurano (30

- mililitros) utilizando 0.72 gramos (30 milimoles) de polvo de magnesio. Se agrega por goteo al reactivo de Grignard, una solución de nitrito de amilo (1.33 mililitros, 10 milimoles) en tetrahidrofurano (30 mililitros), mientras que se mantiene la temperatura a aproximadamente la temperatura ambiente mediante enfriamiento en un baño de agua fría. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se agregan con cuidado 0.873 mililitros (10 milimoles) de tricloruro de fósforo disueltos en 10 mililitros de tetrahidrofurano. Después de otras 2 horas, se agregan 100 mililitros de hidróxido de sodio acuoso (1M), y se evapora el solvente orgánico. La extracción con diclorometano seguida por cromatografía por evaporación produce la bis-(4-metoxi-fenil)-amina.
- ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 6.83 (amplio, 8H), 3.78 (amplio, 6H).
- B. Síntesis de 1,1-bis-(4-metoxi-fenil)-urea:

20



- Una solución de 423 miligramos (1.85 milimoles) de bis-(4-metoxi-fenil)-amina en 8 mililitros de ácido acético, se trata con 120 miligramos (1.85 milimoles) de cianato de sodio. Después de 4.5 horas, la mezcla de reacción se vierte

sobre una solución de 8 gramos de hidróxido de sodio en 100 mililitros de agua. El precipitado resultante se filtra y se seca.

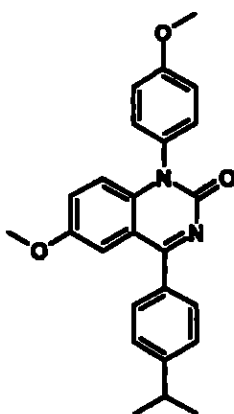
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.26-7.22 (m, 4H), 6.89-6.85 (m, 4H)

5 [sistema centrífugo que no es de primer orden], 4.66 (amplio, 2H), 3.79 (s, 3H).

MS: 273 ($\text{M}+1$)⁺.

C. Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

10



15

Una solución de 144 miligramos (0.53 milimoles) de 1,1-bis-(4-metoxi-fenil)-urea, 160 microlitros (1.06 milimoles) de aldehído cúmico, y 16 microlitros (0.27 milimoles) de ácido metansulfónico en 1 mililitro de diglima, se calienta durante 4 días a 100°C. La mezcla de reacción se extrae con agua/diclorometano, y se aísla el intermediario de dihidro-quinazolinona mediante HPLC de preparación. La oxidación con tricloruro de rutenio y peryodato de sodio, como se describe anteriormente, proporciona la 4-(4-

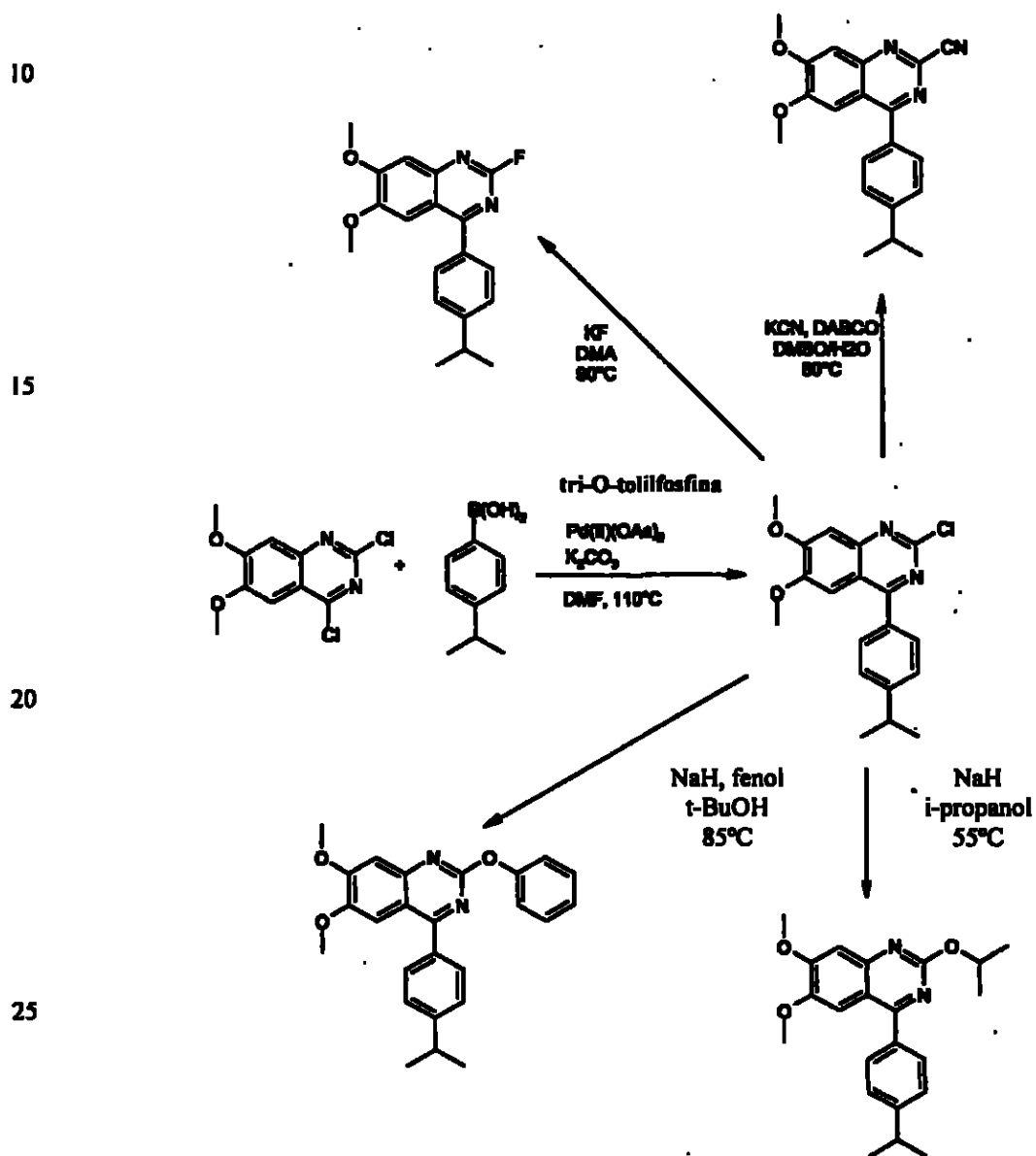
25

isopropil-fenil)-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.03 (hept, 1H), 1.33 (d, 6H).

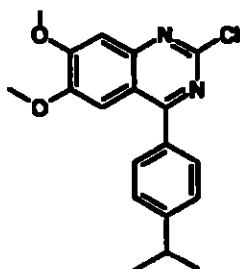
MS: 401 ($\text{M}+1$) $^+$.

Síntesis de 2-cloro-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-quinazolina y compuestos relacionados:



195
192

Ejemplo 126: 2-cloro-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-quinazolina:



5

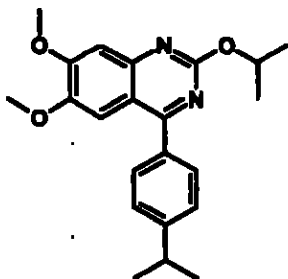
A una solución de 1.4 gramos (5.5 milimoles) de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxi-quinazolina en 25 mililitros de dimetilformamida, se le agregan 334 miligramos (1.1 milimoles) de tri-O-tolilfosfina, 1.0 gramos (6.1 milimoles) de ácido 4-isopropilbencenborónico, 142 miligramos (0.63 milimoles) de acetato de paladio(II), y 5.5 mililitros de una solución acuosa de K_2CO_3 2N. Después de calentar durante 3 horas a 110°C, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se filtra (Celite). La solución se extrae con éter/salmuera; la capa orgánica se seca y se evapora. La cristalización a partir de éter proporciona el producto deseado como un sólido amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.73 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 343 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 127: 2-isopropoxi-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-quinazolina:

25



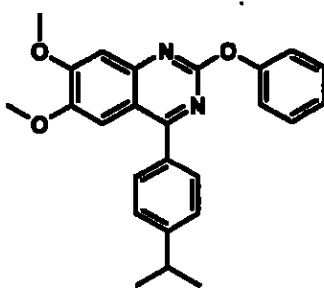
5

11 miligramos (0.44 milimoles) de NaH se disuelve en 2 mililitros de isopropanol, y se agitan durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de ese tiempo, se agregan 30 miligramos (0.088 milimoles) de 2-cloro-4-(4-isopropil-
 10 fenil)-6,7-dimetoxi-quinazolina, y la solución se agita a 55°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, y se extrae con salmuera. La capa orgánica se seca y se evapora. Después de la cromatografía (hexano/acetato de etilo), se obtiene el producto como un
 15 aceite amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.73 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.49 (hept, 1H), 4.06 (s, 3), 3.89 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 1.46 (d, 6H), 1.32 (d, 6H).

MS: 367 ($\text{M}+1$) $^+$.

20 **Ejemplo 128: Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-2-fenoxi-quinazolina:**



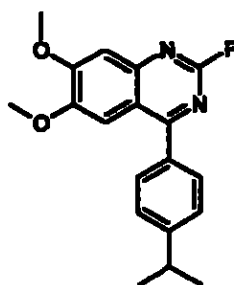
25

216 miligramos (2.30 milimoles) de fenol, y 11 miligramos (0.44 milimoles), se disuelven e 2 mililitros de butanol terciario, y la solución resultante se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de ese tiempo, se
5 agregan 80 miligramos (0.23 milimoles) de 2-cloro-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-quinazolina, y la solución se agita a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con éter, y se extrae con salmuera. La capa orgánica se seca y se evapora. Después de la cromatografía
10 (hexano/acetato de etilo), se obtiene el producto como un sólido amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, 2H), 7.46-7.19 (m, 9H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 401 (M+1) $^+$.

15 **Ejemplo 129: Síntesis de 2-fluoro-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-quinazolina:**



20

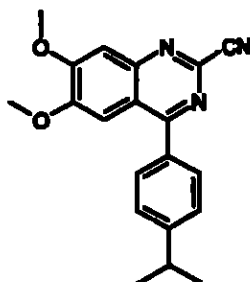
Una solución de 80 miligramos (0.23 milimoles) de 2-cloro-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-quinazolina, y 100
25 miligramos (1.70 milimoles) de KF en 1 mililitro de

dimetilacetamida, se agita a 90°C durante 5 días. Después de la extracción (acetato de etilo/salmuera), la capa orgánica se seca y se evapora. La cromatografía por evaporación (hexano/acetato de etilo) produce 25 miligramos (33 por ciento) del producto como un aceite amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, 2H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.03 (hept, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 327 (M^+) $^+$.

10 **Ejemplo 130: Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-carbonitrilo:**



15

A una solución de 30 miligramos (0.49 milimoles) de KCN, y 5.7 miligramos (0.05 milimoles) de DABCO en 2 mililitros de sulfóxido de dimetilo, se les agrega 1 mililitro de agua. Se agregan 70 miligramos (0.20 milimoles) de 2-cloro-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-quinazolina, y la mezcla resultante se agita a 80°C durante 4 días. Después de la extracción (acetato de etilo/salmuera), la capa orgánica se seca y se evapora. La cromatografía por

25

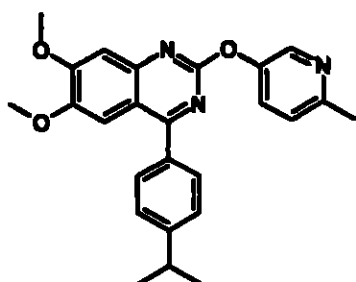
evaporación (hexano/acetato de etilo) produce 18 miligramos (27 por ciento) del producto como un aceite amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.48-7.42 (m, 4H), 4.10 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.04 (hept, 1H), 1.34 (d, 6H).

5 MS: 334 (M+1)⁺.

Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía a los ejemplos descritos inmediatamente antes:

10 **Ejemplo 131: 4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-2-(6-metil-piridin-3-iloxi)-quinazolina:**



15

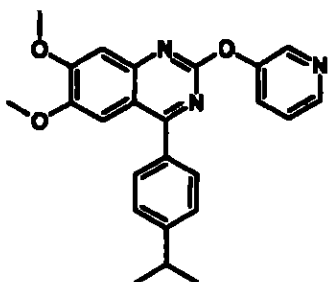
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.60 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.33 (d, 6H).

20

MS: 416 (M+1)⁺.

Ejemplo 132: 4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-2-(piridin-3-iloxi)-quinazolina:

25



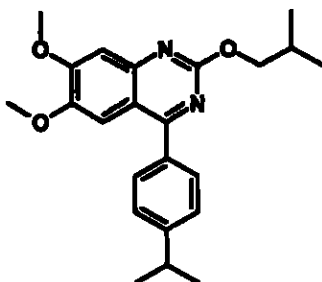
5

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.84 (amplio, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.92 (amplio, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.60 (amplio, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.03 (hept, 1H), 1.33 (d, 6H).

10

MS: 402 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 133: 2-isobutoxi-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-quinazolina:



15

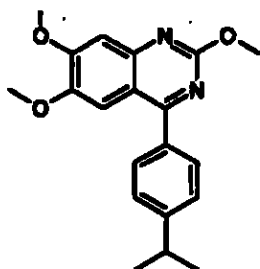
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.03 (hept, 1H), 2.20 (hept, 1H), 1.34 (d, 6H), 1.09 (d, 6H).

20

MS: 381 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 134: 4-(4-isopropil-fenil)-2,6,7-trimetoxi-quinazolina:

25

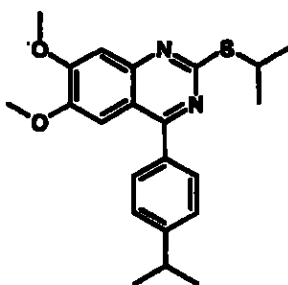
201
198

5

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.34 (d, 6H).

10 MS: 339 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 135: 4-(4-isopropil-fenil)-2-isopropilsulfanil-6,7-dimetoxi-quinazolina:



15

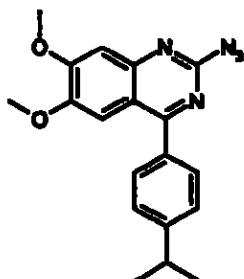
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.80 (d, 2H), 7.52-7.40 (m, 4H), 4.38 (hept, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.07 (hept, 1H), 1.53 (d, 6H), 1.36 (d, 6H).

20

MS: 383 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 136: 2-azido-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-quinazolina:

25

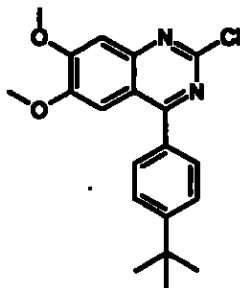
202
199

5

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.13 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.03 (hept, 1H), 1.36 (d, 6H).

10 MS: 350 (M+1)⁺.

Ejemplo 137: 4-(4-terbutil-fenil)-2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina:



15

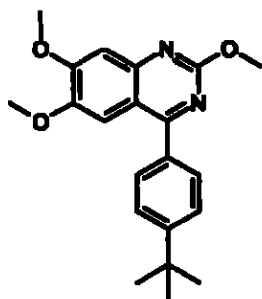
^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.78 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

20

MS: 357 (M+1)⁺.

