



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-66756

54. TÍTULO

DERIVADOS DE ARIL-QUINAZOLIN /ARIL-2-AMINO-FENIL- METANONA QUE
PROMUEVEN LA LIBERACION DE HORMONA PARATIROIDES.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61K 31/498 A61P5/

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG.

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE.

22. BOGOTÁ, D. C.,

Julio 7/2005

SS

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 23-07-05

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

**2 SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4002 Basilea,
Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 4161324111 Fax: 41613227532

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

**3 REPRESENTANTE
O APODERADO
(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/EP2003/014741** Fecha: **22 de diciembre de 2003**

Publicación Internacional No. **WO 2004/056365 A3** Fecha: **08 de julio de 2004**

6 TÍTULO (54) DERIVADOS DE ARIL-QUINAZOLIN / ARIL-2-AMINO-FENIL-METANONA QUE PROMUEVEN LA LIBERACIÓN DE HORMONA PARATIROIDES

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/498

A61P5/18

8 Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen
**Reino Unido de la Gran
Bretaña**

(32) Fecha

23 de diciembre de 2002

(31) Número de Solicitud

0230015.0

9 Comprobante de pago No.

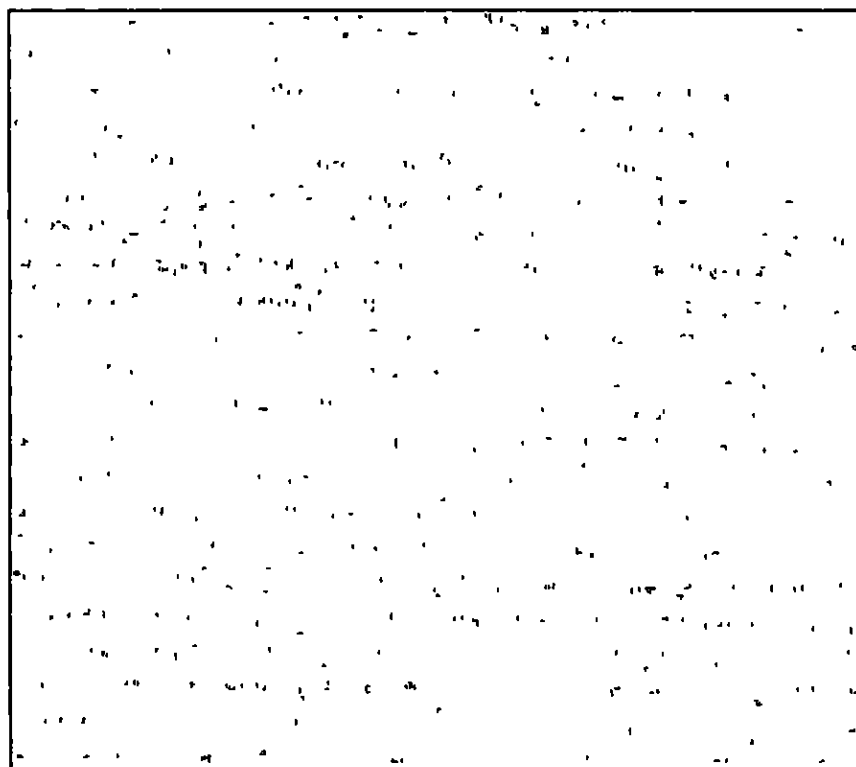
05 47 560 93

Fecha

27 de junio de 2005

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ 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 "Opinión escrita".

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

As. 2847/PCT.

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

2847

2

Superintendencia y Comercio
Radicación : 00000130 00000000
Fecha (MM/AA): 2005-07-07 10:00:00
Tramite : 011 601 48141 513 1400 0001 011 14000000
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS LOCALIDADES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 47.560
FECHA : JUNIO 27 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37352138	27/06/2005	4,614,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

ALTMANN, Eva

(Tannenweg 5, CH-4153 Reinach, Suiza);

2.)

BEERLI, René

(Kirchweg 29, CH-4102 Binningen, Suiza);

3.)

GERSPACHER, Marc

(Grossmatt 8, CH-4616 Kappel, Suiza);

4.)

RENAUD, Johanne

(Nussbaumweg 24, CH-4103 Bottmingen, Suiza);

5.)

WEILER, Sven

(Adleggässchen 6, 79539 Lörrach, Alemania);

6.)

WIDLER, Leo

(Melchior-Berri Strasse 11, CH-4142 Muenchenstein, Suiza)

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 ARIL-QUINAZOLIN / ARIL-2-AMINO-FENIL-METANONA QUE PROMUEVEN LA LIBERACIÓN DE HORMONA PARATIROIDES”**.

Clase: A61K 31/498



JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquen

T.P. 68.228

EUA/ml.

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de "Derivados de aryl - quinazolin / aryl-2-amino- fenil - metanona que promueven la li-
beración de hormona paratiroidea".

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

DERIVATIVES OF ARYL-QUINAZOLINE/ARYL-2-AMINO-PHENYL METHANONE WHICH PROMOTE THE RELEASE OF PARATHYROID HORMONE

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Eva Altmann

Eva ALTMANN
domiciled at
Tannenweg 5, 4153 Reinach, Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

René Beerli