Ejemplo 138: 4-(4-terbutil-fenil)-2,6,7-trimetoxi-quinazolina:

25

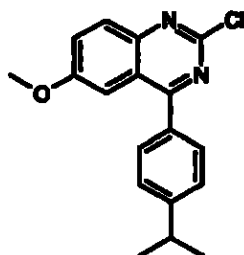
203
200

5

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.77 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

MS: 353 ($\text{M}+1$) $^+$.

10 **Ejemplo 139: 2-cloro-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-quinazolina:**

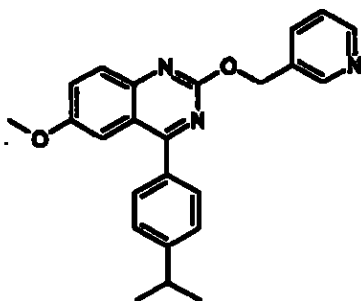


15

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.96 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.03 (hept, 1H), 1.35 (d, 6H).

20 MS: 313 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 140: 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-(piridin-3-ilmetoxi)-quinazolina:



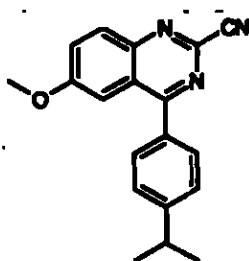
25

207
201

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.92 (amplio, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.82-7.39 (m, 8H), 5.70 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 386 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 **Ejemplo 141: 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-quinazolin-2-carbonitrilo:**

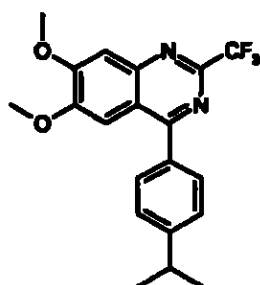


10

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.08 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.04 (hept, 1H), 1.34 (d, 6H).

15 MS: 304 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 142: 4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-2-trifluorometil-quinazolina:



20

Una mezcla de 100 miligramos (0.29 milimoles) de 2-
25 cloro-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-quinazolina, 45

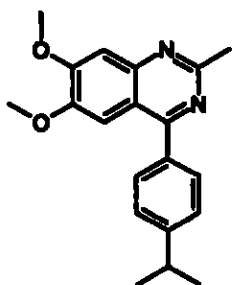
205
202

miligramos (1.16 milimoles) de polvo de cobre, y 107 microlitros (1.16 milimoles) de CF_2Br_2 en 2 mililitros de dimetilacetamida, se agita a 150°C durante 2 días. Después de la extracción con agua y acetato de etilo, se aísla el
5 compuesto del título mediante cromatografía por evaporación.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.77 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.03 (hept, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 377 ($\text{M}+1$) $^+$.

10 **Ejemplo 143: Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-2-metil-quinazolina:**



15

A 166 miligramos (1.16 milimoles) de CuBr en 4 mililitros de tetrahidrofurano, se les agregan por goteo, a -
20 78°C , 773 microlitros (2.32 milimoles) de una solución 3M de yoduro de metilmagnesio. Después de agitar durante 20 minutos, se agregan 50 miligramos (0.145 milimoles) de 2-cloro-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-quinazolina la misma temperatura. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de
25 reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente, y se

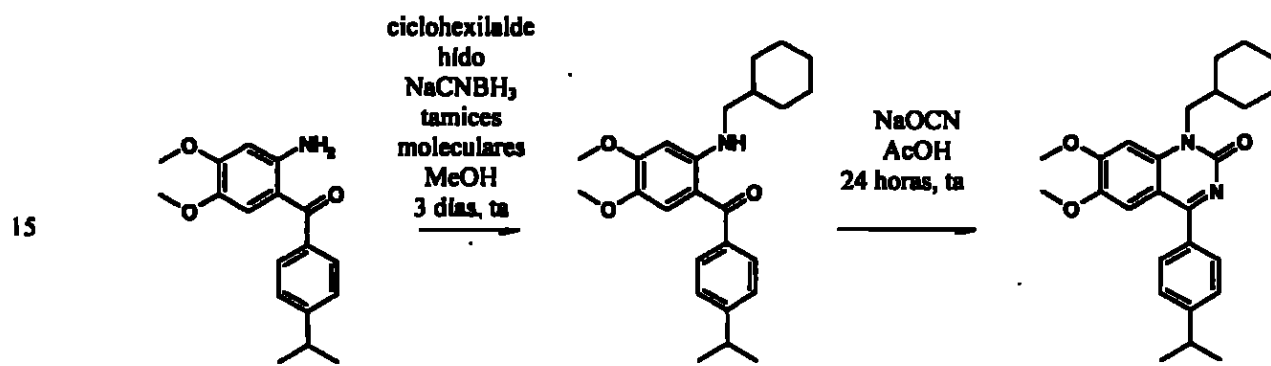
200
203

continúa la agitación durante la noche. Después de la dilución con 50 mililitros de acetato de etilo, y de la filtración, la mezcla de reacción se extrae con salmuera. La evaporación de la fase orgánica produce el compuesto del título.

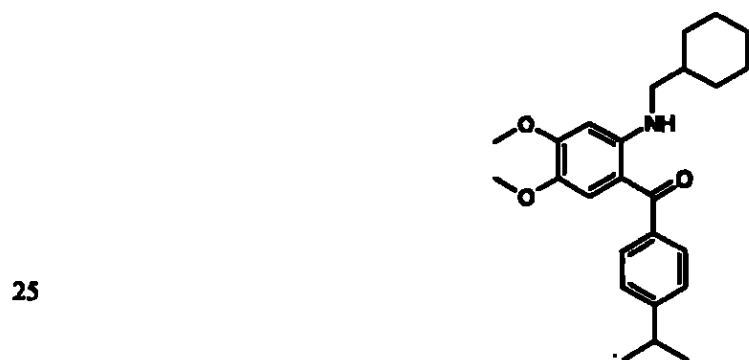
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.70 (d, 2H), 7.44-7.33 (m, 4H), 4.07 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS: 323 (M+1) $^+$.

Ejemplo 144: Síntesis de 1-ciclohexilmetil-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1H-quinazolin-2-ona:



A. Ejemplo: Síntesis de [2-(ciclohexilmetil-amino)-4,5-dimetoxi-fenil]-(4-isopropil-fenil)-metanona:

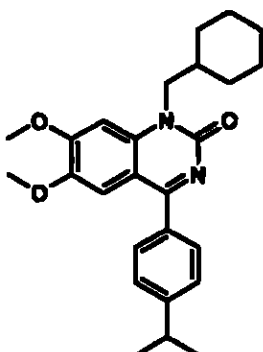


207
204

A una mezcla de 100 miligramos (0.334 milimoles) de (2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona, 37 microlitros (0.306 milimoles) de ciclohexilaldehído, 765 miligramos de tamices moleculares (3Å), y 22 microlitros de ácido acético en 2 mililitros de metanol, se le agregan, después de media hora de agitación, 21 miligramos (0.327 milimoles) de NaCNBH₃. Después de 20 horas de agitación a temperatura ambiente, se agregan 37 microlitros adicionales (0.306 milimoles) de ciclohexilaldehído, y 21 miligramos (0.327 milimoles) de NaCNBH₃, y se continúa la agitación durante 48 horas adicionales. Después de la filtración a través de Celite, la mezcla de reacción se extrae con una solución acuosa de bicarbonato, y acetato de etilo. El producto se purifica mediante HPLC de preparación de fase inversa.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.54 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.27 (s, amplio, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.08 (d, 2H), 2.97 (hept, 1H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.88-1.49 (m, 5H), 1.32-1.01 (m, 4H), 1.29 (d, 6H).
MS: 396 (M+1)⁺.

B. Síntesis de 1-ciclohexilmetil-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1H-quinazolin-2-ona:

208
205

5

A una solución de 50 miligramos (0.126 milimoles) de (2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona en 1 mililitro de ácido acético, se le agregan 8 miligramos (0.126 milimoles) de cianato de sodio. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, se evapora el solvente, y el residuo se extrae con diclorometano/NaOH 0.1M. La recristalización a partir de éter/hexanos produce el compuesto del título.

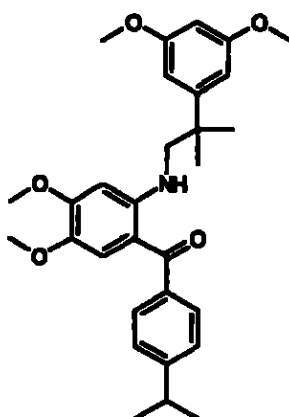
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.69 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.00 (hept, 1H), 2.04-1.62 (m, 7H), 1.31 (d, 6H), 1.32-1.16 (m, 4H).

MS: 421 (M+1)⁺.

El compuesto de metanona del siguiente ejemplo se prepara por analogía al ejemplo descrito inmediatamente antes:

Ejemplo 145: {2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-propilamino]-4,5-dimetoxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona:

25



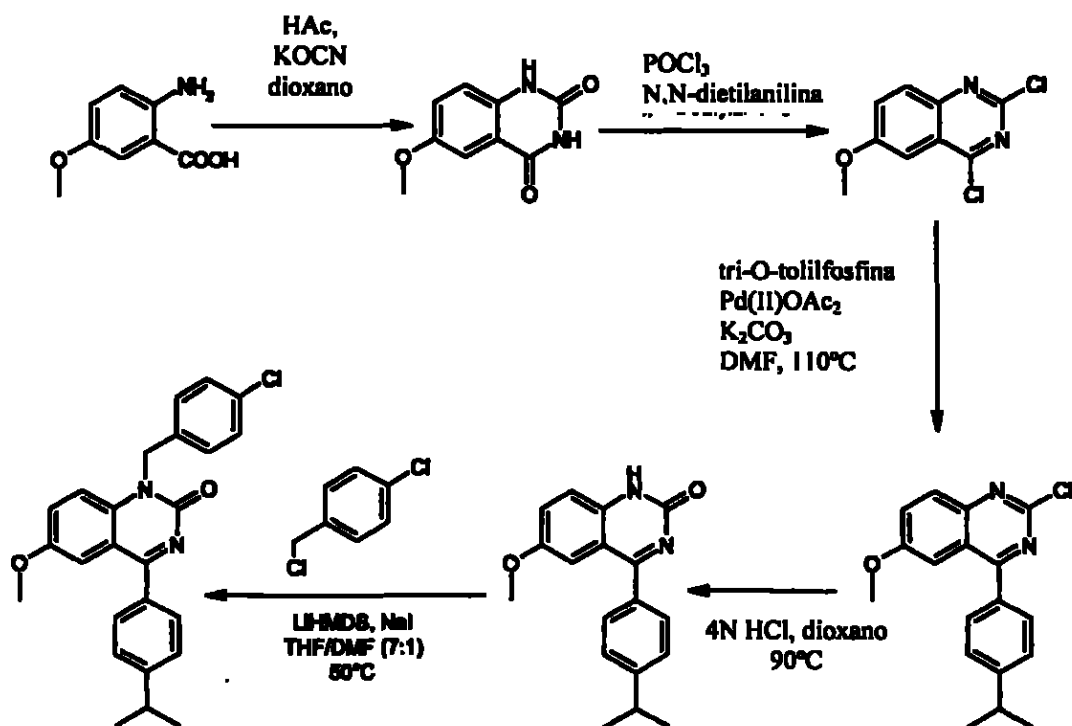
5

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.50 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.31 (t, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.97 (hept, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.29 (d, 6H).

MS: 492 ($\text{M}+1$) $^+$.

Síntesis de 2-cloro-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-quinazolina, y compuestos relacionados:

20



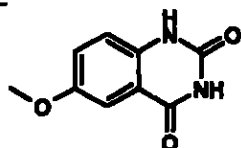
25

240
207

Ejemplo 146: Síntesis de 2-cloro-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-quinazolina.

A. Síntesis de 6-metoxi-1.H.-quinazolina-2,4-diona:

5



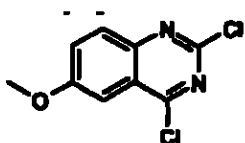
A una solución de 15 gramos (90 milimoles) de ácido 2-amino-5-metoxibenzoico en 100 mililitros de dioxano, se le
10 agregan 6.6 mililitros (117 milimoles) de ácido acético. La mezcla de reacción se enfría (15°C), y se agrega por goteo una solución de 9.4 gramos (117 milimoles) de cianato de potasio en 22 mililitros de agua durante 2 horas. Después de ese tiempo, se agregan 57.4 gramos (1.43 moles) de NaOH, y la
15 mezcla de reacción se pone a reflujo durante 90 minutos. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se acidifica lentamente con 260 mililitros de HCl 12N (pH de 3). El precipitado resultante se filtra, y se lava con agua, acetona, y finalmente éter, para dar cristales ligeramente
20 castaños.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 11.25 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 7.31-7.08 (m, 3H), 3.77 (s, 3H).

MS: 193 (M+1)⁺.

B. Síntesis de 2,4-dicloro-6-metoxi-quinazolina:

25

211
208

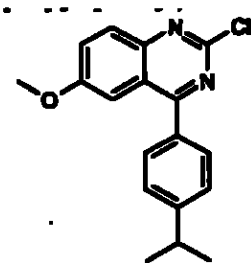
Se agregan 12.4 mililitros (136.3 milimoles) de
 5 POCl₃ y 32.7 mililitros (204.5 milimoles) de N,N-
 dietilanolilina a una suspensión de 13.1 gramos (68.2
 milimoles) de 6-metoxi-1.H.-quinazolina-2,4-diona, y la
 mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 horas.
 Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vierte en 600
 10 mililitros de agua. Después de la extracción con 400
 mililitros de acetato de etilo, la capa orgánica se seca y se
 evapora hasta un volumen de 30 mililitros, para dar un
 precipitado naranja. El precipitado se filtra, se lava con
 tolueno y hexano, y se seca.

15 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 7.97 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.47
 (d, 1H), 3.98 (s, 3H).

MS: 229 (M+1)⁺.

C. Síntesis de 2-clor-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-
 quinazolina:

20



25

A una solución de 6.2 gramos (27 milimoles) de 2,4-

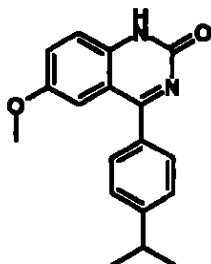
212
209

dicloro-6-metoxi-quinazolina en 100 mililitros de dimetilformamida, se le agregan 1.9 gramos (6.2 milimoles) de tri-O-tolilfosfina, 4.2 gramos (26 milimoles) de ácido 4-isopropilbencenborónico, 620 miligramos (2.7 milimoles) de acetato de paladio (II), y 24 mililitros de una solución acuosa de K_2CO_3 2N. Después de calentarse durante 3 horas a $110^\circ C$, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra (Celite). La solución se extrae con éter/salmuera, y la capa orgánica se seca y se evapora. La cromatografía (hexano/acetato de etilo) da el producto deseado como un aceite amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.92 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.25-7.21 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 313 (M+1)⁺.

Ejemplo 147: Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:



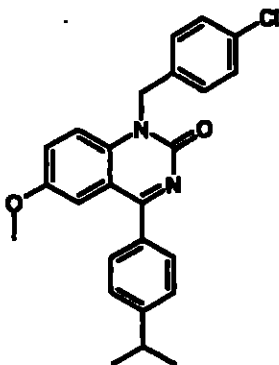
A una suspensión de 2.7 gramos (8.7 milimoles) de cloro-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-quinazolina en 20 mililitros de dioxano, se le agregan 20 mililitros de HCl 4N.

La mezcla de reacción se agita a 90°C durante la noche. El dioxano se evapora, y la fase acuosa residual se ajusta a un pH de 12 con NaOH concentrado. El precipitado resultante se extrae con acetato de etilo, la capa orgánica se seca y se evapora para dar el producto deseado como un sólido amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 7.63 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.29 (hept, 1H), 1.26 (d, 6H).

MS: 295 (M+1)⁺.

Ejemplo 148: Síntesis de 1-(4-cloro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:



A una solución de 100 miligramos (0.34 milimoles) de 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona en 3 mililitros de tetrahidrofurano/dimetilformamida (7:1), se le agrega LiHMDS (510 microlitros de una solución 1M en tetrahidrofurano), 109 miligramos (0.68 milimoles) de cloruro de 4-clorobencilo, y 76 miligramos (0.51 milimoles) de yoduro de sodio. La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante la

24
211

noche. Después de la extracción con acetato de etilo/salmuera, la capa orgánica se seca y se evapora. Después de la cromatografía (hexano/acetato de etilo), se obtiene el producto como un aceite amarillo.

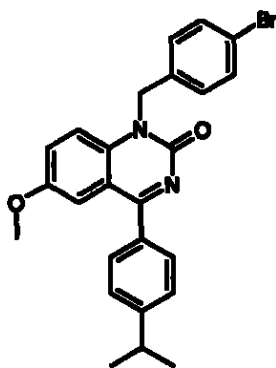
5 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 7.70 (d, 2H), 7.48-7.29 (m, 8H), 7.20 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 1.27 (d, 6H).

MS: 419 (M+1) $^+$.

10 Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía a los ejemplos descritos inmediatamente antes.

Ejemplo 149: 1-(4-bromo-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

15



20

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 2H), 7.46-7.36 (m, 5H), 7.27-7.16 (m, 4H), 5.49 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.00 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

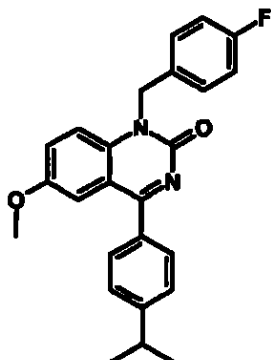
MS: 465 (M+1) $^+$.

25 **Ejemplo 150:** 1-(4-fluoro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-

213
212

metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

5

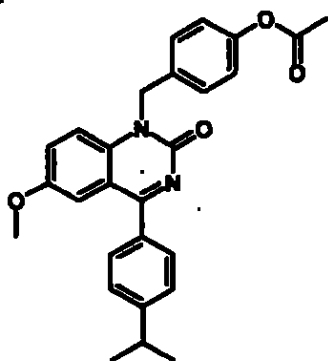


^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 2H), 7.40-7.20 (m, 7H),
10 7.04-6.98 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.01 (hept,
1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 403 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 151: 4-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-
quinazolin-1-ilmetil]-feniléster del ácido acético:

15



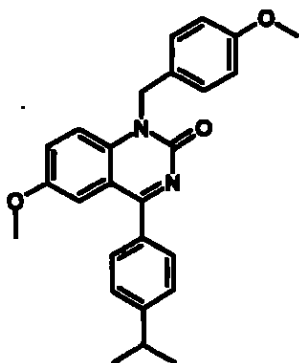
20

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ : 7.77 (d, 2H), 7.42-7.21 (m, 7H),
7.04 (d, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H),
2.25 (s, 3H), 1.35 (d, 6H).

25 MS: 443 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 152: 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-(4-metoxi-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

5

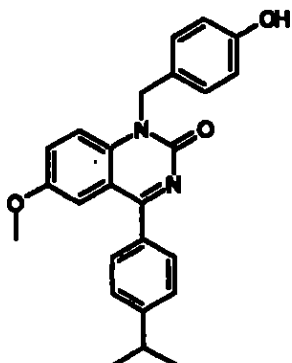


10 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 7.68 (d, 2H), 7.50-7.41 (m, 4H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.87 (d, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.00 (hept, 1H), 1.26 (d, 6H).

MS: 415 (M+1) $^+$.

Ejemplo 153: 1-(4-hidroxibencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

15



20

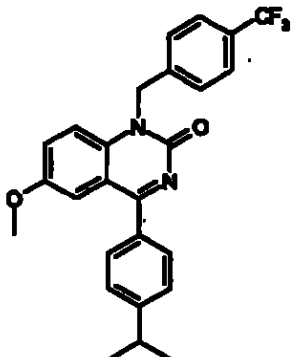
^1H -RMN (300 MHz, CDCl $_3$): 7.67 (d, 2H), 7.42-7.25 (m, 5H), 7.13 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.99 (hept, 1H), 1.26 (d, 6H).

25

~~217~~
214

MS: 401 (M+1)⁺.

Ejemplo 154: 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-(4-trifluorometil-bencil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

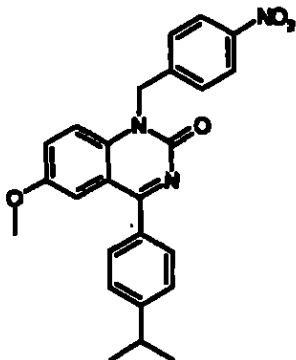


10

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.42-7.20 (m, 6H), 7.15 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 453 (M+1)⁺.

15 **Ejemplo 155:** 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-(4-nitro-bencil)-1.H.-quinazolin-2-ona:



25

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 8.18 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.55-7.22 (m, 7H), 5.63 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H),

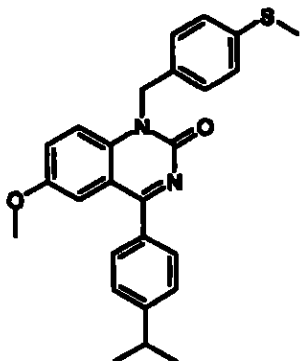
218
215

1.2 (d, 6H).

MS: 430 (M+1)⁺.

Ejemplo 156: 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-(4-metilsulfanil-bencil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

5



10

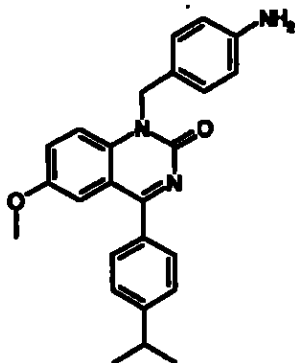
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 7.69 (d, 2H), 7.49-7.44 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 5H), 5.44 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.27 (d, 6H).

15

MS: 431 (M+1)⁺.

Ejemplo 157: 1-(4-amino-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

20



25

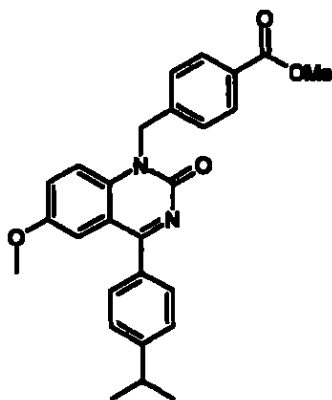
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.71 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.39-7.06

~~219~~
216

(m, 6H), 6.72-6.64 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.00 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 400 (M+1)⁺.

Ejemplo 158: Metiléster del ácido 4-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico



10

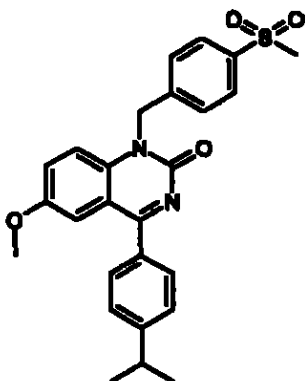
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 7.90 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.49-7.36 (m, 6H), 7.20 (d, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.27 (d, 6H).

15

MS: 443 (M+1)⁺.

Ejemplo 159: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(4-metansulfonil-bencil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

20



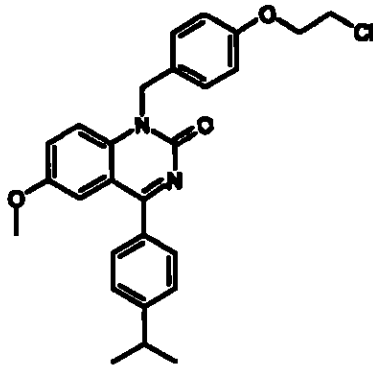
25

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 7.87 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.54-7.42 (m, 6H), 7.21 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.27 (d, 6H).

MS: 463 (M+1) $^+$.

5 **Ejemplo 160:** 1-[4-(2-cloro-etoxi)-bencil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

10



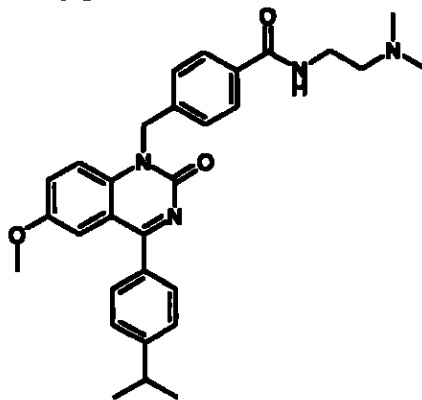
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.71 (d, 2H), 7.41-7.20 (m, 7H), 6.83 (d, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.18 (t, 3H), 3.81-3.73 (m, 5H), 3.01 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

15

MS: 463 (M+1) $^+$.

Ejemplo 161: N-(2-dimetilamino-etil)-4-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzamida:

20



25

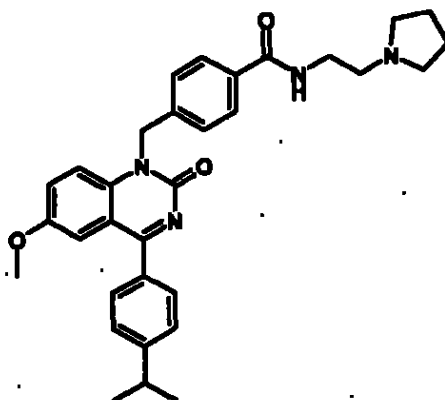
221
218.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.79-7.71 (m, 4H), 7.42-7.13 (m, 7H), 6.85 (amplio, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.51 (t, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.32 (d, 6H).

MS: 499 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 **Ejemplo 162:** 4-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida:

10



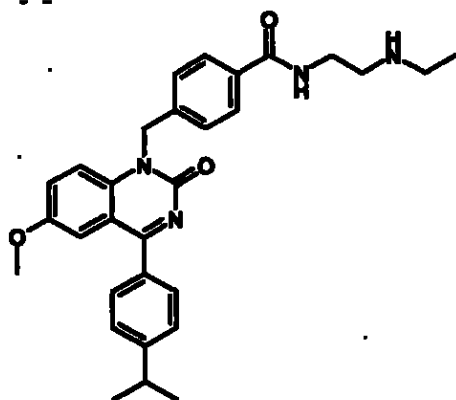
15 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.79 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.42-7.13 (m, 7H), 5.57 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (q, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.78 (t, 2H), 2.66 (s, 4H), 1.82 (s, 4H), 1.32 (d, 6H).

MS: 525 ($\text{M}+1$) $^+$.

20

Ejemplo 163: N-(2-etilamino-etil)-4-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzamida:

25

222
219

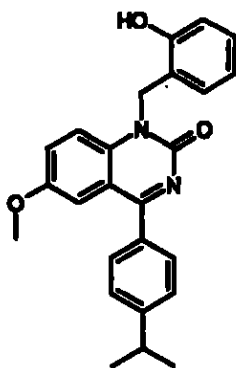
5

10

^1H -RMN (300 MHz, MeOD): 7.81 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.52-7.32 (m, 7H), 5.63 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 3.16-2.97 (m, 5H), 1.34 (d, 6H), 1.26 (t, 3H).

MS: 499 (M+1)⁺.

Ejemplo 164: 1-(2-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:



15

20

^1H -RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.94 (s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.50-7.20 (m, 6H), 6.98 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 401 (M+1)⁺.

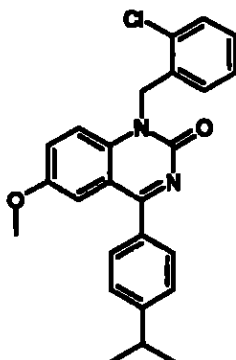
25

Ejemplo 165: 1-(2-cloro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-

223
220

metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

5

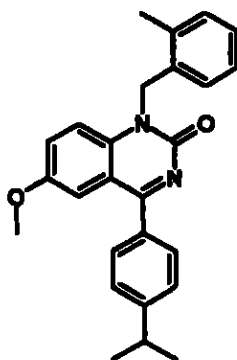


10 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, 2H), 7.45-6.93 (m, 9H), 5.63 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 419 (M+1)⁺.

Ejemplo 166: 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-(2-metil-bencil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

15



20

^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.73 (d, 2H), 7.50-6.88 (m, 8H), 6.53 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.03 (hept, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (d, 6H).

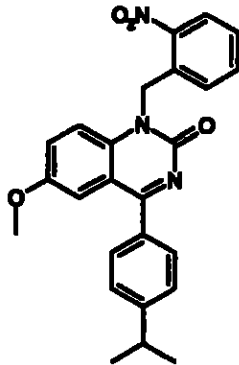
MS: 399 (M+1)⁺.

25 **Ejemplo 167:** 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-(2-nitro-

224
221

bencil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

5

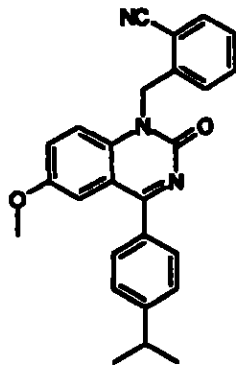


^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 8.24 (dd, 1H), 7.60-7.39 (m, 8H),
10 6.92 (dd, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.03 (hept, 1H),
1.28 (d, 6H).

MS: 430 (M+1) $^+$.

Ejemplo 168: 2-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-
quinazolin-1-ilmetil]-benzonitrilo:

15



20

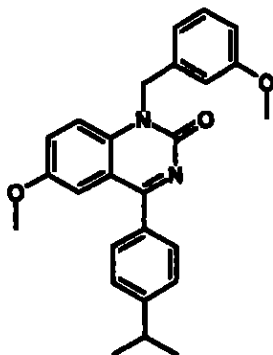
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 7.92 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.61-
7.39 (m, 6H), 7.23 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.73
(s, 3H), 3.03 (hept, 1H), 1.27 (d, 6H).

25 MS: 410 (M+1) $^+$.

225
222

Ejemplo 169: 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-(3-metoxi-bencil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

5

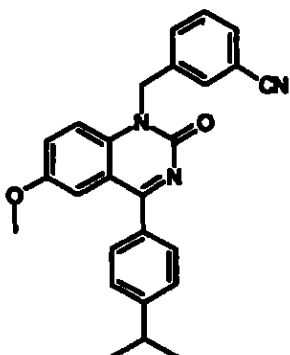


10 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 7.70 (d, 2H), 7.49-7.44 (m, 4H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.89-6.75 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.01 (hept, 1H), 1.27 (d, 6H).

MS: 415 (M+1) $^+$.

Ejemplo 170: 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzonitrilo:

15



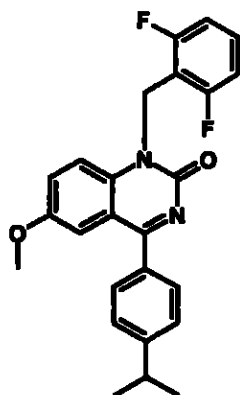
20

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 7.82-7.42 (m, 10H), 7.20 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.27 (d, 6H).

25 MS: 410 (M+1) $^+$.

226
223

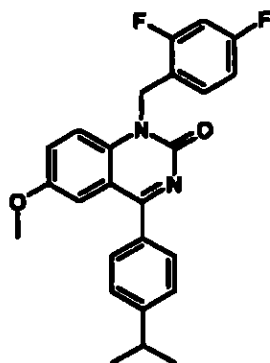
Ejemplo 171: 1-(2,6-difluoro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-
6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.72 (s, 2H), 7.40-7.23 (m, 6H), 6.87 (t, 2H), 5.71 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.00 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 421 (M+1)⁺.

Ejemplo 172: 1-(2,4-difluoro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-
6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

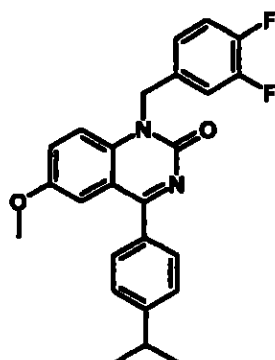


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.72 (d, 2H), 7.43-7.20 (m, 6H), 6.62-6.73 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

~~227~~
224

MS: 421 (M+1)⁺.

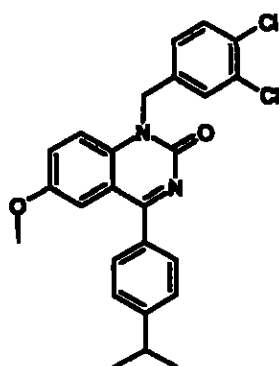
Ejemplo 173: 1-(3,4-difluoro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-
6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.73 (d, 2H), 7.42-7.05 (m, 8H), 5.49 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 421 (M+1)⁺.

15 **Ejemplo 174:** 1-(3,4-dicloro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-
6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

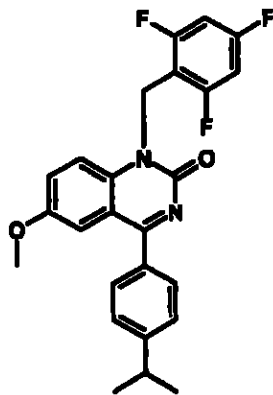


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.71 (d, 2H), 7.42-7.13 (m, 8H), 5.49 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

225

MS: 453 (M+1)⁺.

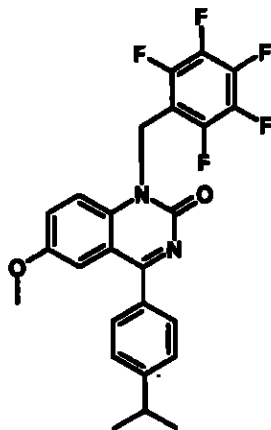
Ejemplo 175: 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-(2,4,6-trifluoro-bencil)-1.H.-quinazolin-2-ona:



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.72 (d, 2H), 7.40-7.25 (m, 5H), 6.66 (t, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.00 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 439 (M+1)⁺.

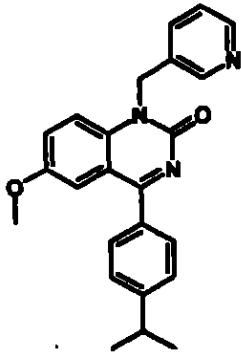
Ejemplo 176: 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-pentafluorofenilmetil-1.H.-quinazolin-2-ona:



^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.71 (d, 2H), 7.42-7.20 (m, 5H), 5.68 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 475 ($\text{M}+1$) $^+$.

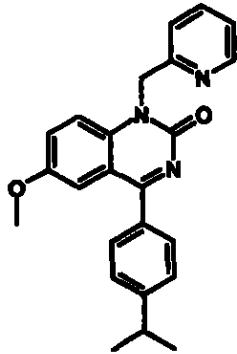
Ejemplo 177: 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-piridin-3-ilmetil-1.H.-quinazolin-2-ona:



^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 9.17 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.46-7.35 (m, 4H), 5.78 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 386 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 178: 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-piridin-2-ilmetil-1.H.-quinazolin-2-ona:



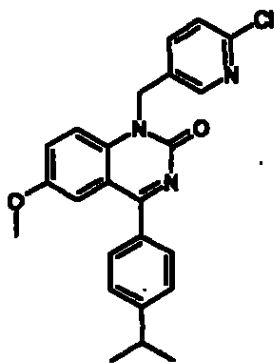
230
227

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.57 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41-7.175 (m, 6H), 5.65 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 386 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 **Ejemplo 179:** 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:

10

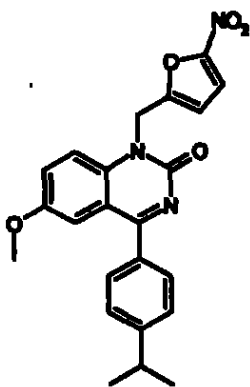


15 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.46 (d, 1H), 7.74-7.65 (m, 3H), 7.41-7.16 (m, 6H), 5.52 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 420 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 180: 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-(5-nitro-furan-2-ilmetil)-1.H.-quinazolin-2-ona:

20



25

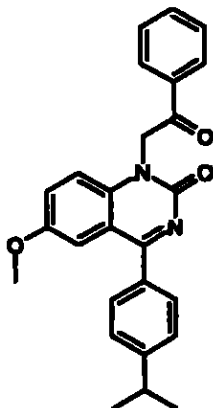
~~231~~
228

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.69 (s, 2H), 7.56-7.37 (m, 6H), 6.70 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 420 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 **Ejemplo 181: 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-(2-oxo-2-fenil-etil)-1.H.-quinazolin-2-ona:**

10

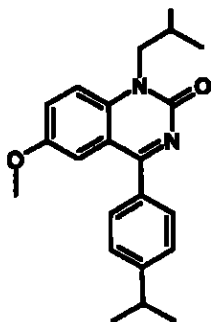


15 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.09 (d, 2H), 7.75-7.22 (m, 9H), 6.97 (d, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 413 ($\text{M}+1$) $^+$.

20 **Ejemplo 182: 1-isobutil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona:**

25

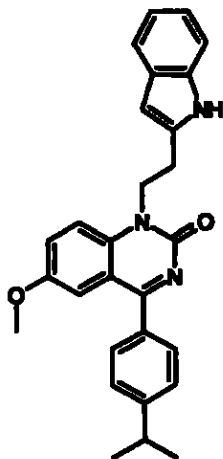


^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 7.72-7.40 (m, 6H), 7.18 (d, 1H), 4.08 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.00 (hept, 1H), 2.15 (hept, 1H), 1.23 (d, 6H), 0.95 (d, 6H).

MS: 351 (M+1) $^+$.

5 **Ejemplo 183:** 1-[2-(1H-indol-2-il)-etil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1H-quinazolin-2-ona:

10

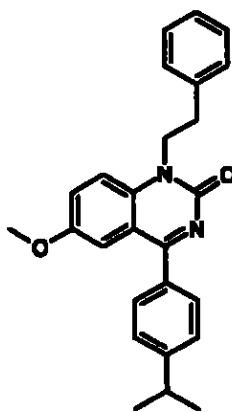


15 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.12 (amplio, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.42-7.12 (m, 9H), 4.58 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (t, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 438 (M+1) $^+$.

20 **Ejemplo 184:** 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-fenetil-1H-quinazolin-2-ona:

25



233
230

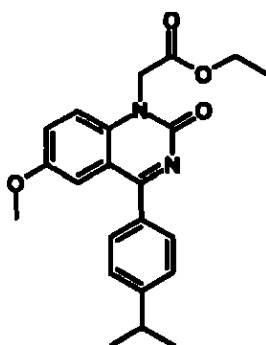
p.f. 133-135°C

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.70 (d, 2H), 7.20-7.45 (m, 10H), 4.49 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 3.01 (hept, 1H), 1.33 (d, 6H).

5 MS: 399 (M+1)⁺.

Ejemplo 185: Etiléster del ácido [4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-il]-acético:

10

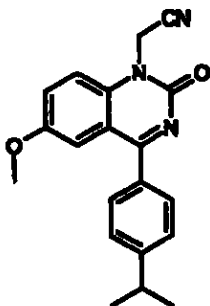


15 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.70 (d, 2H), 7.40-7.31 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 5.08 (d, 2H), 4.25 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.00 (hept, 1H), 2.15 (hept, 1H), 1.32-1.26 (m, 9H).

MS: 381 (M+1)⁺.

Ejemplo 186: [4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H-quinazolin-1-il]-acetonitrilo:

20

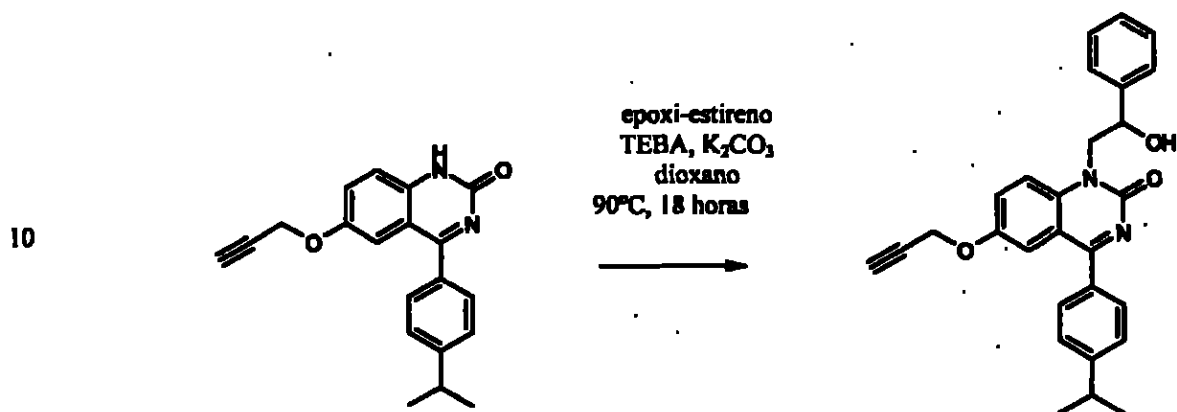


25

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.69 (d, 2H), 7.51-7.20 (m, 5H), 5.26 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 334 (M+1)⁺.

Ejemplo 187: 1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:



15 Una mezcla de 2.00 gramos (6.28 milimoles) de 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, 0.72 mililitros (6.28 milimoles) de epoxi-estireno, 0.143 gramos (0.628 milimoles) de cloruro de benciltriethylamonio (TEBA), 0.086 gramos (0.628 milimoles) de carbonato de potasio, y 5 mililitros de dioxano, se calienta a 90°C durante 18 horas. El procesamiento acuoso, seguido por cromatografía sobre sílice, da la 1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona..

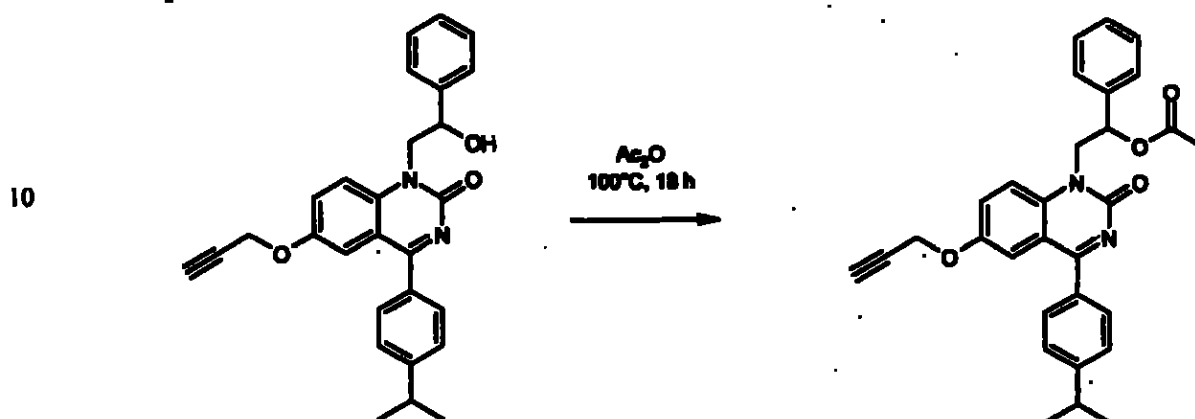
25 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.43-7.30 (m, 7H), 5.31 (dd, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.66

235
232

(dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 439 (M+1)⁺.

Ejemplo 188: 2-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-quinazolin-1-il]-1-fenil-etiléster del ácido acético:



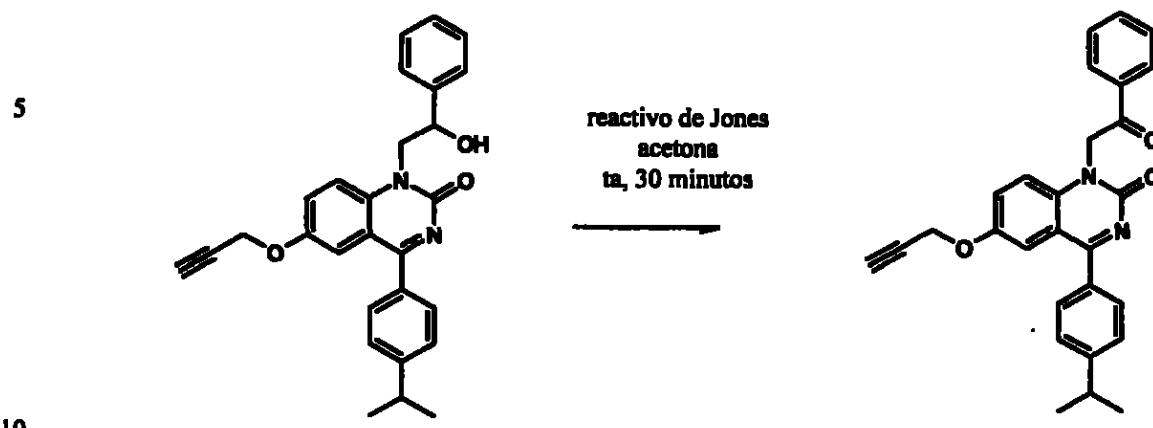
15 Una solución de 100 miligramos (0.228 milimoles) de 1-(2-hidroxil-2-fenil-etil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona en 1 mililitro de anhídrido acético, se calienta a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre NaOH acuoso 1M, y se extrae con éter. El producto se purifica mediante HPLC de preparación en fase inversa.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.71 (d, 2H), 7.60-7.33 (m, 10H), 6.31 (dd, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.59 (dd, 1H), 3.01 (hept, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.32 (d, 6H).

25 MS: 481 (M+1)⁺.

236
233

Ejemplo 189: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(2-oxo-2-fenil-etil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:

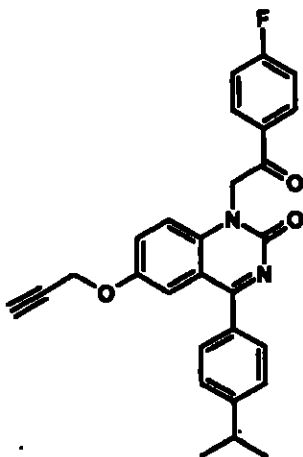


A una solución de 200 miligramos (0.456 milimoles) de 1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona en 2 mililitros de acetona, se le
15 agregan 0.17 mililitros (0.45 milimoles) de reactivo de Jones. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, el procesamiento acuoso seguido por recristalización a partir de acetato de etilo, produce la 4-(4-isopropil-fenil)-1-(2-oxo-2-fenil-etil)-6-prop-2-iniloxi-
20 1H-quinazolin-2-ona.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.09 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.67 (t, 1H), 7.54 (t, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

25 MS: 437 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 190: 1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona:



^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.13 (dd, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.67 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 455 ($\text{M}+1$) $^+$.

Los Agentes de la Invención, como se definen anteriormente, por ejemplo de la fórmula I, en particular como se ejemplifican, en forma libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, exhiben actividad farmacológica, y son útiles como productos farmacéuticos, por ejemplo para terapia, en el tratamiento de enfermedades y condiciones como se estipulan posteriormente en la presente.

Ensayo de formación de fosfato de inositol:

Para determinar la actividad antagonista en el receptor de detección de calcio de paratiroides humana (PCaR), se probaron los compuestos en ensayos funcionales midiendo la inhibición de la formación del fosfato de inositol inducida por calcio en fibroblastos CCL39 establemente transfectados con PCaR humana.

Las células se sembraron en placas de 24 pozos, y se cultivaron hasta la confluencia. Luego se marcaron los cultivos con [³H]inositol (74 Mbq/ml) en un medio exento de suero durante 24 horas. Después de marcarse, las células se lavaron una vez con una solución de sal regulada por HEPES modificada (mHBS: NaCl 130 mM, KCl 5.4 mM, CaCl₂ 0.5 mM, MgSO₄ 0.9 mM, glucosa 10 mM, HEPES 20 mM, pH de 7.4), y se incubaron con mHBS a 37°C en la presencia de LiCl 20 mM para bloquear la actividad de la monofosfatasa de inositol. Los compuestos de prueba se agregaron 3 minutos antes de estimular la PCaR con calcio 5.5 mM, y las incubaciones continuaron durante 20 minutos adicionales. Después, las células se extrajeron con ácido fórmico helado 10 mM, y se determinaron los fosfatos de inositol formados utilizando cromatografía de intercambio de aniones y conteo de cintilación de líquidos.

Ensayo para determinar el calcio libre intracelular:

Un método alternativo para determinar el

antagonismo en la PCaR consiste en medir la inhibición de los transitorios de calcio intracelular estimulados por el calcio extracelular. Se sembraron fibroblastos CCL39 transfectados con PCaR humana, en 40,000 células/pozo, en Viewplates de 96 pozos, y se incubaron durante 24 horas. Luego se removió el medio y fue reemplazado con un medio fresco que contenía Fluo-3 AM 2 μ M (Molecular Probes, Leiden, Holanda). En los experimentos de rutina, las células se incubaron a 37°C, con CO₂ al 5 por ciento durante 1 hora. Después, las placas se lavaron dos veces con mHBS, y se rellenaron los pozos con 100 microlitros de mHBS conteniendo a los compuestos de prueba. La incubación se continuó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Para registrar los cambios del calcio libre intracelular, las placas se transfirieron a un lector de placas de formación de imágenes de fluorescencia (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EUA). Se registró una línea base consistente en cinco mediciones de 0.4 segundos cada una (excitación de láser de 488 nanómetros). Luego se estimularon las células con calcio (2.5 mM final), y se registraron los cambios de fluorescencia durante un período de 3 minutos:

Cuando se midieron en los ensayos anteriores, los Agentes de la Invención normalmente tienen IC₅₀ en el intervalo de aproximadamente 50 μ M bajando hasta aproximadamente 10 nM o menos.

De conformidad con lo anterior, los Agentes de la

Invención se indican para prevenir o tratar todas las condiciones óseas que estén asociadas con un mayor agotamiento o resorción de calcio, o en donde sea deseable el estímulo de la formación ósea y de la fijación de calcio, por ejemplo osteoporosis de diversa génesis (por ejemplo, juvenil, menopáusica, post-menopáusica, post-traumática, causada por envejecimiento o por terapia con corticosteroides, o por inactividad), fracturas, osteopatía, incluyendo estados agudos y crónicos asociados con desmineralización esquelética, osteo-malacia, pérdida ósea periodontal, o pérdida ósea debida a artritis u osteoartritis, o para el tratamiento de hipoparatiroidismo.

Otras enfermedades y desórdenes que se podrían prevenir o tratar incluyen, por ejemplo, ataques, embolia, trauma de la cabeza, lesión de la médula espinal, daño de células nerviosas inducido por hipoxia, tal como en el paro cardíaco o tensión neonatal, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y enfermedad de Parkinson, demencia, tensión muscular, depresión, ansiedad, desorden de pánico, desorden obsesivo-compulsivo, desorden de tensión post-traumática, esquizofrenia, síndrome maligno neuroléptico, insuficiencia cardíaca congestiva; hipertensión; desórdenes de movilidad del intestino tales como diarrea, y colon espástico y desórdenes dermatológicos,

por ejemplo en el sanado de tejidos, por ejemplo quemaduras, ulceraciones, y heridas.

Los Agentes de la Invención se indican en particular para prevenir o tratar osteoporosis de diversa
5 génesis.

Para todos los usos anteriores, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 300 miligramos, de preferencia de 0.03 a 30, más preferiblemente de 0.1 a 10 miligramos de un
10 compuesto de la invención. Los Agentes de la Invención se pueden administrar dos veces al día, o hasta dos veces a la semana.

Los agentes de la invención se pueden administrar en forma libre o en forma de sal, farmacéuticamente
15 aceptable. Estas sales se pueden preparar de una manera convencional, y exhiben el mismo orden de actividad que los compuestos libres. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un Agente de la Invención en forma de base libre o en forma de sal
20 farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se pueden formular de una manera convencional. Los Agentes de la Invención se pueden administrar mediante cualquier vía convencional, por ejemplo parenteralmente, por ejemplo en la
25 forma de soluciones o suspensiones inyectables, enteralmente,

por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, o en una forma transdérmica, nasal, o de supositorio.

De conformidad con lo anterior, la presente
5 invención proporciona además:

a) un Agente de la Invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse como un producto farmacéutico;

b) un método para prevenir o tratar los
10 desórdenes y enfermedades anteriormente mencionados en un sujeto que necesite dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a este sujeto una cantidad efectiva de un Agente de la Invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

c) un Agente de la Invención o una sal
15 farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en la preparación de una composición farmacéutica, por ejemplo para utilizarse en el método como en b) anterior.

De acuerdo con una modalidad adicional de la
20 invención, los Agentes de la Invención se pueden emplear como auxiliares o adyuvantes para otra terapia, por ejemplo una terapia que utilice un inhibidor de la resorción ósea, por ejemplo como en la terapia de osteoporosis, en particular una terapia que emplee calcio, una calcitonina, o un análogo o
25 derivado de la misma, por ejemplo, calcitonina de salmón, de

anguila, o humana, una hormona esteroide, por ejemplo un
estrógeno, un agonista parcial de estrógeno o una combinación
de estrógeno-gestágeno, un SERM (Modulador de Receptor de
Estrógenos Selectivo), por ejemplo raloxifeno, lasofoxifeno,
5 TSE-424, FC1271, Tibolona (Livial®), vitamina D ó un análogo
de la misma, o PTH, un fragmento de PTH, o un derivado de
PTH, por ejemplo PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-
38), PTH (1-31)NH₂, ó PTS 893.

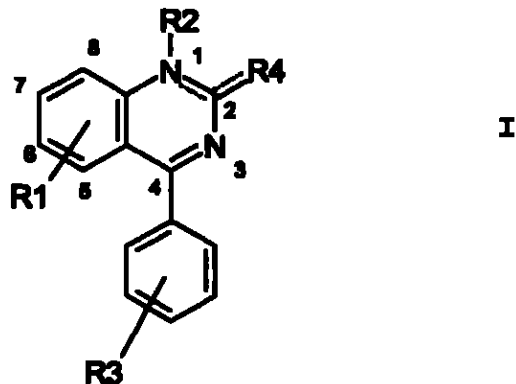
Cuando los Agentes de la Invención se administran
10 en conjunto con, por ejemplo, como un adyuvante para, la
terapia de inhibición de resorción ósea, las dosificaciones
para el inhibidor co-administrado, por supuesto, variarán
dependiendo del tipo de fármaco inhibidor empleado, por
ejemplo si es un esteroide o una calcitonina, de la condición
15 que se vaya a tratar, si es una terapia curativa o
preventiva, del régimen, etcétera.

20

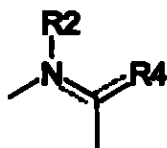
25

244
241REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de la fórmula I:



en donde:



15 es



20 en donde Y es O ó S;

R₁ representa de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH, SH, halógeno, NO₂, (alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquenilo inferior, alqueniloxilo inferior, alquinilo inferior, alquiniloxilo inferior, alcanóilo inferior, alquilo

25

inferior-sulfona, sulfóxido de alquilo inferior, o amino) opcionalmente sustituidos;

R_2 es H ó (alquilo inferior, arilo, arilalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, o
5 carbonilalquilo inferior) opcionalmente sustituidos;

R_3 representa de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, (alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxilo inferior, o amino) opcionalmente sustituidos;

R_4' es ciano, halógeno, azida ($-N=N=N$), o (alquilo
10 inferior, alcoxilo inferior, tioalcoxilo inferior, ariloxilo, arilalcoxilo inferior, o amino) opcionalmente sustituidos,

o un éster farmacéuticamente aceptable o disociable, sal de adición de ácido del mismo,

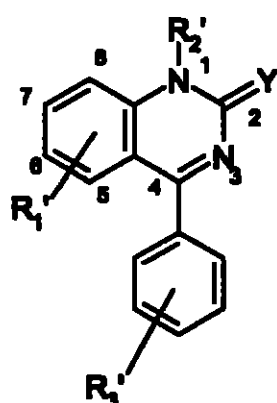
para la preparación de un medicamento para promover
15 la liberación de la hormona paratiroides.

2. Un método para prevenir o tratar condiciones óseas que estén asociadas con el mayor agotamiento o resorción de calcio, y en donde sea deseable el estímulo de formación ósea y fijación de calcio en el hueso, en donde se
20 administra una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o un éster farmacéuticamente aceptable y disociable, o sal de adición de ácido del mismo, a un paciente que necesite dicho tratamiento.

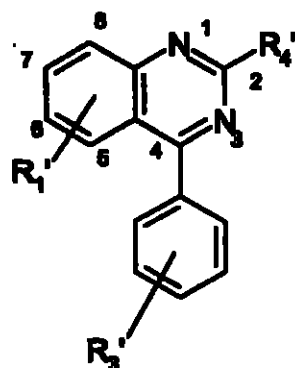
25 3. Una composición farmacéutica para prevenir o

tratar condiciones óseas que estén asociadas con un mayor agotamiento o resorción de calcio, o en donde sea deseable el estímulo de la formación posea y la fijación de calcio en el hueso, la cual comprende un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o un éster farmacéuticamente aceptable y disociable, o sal de adición de ácido del mismo, mezclado con un excipiente, diluyente, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. El uso de un compuesto de la fórmula II ó III:



II



III

en donde:

Y es O ó S;

R_1' representa uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir de H, OH, halógeno, NO_2 , (alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquenilo inferior, alqueniloxilo inferior, alquinilo inferior, alquiniloxilo inferior, alcanóilo inferior, o amino) opcionalmente sustituidos, en donde los sustituyentes

opcionales son uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, o ciano;

5 R_2' es H ó (alquilo inferior, arilo, arilalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, ó carbonilalquilo inferior) opcionalmente sustituidos, que pueden estar sustituidos por hasta 5, usualmente 1, 2, ó 3
10 halógeno, nitro, ciano, amino, OH, SH, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalcoxilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilo, alquilo inferior-sulfonilo, alcoxilo inferior-sulfonilo, alquilo inferior-carboniloxilo, trifluorometilo, arilo opcionalmente sustituido por halógeno, pirrolidinilo
15 opcionalmente sustituido por oxo, ó -X-A-Z,

 en donde:

 -X- es -CO-O-, -O-, -CH₂-O-, -CO-NR₅-, -NR₅-, -CH₂-NR₅-, -CO-CH₂-, -S-, -SO-NR₅-, -SO₂-NR₅-, -NR₅-CO-, u -O-CO-,
20 en donde R₅ es H ó (alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, arilalquilo inferior, ó aminoalquilo inferior opcionalmente sustituido por mono- ó di-alquilo inferior) opcionalmente sustituidos,

 -A- es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, opcionalmente interrumpido por uno o más de -O-, -S-,
25 ó -NR₅-, y

Z es H, halógeno, alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alcoxilo inferior, $-NR_5R_5'-$, $-N^+R_5R_5'R_5''$, $-COOH$, imidazolilo, piperazinilo opcionalmente sustituido por R_5 , $-CH(COOH)_2$, $-SO_3^-$, $-NR_5-(CH_2)_n-CH_2-NR_5R_5'$, $-NR_5-(CH_2)_n-CH_2-OR_5$,
5 morfolino, ó tetrahidropiraniilo,

en donde R_5 , R_5' , y R_5'' son independientemente H ó (alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, o arilalquilo inferior, por ejemplo indoliletilo) opcionalmente sustituidos, o

10 R_5 , R_5' , ó R_5'' pueden enlazarse entre sí en un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido conteniendo de 3 a 8 átomos del anillo, uno o más de los cuales puede comprender un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, ó NR_5- , en donde R_5 es como se define anteriormente;

15 R_3' representa un sustituyente, en la posición 4, seleccionado a partir de (alquilo inferior o amino) opcionalmente sustituidos;

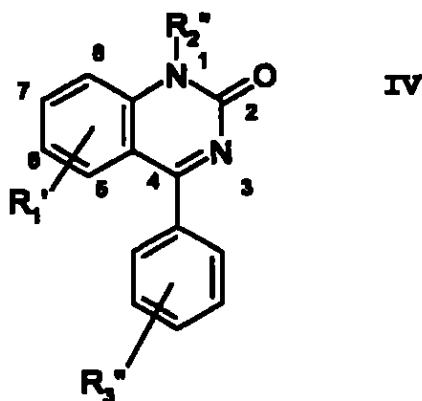
R_4' es halógeno, ciano, alquilo inferior insustituido, o (alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenoxilo, ó piridiloxilo), opcionalmente sustituidos por un
20 solo sustituyente seleccionado a partir de OH ó arilo, ó amino insustituido, amino sustituido por mono- ó di-alquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, o amino disustituido para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7
25 miembros opcionalmente sustituido por mono- ó di-alquilo

inferior, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, N, ó NR, en donde R es H o alquilo inferior,

o un éster farmacéuticamente aceptable y disociable, o sal de adición de ácido del mismo,

para la preparación de un medicamento para promover la liberación de la hormona paratiroides.

5. Un compuesto de la fórmula IV:



en donde R_1' es como se define anteriormente, R_3'' es alquilo inferior, y R_2'' es alquilo inferior, arilalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, arilo, ó cicloalquilo opcionalmente sustituidos;

20 en el entendido de que el compuesto de la fórmula IV no es 1-bencil-4-fenil-6-nitro-2(1H)-quinazolinona, 1-(2-piridilmetil)-4-fenil-6-nitro-2(1H)-quinazolinona, 1-(2-furilmetil)-4-fenil-6-nitro-2(1H)-quinazolinona, ó 1-(2-tienilmetil)-4-fenil-6-nitro-2(1H)-quinazolinona,

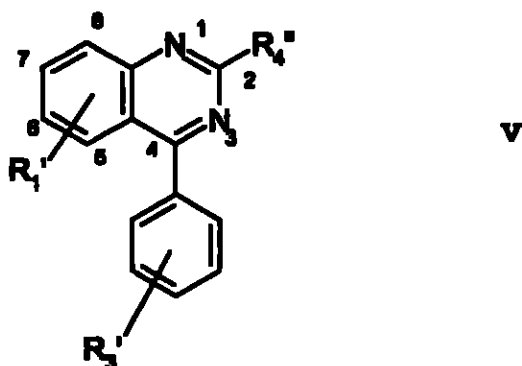
25 o un éster farmacéuticamente aceptable y

250
247

disociable, o sal de adición de ácido del mismo.

6. Un compuesto de la fórmula V:

5



10 en donde R_1' y R_2' son como se definen anteriormente, y

R_4'' es halógeno, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, ó (alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenoxilo, ó piridiloxilo), opcionalmente sustituidos por un
 15 solo sustituyente seleccionado a partir de OH ó arilo, ó amino insustituido, amino sustituido por mono- ó di-alquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, ó amino disustituido para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7
 miembros opcionalmente sustituido por mono- ó di-alquilo
 20 inferior, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, N, ó NR, en donde R es H o alquilo inferior,

o un éster farmacéuticamente aceptable y disociable, o sal de adición de ácido del mismo.

25 7. Un compuesto seleccionado a partir de:

- 6-propargilamino-1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-
quinazolin-2-ona;
- 6-alilamino-1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-
ona;
- 5 1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-
ona;
- 6-aliloxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-
2-ona;
- 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1.H.-
10 quinazolin-2-ona;
- 5-alil-6-hidroxi-1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-
quinazolin-2-ona;
- 2-(2-dimetilamino-etoxi)-etiléster del ácido 3-[4-(4-
isopropil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-quinazolin-1-
15 ilmetil]-benzoico (sal de ácido trifluoroacético);
- 1-(2-fluoro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1H-
quinazolin-2-ona;
- 1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1.H.-
quinazolin-2-ona;
- 20 6-aliloxi-1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-
ona;
- 4-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2.H.-
quinazolin-1-ilmetil]-feniléster del ácido acético;
- 1-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil-4-(4-isopropil-fenil)-6-
25 propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona;

- 1-(2-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-
1H-quinazolin-2-ona;
- 1-(2-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1H-
quinazolin-2-ona;
- 5 1-(3-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-
1H-quinazolin-2-ona;
- 1-[2-(6-imidazol-1-il-hexiloxi)-bencil]-4-(4-isopropil-
fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;
- 4-(4-isopropil-fenil)-1-[3-(7-piperidin-1-il-heptiloxi)-
10 bencil]-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona (sal de ácido
trifluoroacético);
- 4-(4-isopropil-fenil)-1-{3-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-
bencil}-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;
- 4-(4-isopropil-fenil)-1-[3-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-
15 etoxi)-etoxi]-bencil]-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;
- 4-(4-isopropil-fenil)-1-[3-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-6-prop-2-
iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;
- 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-
etoxi}-bencil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;
- 20 4-(4-isopropil-fenil)-1-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-
bencil}-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;
- 1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-
2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;
- 4-(4-isopropil-fenil)-1-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-
25 etoxi}-bencil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;

253
250

- 2-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-feniléster del ácido metansulfónico;
2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-
5 acetamida;
4-(4-isopropil-fenil)-1-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencil]-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona;
2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-
10 acetamida;
N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida;
N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-acetamida;
15 4-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-butiramida;
20 N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-butiramida;
N-{3-[6-aliloxi-4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-2H-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-butiramida;
25 1-bencil-4-(3-cloro-4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-

254
251

quinazolin-2-ona;

1-ciclohexilmetil-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1H-

quinazolin-2-ona;

{2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-propilamino]-4,5-dimetoxi-

5 fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona;

1-(2-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-

quinazolin-2-ona;

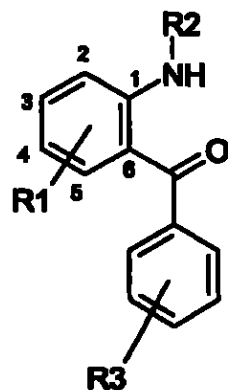
1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-

prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona;

10 o un éster farmacéuticamente aceptable y
disociable, o sal de adición de ácido de los mismos.

8. (El uso de) un compuesto de la fórmula VII':

15



VII'

20

en donde R₁, R₂, y R₃ son como se definen
anteriormente para la fórmula I;

ó R₁ como un sustituyente en la posición 2, está
unido a R₂ para proporcionar un anillo de hidrocarbilo que
25 contiene N opcionalmente sustituido, que tiene de 4 a 8

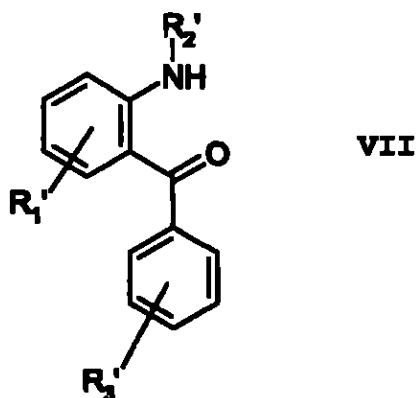
255
252

miembros del anillo, y que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, ó NR₅, en donde R₅ es H, o (alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, o arilalquilo inferior) opcionalmente sustituidos;

o un éster farmacéuticamente aceptable y disociable, o sal de adición de ácido del mismo,

(para la preparación de un medicamento para promover la liberación de la hormona paratiroides).

9. (El uso de) un compuesto de la fórmula VII:

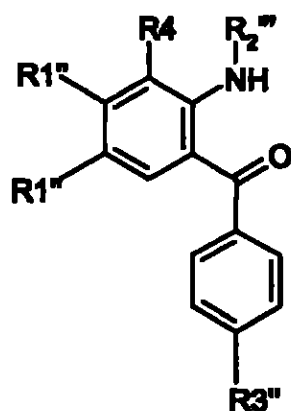


en donde R₁' , R₂' , y R₃' son como se definen anteriormente para la fórmula II;

o un éster farmacéuticamente aceptable y disociable, o sal de adición de ácido del mismo,

(para la preparación de un medicamento para promover la liberación de la hormona paratiroides).

10. Un compuesto de la formula VII":

256
253

VII''

5

en donde:

10 cada R_1'' es independientemente H, alcoxilo inferior, alqueniloxilo inferior, alquiniloxilo inferior, alquilo inferior-amino, alquenilo inferior-amino, ó alquinilo inferior-amino;

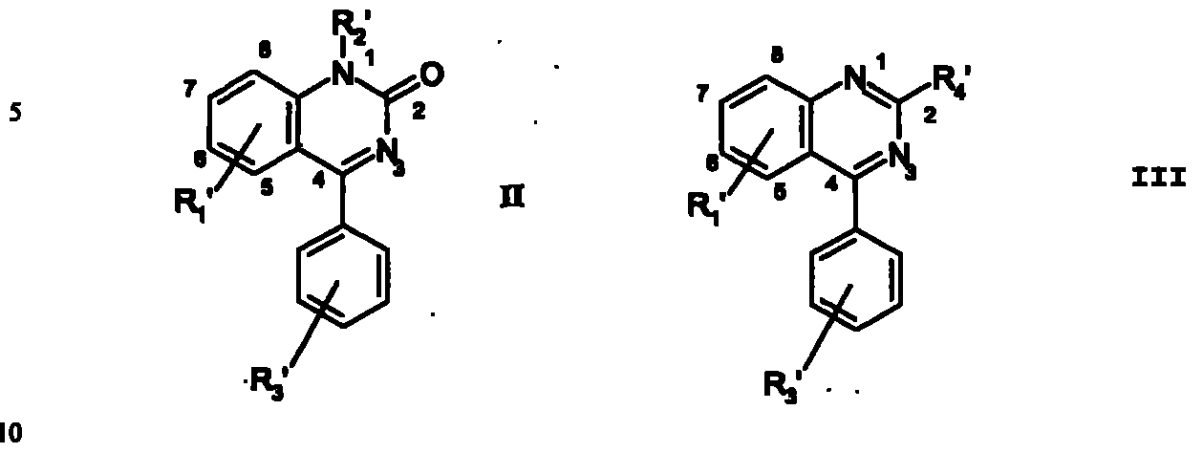
15 R_2'' es alquilo inferior, arilmetilo, cicloalquilmetilo, ó arilmetilo o cicloalquilmetilo sustituidos por hasta cinc sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, nitro, ciano, OH, SH, alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalcoxilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilo, alcoxilo inferior-sulfonilo, alcoxilo inferior-carboniloxilo, trifluorometilo, 20 fenilo, ó -X-A-Z, en donde -X-, -A-, -Z- son como se definen anteriormente;

R_3'' es (alquilo inferior o amino) opcionalmente sustituidos,

25 o un éster farmacéuticamente aceptable y disociable, o sal de adición de ácido del mismo.

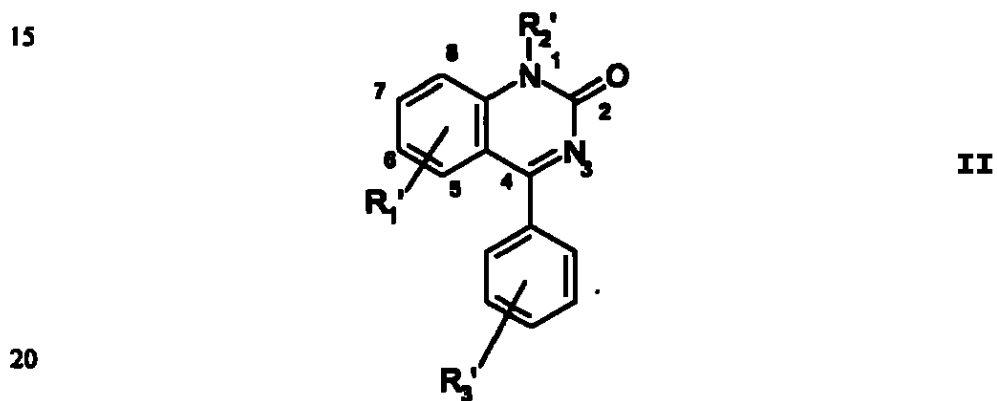
~~287~~
254

11. Un proceso para la preparación de un agente de la invención de la fórmula II ó III:



en donde los símbolos son como se definen en la reivindicación 4, el cual comprende:

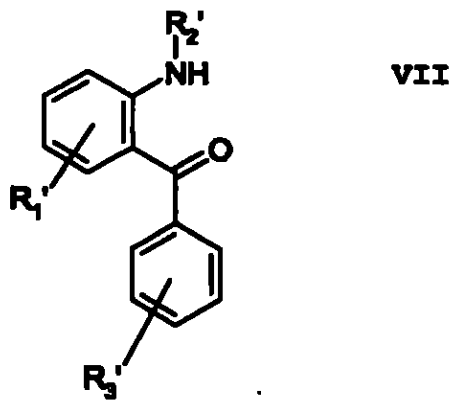
a) para un agente de la invención de la fórmula II:



ciclar un compuesto de la fórmula VII:

25

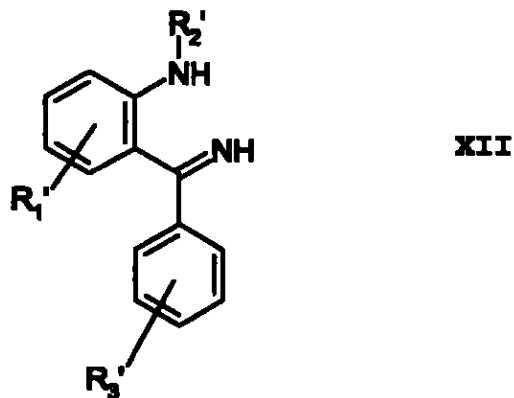
~~256~~
255



5

con un reactivo de condensación, tal como
 10 isocianato de clorosulfonilo (ClSO_2NCO) o cianato de sodio o
 tiocianato de sodio;

b) para un Agente de la Invención de la fórmula
 II, ciclar un compuesto de la fórmula XII:



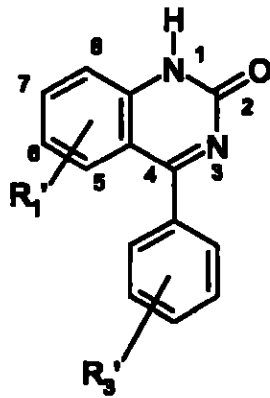
15

20

con fosgeno o tiofosgeno;

c) para un Agente de la Invención de la fórmula
 II, en donde R_2' es bencilo opcionalmente sustituido,
 alquilar un Agente de la Invención de la fórmula XXXXII:

25

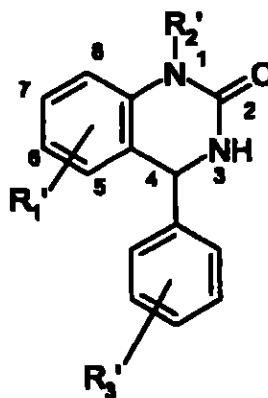


XXXXII

5

en la posición 1, con el haluro de bencilo
opcionalmente sustituido correspondiente;

d) para un Agente de la Invención de la fórmula
II, oxidar un compuesto de la fórmula XVII:



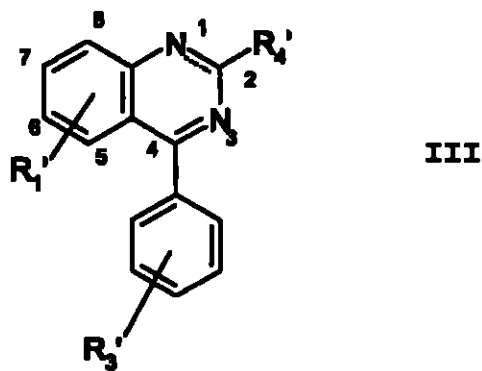
XVII

15

por ejemplo, en la presencia de peryodato de sodio
y una traza de hidrato de tricloruro de rutenio;

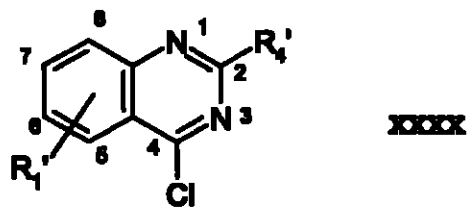
e) para un Agente de la Invención de la fórmula
III:

25

~~250~~
257

5

en donde R_1' y R_3' son como se definen
 anteriormente, y en donde R_4' es halógeno, por ejemplo cloro,
 10 acoplar el 4-halógeno correspondiente, por ejemplo el
 quinoleno sustituido por cloro de la fórmula XXXX:



15

con el ácido bencenborónico correspondiente de la
 fórmula XXXXI:



20

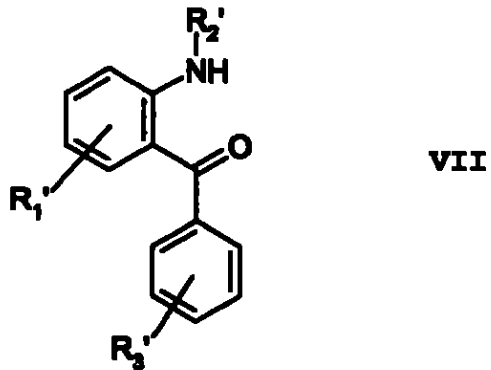
y después, si se requiere, convertir los residuos
 25 R_1' , R_2' , R_3' , ó R_4' en residuos R_1' , R_2' , R_3' , ó R_4'

267
258

alternativos, para dar un compuesto alternativo de la fórmula II ó III.

12. Un proceso para la preparación de un Agente de la Invención de la fórmula VII:

5

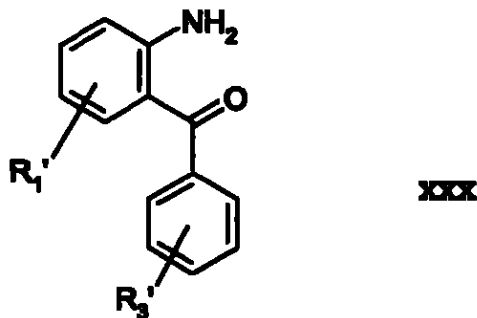


10

en donde R_1' , R_2' , y R_3' son como se definen anteriormente, los cuales comprenden:

15

a) alquilar el compuesto de aminobenzofenona correspondiente de la fórmula XXX:



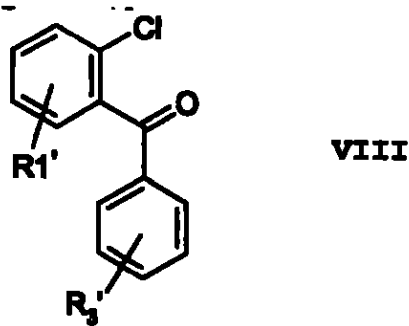
20

en donde R_1' y R_3' son como se definen anteriormente, ó

25

b) aminor un precursor de halógeno, por ejemplo cloro, de la fórmula VIII:

5



VIII

en donde R₁' y R₃' son como se definen anteriormente
(por ejemplo, en donde R₁' es un grupo activador, por ejemplo
NO₂ en la posición 4 del anillo de anilino) con la amina
correspondiente, R₂-NH₂, y después, si se requiere, convertir
los residuos R₁', R₂', ó R₃' en residuos R₁', R₂', ó R₃'
alternativos, para dar un compuesto alternativo de la fórmula
fórmula VII.

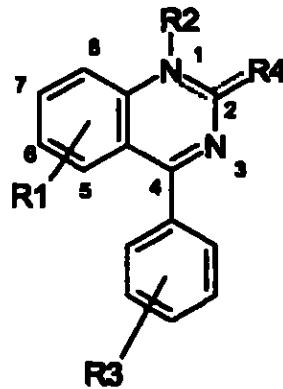
15

20

25

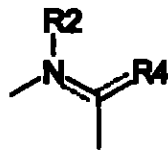
RESUMEN

El uso de un compuesto de la fórmula I:



I

en donde:



es



y en donde los símbolos son como se definen,

o un éster farmacéuticamente aceptable y disociable, o sal de adición de ácido del mismo,

para la preparación de un medicamento para promover la liberación de la hormona paratiroides, por ejemplo para prevenir o tratar condiciones óseas que estén asociadas con un mayor agotamiento o resorción de calcio, o en donde sea deseable el estímulo de la formación ósea y de la fijación de calcio.

* * * * *

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 02 / 06606 ✓
International Application No.

14 JUN 2002

International Filing Date

(14.06.2002) ✓

EUROPEAN PATENT OFFICE

PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4 -32036A/32037

Box No. I TITLE OF INVENTION	
QUINAZOLINE DERIVATIVES	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG ✓ Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Sheet No. ...2...

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

BEERLI, René
Wettsteinallee 145
4058 Basel
CH

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

TOMMASI, Ruben Alberto
Webergasse 16a
79595 Rümplingen
DE

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

DE

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

WEILER, Sven
Adlergässchen 6
79539 Lörrach
DE

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

DE

State (that is, country) of residence:

DE

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

WIDLER, Leo
Melchior-Berri Strasse 11
4142 Muenchenstein
CH

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☐ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | |
| ☒ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ FI Finland | ☒ MZ Mozambique | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GD Grenada | | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GE Georgia | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

267
264Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (Indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

- (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*

Continuation of Box No. III

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

- (ii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*

- (iii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*

- (iv) *If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*

- (v) *If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*

- (vi) *If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*

2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

268
265**Box No. VI PRIORITY CLAIM**

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 15 June 2001 ✓ (15.06.01)	0114702.4 ✓	GB ✓		
item (2) 15 June 2001 ✓ (15.06.01)	0114701.6 ✓	GB ✓		
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|------|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | .. : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):	Number of items
(a) the following number of sheets in paper form:		
request (including declaration sheets) : 6	1. ☒ fee calculation sheet :	1
description (excluding sequence listing part) : 190	2. ☒ original separate power of attorney :	1
claims : 14	3. ☐ original general power of attorney :	
abstract : 1	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 37586. :	2
drawings : —	5. ☐ statement explaining lack of signature :	
Sub-total number of sheets : 211	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): :	2
sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) : —	7. ☐ translation of international application into (language): :	
Total number of sheets : 211	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material :	
(b) sequence listing part of description filed in computer readable form	9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))	
(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :	
(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter :	
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column :	
	10. ☐ other (specify): :	
Figure of the drawings which should accompany the abstract: —	Language of filing of the international application: English	

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

In the name of the applicants
The representative


12.06.2002

GROS, Florent AV 36671 + 37586

For receiving Office use only		2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:	(14. 06. 02) 14 JUN 2002	
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau:

2

TY

Corporate Intellectual Property				
22 Jan. 2003				
APPL	IMP	F/L	PS	Copy:

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn. Gros, Florent
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

270
267

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 22/01/2003	
Applicant's or agent's file reference 4 -32036A/32037	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/EP 02/ 06606	International filing date (day/month/year) 14/06/2002
Applicant NOVARTIS AG	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Further action(s):** The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Sandrine Parriche
--	---

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

221
268

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 -32036A/32037	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/06606	International filing date (day/month/year) 14/06/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/06/2001
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

QUINAZOLINE DERIVATIVES WHICH PROMOTE THE RELEASE OF PARATHYROID HORMONE

5. With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/06606

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61K31/517 A61P5/18 A61P19/10 C07D239/82 C07C205/44	
	C07D213/38 C07D417/08 C07D403/10 C07D239/93 C07D239/78	
	C07D401/12 C07D401/08	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MASAI, NARUHITO ET AL: "Carbon-13 nuclear magnetic resonance studies of anti-inflammatory 2(1H)-quinazolinones" CHEM. PHARM. BULL., vol. 25, no. 11, 1977, pages 3018-3022, XP009000437 example 7	5
X	US 4 387 223 A (YAMAMOTO MICHIMIRO ET AL) 7 June 1983 (1983-06-07) column 4, line 4; claim 1	5
X	GB 1 248 428 A (SANDOZ10) 6 October 1971 (1971-10-06) claim 1; example 3	10
	-/--	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specified)		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"Z" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 November 2002		22/01/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gettins, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/06606

275
292

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 925 548 A (OTT H) 9 December 1975 (1975-12-09) cited in the application claim 1 -----	5
X	GB 1 181 570 A (ROUSSEL-UCLAF) 18 February 1970 (1970-02-18) cited in the application column 2, line 4 - line 16; claim 1 -----	5
A	US 3 953 446 A (ISHIZUMI KIKUO ET AL) 27 April 1976 (1976-04-27) cited in the application claim 1 -----	5
A	US 4 067 868 A (ISHIZUMI KIKUO ET AL) 10 January 1978 (1978-01-10) cited in the application claim 1 -----	5
X	US 3 305 553 A (ANN HOLMES ET AL) 21 February 1967 (1967-02-21) column 5, line 10 - line 11; claim 1 -----	6
X	GB 1 195 066 A (SANDOZ) 17 June 1970 (1970-06-17) page 7, column 2, line 21 - line 22; claim 1 -----	5
X	US 3 926 993 A (INABA SHIGEHO ET AL) 16 December 1975 (1975-12-16) column 3, line 47 - line 48; claim 1 -----	5
X	GB 1 313 789 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 18 April 1973 (1973-04-18) page 5, column 2, line 86 - line 87; claim 1 -----	5
X	COOMBS, R. V. ET AL: "Synthesis and antiinflammatory activity of 1-alkyl-4-aryl-2(1H)-quinazolines and quinazolinethiones" J. MED. CHEM., vol. 16, no. 11, 1973, pages 1237-45, XP002043570 page 1241; example 49; table II -----	5
X	GEHRING ET AL: "Structure and Dynamics of Hydrogen Chelates" HELV.CHIM.ACTA, vol. 81, 1998, pages 236-250, XP009000431 example 8; tables 4,9 -----	6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06606

293

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4387223	A	07-06-1983	JP 52071483 A	14-06-1977
			AT 352737 B	10-10-1979
			AT 915976 A	15-03-1979
			AU 2016476 A	10-11-1977
			CA 1068694 A1	24-12-1979
			CH 602667 A5	31-07-1978
			DE 2656156 A1	23-06-1977
			DK 553076 A ,B,	12-06-1977
			FR 2376142 A1	28-07-1978
			GB 1510270 A	10-05-1978
			HU 173530 B	28-06-1979
			MX 3930 E	01-10-1981
			NL 7613307 A	14-06-1977
			SE 422578 B	15-03-1982
			SE 7613839 A	12-06-1977
GB 1248428	A	06-10-1971	AT 303741 B	11-12-1972
			AT 303743 B	11-12-1972
			AT 303736 B	11-12-1972
			AT 311351 B	12-11-1973
			BE 723041 A	28-04-1969
			BE 728869 A	25-08-1969
			BG 17801 A3	25-12-1973
			CA 956953 A1	29-10-1974
			CA 952525 A2	06-08-1974
			CA 956957 A2	29-10-1974
			CH 503744 A	28-02-1971
			CH 502351 A	31-01-1971
			CH 502292 A	31-01-1971
			CY 765 A	07-11-1974
			CY 766 A	07-11-1974
			DE 1805501 A1	14-05-1969
			DE 1818012 A1	31-03-1977
			DE 1909110 A1	16-10-1969
			DK 129708 B	11-11-1974
			ES 374924 A1	16-06-1972
			FI 54300 B	31-07-1978
			FR 8248 M	12-10-1970
			FR 8249 M	12-10-1970
			FR 2002598 A5	31-10-1969
			FR 1591655 A	04-05-1970
			GB 1248429 A	06-10-1971
			GB 1248430 A	06-10-1971
			GB 1259813 A	12-01-1972
			IE 32475 B1	22-08-1973
			IE 32476 B1	22-08-1973
			IE 32477 B1	22-08-1973
			IL 33388 A	30-04-1973
			JP 48021950 B	02-07-1973
			MY 27874 A	31-12-1974
			MY 27974 A	31-12-1974
			NL 6814559 A ,B,	02-05-1969
			NL 6902968 A	28-08-1969
			OA 3388 A	15-12-1970
			RO 54769 A1	15-11-1978
			SE 386169 B	02-08-1976
			SE 386169 C	11-11-1976
			US 3845128 A	29-10-1974

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06606

277
274

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1248428	A	YU 250068 A , B	18-09-1978
		BG 17592 A3	10-11-1973
		BG 17596 A3	10-11-1973
		BG 17597 A3	10-11-1973
US 3925548	A	09-12-1975	
		US 8313531 I5	28-01-1975
		AT 319949 B	10-01-1975
		AT 319950 B	10-01-1975
		AT 310176 B	25-09-1973
		AT 310169 B	25-09-1973
		BE 741529 A	11-05-1970
		CH 520145 A	15-03-1972
		CH 520686 A	31-03-1972
		CH 520687 A	31-03-1972
		CH 520688 A	31-03-1972
		CH 520690 A	31-03-1972
		CH 520691 A	31-03-1972
		CH 521972 A	30-04-1972
		DE 1956384 A1	11-06-1970
		DK 130738 B	07-04-1975
		DK 130739 B	07-04-1975
		DK 129347 B	30-09-1974
		ES 373377 A1	16-05-1972
		ES 387024 A1	01-12-1973
		ES 387025 A1	01-12-1973
		ES 387026 A1	01-12-1973
		ES 387027 A1	01-12-1973
		ES 387028 A1	01-12-1973
		ES 387029 A1	16-11-1973
		ES 387030 A1	16-11-1973
		ES 387031 A1	16-11-1973
		ES 387032 A1	16-11-1973
		ES 387033 A1	01-06-1974
		ES 387034 A1	01-06-1974
		FR 2024830 A5	04-09-1970
		GB 1282612 A	19-07-1972
		IE 33933 B1	11-12-1974
		IL 33348 A	30-04-1973
		NL 6916514 A	14-05-1970
		NO 124032 B	21-02-1972
		OA 3829 A	24-12-1971
		PH 9553 A	16-01-1976
		PL 72695 B1	30-08-1974
		SE 376917 B	16-06-1975
		SE 374920 B	24-03-1975
		SU 366612 A3	16-01-1973
		SU 376942 A3	05-04-1973
		SU 365889 A3	08-01-1973
		US 3723432 A	27-03-1973
		ZA 6907910 A	28-07-1971
GB 1181570	A	18-02-1970	
		FR 6001 M	29-04-1968
		FR 1520743 A	12-04-1968
		CH 482685 A	15-12-1969
		DE 1695656 A1	13-04-1972
		DK 127332 B	22-10-1973
		FR 6158 M	01-07-1968
		IL 28991 A	28-11-1972

INTERNATI NAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06606

278
235

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1181570	A		NL 6716429 A	04-06-1968
US 3953446	A	27-04-1976	JP 50046680 A	25-04-1975
			CA 1019329 A1	18-10-1977
			CH 601260 A5	30-06-1978
			DE 2439454 A1	06-03-1975
			DK 442474 A ,B,	28-04-1975
			FR 2245642 A1	25-04-1975
			GB 1464033 A	09-02-1977
			NL 7410775 A	24-02-1975
			SE 409325 B	13-08-1979
			SE 7410424 A	21-02-1975
US 4067868	A	10-01-1978	NONE	
US 3305553	A	21-02-1967	NONE	
GB 1195066	A	17-06-1970	CH 487902 A	31-03-1970
			CH 489506 A	20-04-1970
			CH 489507 A	30-04-1970
			DE 1695769 A1	29-04-1971
			ES 344534 A1	16-12-1968
			ES 345400 A1	01-02-1969
			FR 6835 M	31-03-1969
			FR 1571271 A	20-06-1969
			GB 1203650 A	26-08-1970
			OA 3387 A	15-12-1970
			AT 293397 B	15-09-1971
			AT 293398 B	15-09-1971
			AT 299205 B	15-05-1972
			AT 293391 B	11-10-1971
			BE 714568 A	04-11-1968
			CA 957375 A1	05-11-1974
			CH 489508 A	30-04-1970
			FI 49038 B	02-12-1974
			NL 6800104 A ,B	05-11-1968
			SE 325893 B	13-07-1970
US 3926993	A	16-12-1975	JP 1010721 C	29-08-1980
			JP 49045085 A	27-04-1974
			JP 55005506 B	07-02-1980
			AT 330189 B	25-06-1976
			AT 766873 A	15-09-1975
			CA 949575 A1	18-06-1974
			CH 586208 A5	31-03-1977
			DE 2345030 A1	21-03-1974
			DK 131779 B	01-09-1975
			GB 1398448 A	18-06-1975
			HU 167054 B	28-07-1975
			NL 7312257 A	11-03-1974
			PL 98290 B1	29-04-1978
			SE 400078 B	13-03-1978
GB 1313789	A	18-04-1973	JP 51038714 B	23-10-1976
			CH 554877 A	15-10-1974
			CH 553791 A	13-09-1974
			CH 553190 A	30-08-1974
			DE 2037693 A1	25-02-1971

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06606

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1313789	A	DK 127556 B	26-11-1973
		ES 382384 A1	16-04-1973
		FI 54301 B	31-07-1978
		FR 2060075 A1	11-06-1971
		IL 35035 A	30-01-1973
		NL 7011359 A , B	04-02-1971
		NO 128277 B	22-10-1973
		PL 81273 B1	30-08-1975
		US 3712892 A	23-01-1973
		US 3767797 A	23-10-1973
		YU 3277 A1	30-06-1982
		AR 193038 A1	30-03-1973
		AT 301557 B	11-09-1972
		CS 177096 B2	29-07-1977
		HU 162327 B	29-01-1973
		AT 302307 B	10-10-1972
		CS 177051 B2	29-07-1977
		AT 301558 B	11-09-1972
		CS 177097 B2	29-07-1977
		ES 410260 A1	01-12-1975
		SE 390968 B	31-01-1977
		SU 419034 A3	05-03-1974
		ZA 7005270 A	28-04-1971
		ES 410259 A1	01-12-1975
		SU 417947 A3	28-02-1974
		SU 404250 A3	26-10-1973

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 December 2002 (27.12.2002)

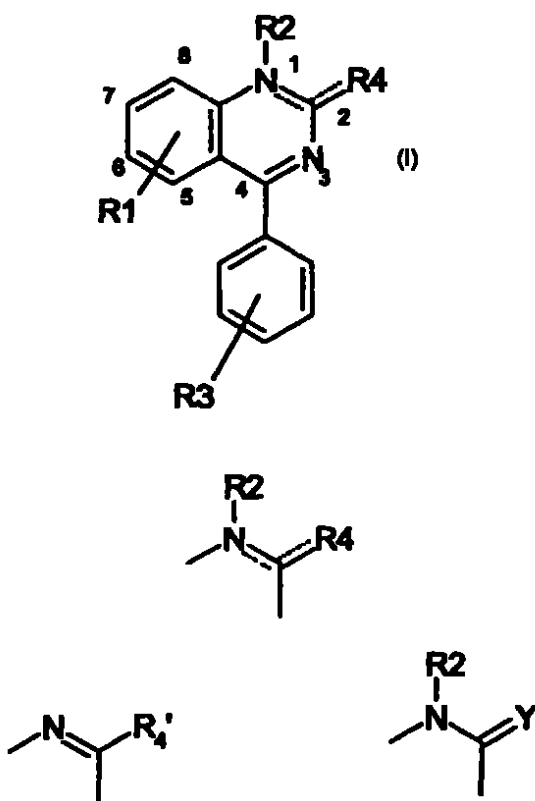
PCT

(10) International Publication Number
WO 02/102782 A2

- (51) International Patent Classification: C07D 239/00 (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): BEERLI, René
(21) International Application Number: PCT/EP02/06606 ✓ [CH/CH]; Wettsteinallee 145, CH-4058 Basel (CH).
(22) International Filing Date: 14 June 2002 (14.06.2002) ✓ TOMMASI, Ruben, Alberto [US/DE]; Webergasse 16a,
79595 Rümplingen (DE). WEILER, Sven [DE/DE];
(25) Filing Language: English Adlegässchen 6, 79539 Lörrach (DE). WIDLER, Leo
[CH/CH]; Melchior-Berri Strasse 11, CH-4142 Muenchen-
stein (CH).
(26) Publication Language: English (74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intel-
lectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002
Basel (CH).
(30) Priority Data: 0114702.4 15 June 2001 (15.06.2001) ✓ GB ✓
0114701.6 15 June 2001 (15.06.2001) ✓ GB ✓
(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).
(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT];
Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH,
PL, PT, RO, RU, SI, SG, SL, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,

[Continued on next page]

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVES



(57) Abstract: Use of compound of formula (I), wherein, is, or, and wherein the symbols are as defined, or a pharmaceutically-acceptable and-cleavable ester, or acid addition salt thereof, for the preparation of a medicament for promoting the release of parathyroid hormone, e.g. for preventing or treating bone conditions which are associated with increased calcium depletion or resorption or in which stimulation of bone formation and calcium fixation in the bone is desirable.

WO 02/102782 A2

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 02/06606 Applicant's or agent's file reference 4 -32036A/32037	For International Preliminary Examining Authority use only Date stamp of the IPEA																														
Applicant Novartis AG et al.																															
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES <table style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%;">1. Preliminary examination fee</td><td style="width: 10%; text-align: center;">EUR</td><td style="width: 20%; text-align: right;">1530.--</td><td style="width: 10%; text-align: center;">P</td><td style="width: 10%;"></td></tr><tr><td colspan="5"> </td></tr><tr><td>2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)</td><td style="text-align: center;">EUR</td><td style="text-align: right;">159.--</td><td style="text-align: center;">H</td><td></td></tr><tr><td colspan="5"> </td></tr><tr><td>3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box</td><td style="text-align: center;">EUR</td><td style="text-align: right;">1689.--</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td colspan="2"></td><td style="text-align: center;">TOTAL</td><td colspan="2"></td></tr></table>		1. Preliminary examination fee	EUR	1530.--	P							2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	EUR	159.--	H							3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EUR	1689.--					TOTAL		
1. Preliminary examination fee	EUR	1530.--	P																												
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	EUR	159.--	H																												
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EUR	1689.--																													
		TOTAL																													
MODE OF PAYMENT <table style="width: 100%;"><tr><td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td><td>☐ cash</td></tr><tr><td>☐ cheque</td><td>☐ revenue stamps</td></tr><tr><td>☐ postal money order</td><td>☐ coupons</td></tr><tr><td>☐ bank draft</td><td>☐ other (specify):</td></tr></table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	☐ cheque	☐ revenue stamps	☐ postal money order	☐ coupons	☐ bank draft	☐ other (specify):																						
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash																														
☐ cheque	☐ revenue stamps																														
☐ postal money order	☐ coupons																														
☐ bank draft	☐ other (specify):																														
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT <i>(This mode of payment may not be available at all IPEAs)</i> <table style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top;">☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.</td><td style="width: 50%; vertical-align: top;">IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>2811 0031</u> Date: <u>23.12.2002</u> Name: <u>Novartis AG</u> Signature: <u><i>[Signature]</i></u></td></tr></table>		☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>2811 0031</u> Date: <u>23.12.2002</u> Name: <u>Novartis AG</u> Signature: <u><i>[Signature]</i></u>																												
☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>2811 0031</u> Date: <u>23.12.2002</u> Name: <u>Novartis AG</u> Signature: <u><i>[Signature]</i></u>																														

282
279**Box No. VI CHECK LIST**

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

received	not received
----------	--------------

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

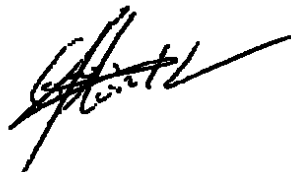
The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|---|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☒ other (specify): copy of general authorization 46171
copy letter re. change of name |
| 4. ☐ copy of general power of attorney;
reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



23.12.2002

GROS, Florent AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.☐ The applicant has been informed accordingly.4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.**For International Bureau use only**

Demand received from IPEA on:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

received	not received
----------	--------------

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☒ other (specify): copy of general authorization 48171 |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any. | copy letter re. change of name |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative

23.12.2002

GROS, Florent AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.	☐ The applicant has been informed accordingly.
---	---

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 34

the claims

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐

as amended under Article 34

the drawings

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒

which is the language in which the international application was filed.

☐

which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☒

which is the language of publication of the international application.

☐

which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATESThe applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

284
281

285
282

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 02/06606

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

TOMMASI, Ruben Alberto
Webergasse 16a
79595 Rümmingen
DE

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
DE

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

WEILER, Sven
Adlergässchen 6
79539 Lörrach
DE

State (that is, country) of nationality:
DE

State (that is, country) of residence:
DE

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

WIDLER, Leo
Melchior-Berri Strasse 11
4142 Muenchenstein
CH

State (that is, country) of nationality:
CH

State (that is, country) of residence:
CH

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

5 286
283
The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only			
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4 -32036A/32037	
International application No. PCT/EP 02/06606	International filing date (day/month/year) 14 June 2002 (14.06.02)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 15 June 2001 (15.06.01)	
Title of invention QUINAZOLINE DERIVATIVES			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BEERLI, René Wettsteinallee 145 4058 Basel CH			
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

287
284

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
PCT
INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente 4-32036A/ 32037	Ver notificación de la transmisión del examen preliminar Internacional (formato PCT/IPEA/416) PARA PROSEGUIR	
No. Solicitud Internacional PCT/EPO2/06606	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 14/06/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 15/06/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/517		
Solicitante NOVARTIS AG et al.		

1. Este examen preliminar Internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36. 2. Este INFORME consiste de un total de 2 páginas, incluyendo esta hoja. — Este informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT). Estos anexos consisten en un total de __ hojas.
3. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos: I. <u>X</u> Base del Informe II. ___ Prioridad III. ___ El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial IV. ___ Falta de unidad de invención V. <u>X</u> Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración VI. ___ Ciertos documentos citados VII. ___ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII. ___ Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 27/12/2002	Fecha en que se completó este informe 09/04/2003
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado GELLIE B R Telefono: +49 89 2399 2828

298
285

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 02/06806

I. Base del Informe

1. La base de esta opinión escrita es la solicitud de patente como fue presentada originalmente.

V. Declaración motivada conforme a la Regla 66.2 (a)(II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como es definida en por lo menos algunas de las reivindicaciones no aparenta cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, no aparenta ser novedosa y/o tener nivel inventivo (ver Informe de búsqueda internacional, especialmente los documentos citados X y/o Y, y las referencias de las reivindicaciones correspondientes).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 4 -32036A/32037	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 02/ 06606	International filing date (day/month/year) 14/06/2002	Priority date (day/month/year) 15/06/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/517		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the report
 - ☐ Priority
 - ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27/12/2002	Date of completion of this report 09/04/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828



270
287

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

211

A: GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department CH-4002 Basilea Sulza	PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
	Fecha de Envío (día/mes/año) 23/01/2003	
	RESPUESTA VENCE dentro de 2 meses contados desde la fecha de envío	
Referencia del solicitante o agente 4-32036A/32037	Fecha de presentación internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/06806	14/06/2002	15/06/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D239/00		
Solicitante NOVARTIS AG et al.		

1. Esta opinión escrita es la primera expedida por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional.

2. Este opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

- I. X Base de la opinion
- II. Prioridad
- III. X El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV. Falta de unidad de Invención
- V. X Declaración motivada conforme a la Regla 66.2 (a)(ii) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial; citasiones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI. Ciertos documentos citados
- VII. Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. Ciertas observaciones en la solicitud internacional

3. El solicitante esta invitado a darle respuesta a esta opinión

Cuándo? Ver el tiempo limite indicado anteriormente. El solicitante podrá solicitar una proroga antes del vencimiento de este termino, ver regla 66.2 (d)

Cómo? Al suministrar una respuesta escrita, acompañada cuando sea apropiado de modificaciones de acuerdo con la regla 66.3. Para la forma e idioma de las modificaciones, ver regla 66.8 y 66.9.

Adicionalmente: Para una oportunidad adicional para someter modificaciones ver regla 66.4
Para la obligación del examinador de considerar modificaciones y/o argumentos ver regla 66.4bi
Para una comunicación informal con el examinador ver regla 66.6

Si no se presenta una respuesta, el informe del examen preliminar Internacional será establecido con base en esta opinión.

4. La fecha final para la cual el informe del examen preliminar internacional debe ser establecido conforme a la regla 69.2 es: 15/10/2003.

Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional:	Oficial Autorizado/ Examinador
Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel: +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Oficial de formalidades (incluyendo prorrogas de términos) Teléfono: (+49- 89) 2399 2828

I. Base del Informe

1. La base de esta opinión escrita es la solicitud de patente como fue presentada originalmente.

V. Declaración motivada conforme a la Regla 66.2 (a)(II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial

1. A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como es definida en por lo menos algunas de las reivindicaciones no aparenta cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, no aparenta ser novedosa y/o tener nivel inventivo (ver informe de búsqueda internacional, especialmente los documentos citados X y/o Y, y las referencias de las reivindicaciones correspondientes).
2. Si se presentan modificaciones el Solicitante debe cumplir con los requisitos de la Regla 66.8 PCT e indicar la base de las modificaciones realizadas en la solicitud de patente original (Art. 34 (2) (b) PCT) de lo contrario, estas modificaciones no serán tenidas en cuenta para efecto del examen preliminar internacional.

Se le llama la atención al solicitante respecto a que si la solicitud contiene una pluralidad de reivindicaciones independientes injustificadas no se llevará a cabo el examen de ninguna de las reivindicaciones.

NB: Si el solicitante decide pedir un examen de patentabilidad detallado, entonces un reporte del examen preliminar internacional será normalmente establecido directamente. Excepcionalmente el examinador podrá redactar una segunda opinión escrita, si se hace solicitud expresa de lo mismo.

PATENT COOPERATION TREATY

293
290

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: Gros, Florent NOVARTIS AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department CH-4002 Basel SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing <i>(day/month/year)</i>		23/01/2003
Applicant's or agent's file reference 4 -32036A/32037		REPLY DUE within 2 / 00 months/days from the above date of mailing
International application No. PCT/EP 02/ 06606	International filing date <i>(day/month/year)</i> 14/06/2002	Priority date <i>(day/month/year)</i> 15/06/2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D239/00		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
 For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.
 For an informal communication with the examiner, see Rule 66.5.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 15/10/2003.

Name and mailing address of the IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer Examiner Formalities officer (incl. extension of time limits) Tel. (+49-89) 2399 2828
--	--



274
291**I. Basis of the opinion**

1. The basis of this written opinion is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claims references).
2. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

295
292

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

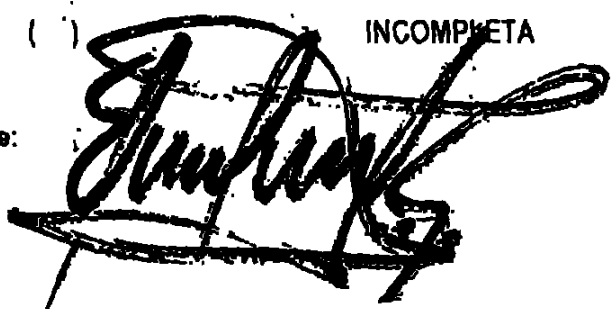
DISEÑO INDUSTRIAL	()	()
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica y folográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO	()	()
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04081320 00000000
Fecha (AMD): 2004-01-05 16:13:34
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO SISTEMA DE REGISTRO

Fecha 10/02/2004

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero : 17398
Fecha : 16/04/1997
Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)
País : CH SUIZA
Ciudad : 3 BASILEA
Represent: S Sustituir: S Desistir: S
No. Radicacion: 97 19953 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

Incidencia		Codigo	Ctrl	Nombre
1	5376	ESCOBAR	URIBE	JIMENA
2	267	ESCOBAR	URIBE	IGNACIO

Encontrados (1/1) registro(s)



2020
Bogotá, D.C.,

Doctores:
Jimena Escobar Uribe
Apoderada
Novartis A.G.

Oficio N° 01713

ASUNTO:	Radicación N°	04-1320
	Solicitud internacional	PCT/EP02/06806
	Fecha inicio fase nacional	15/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

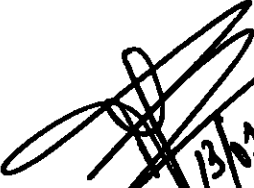
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

13 FEB. 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.


13/02/04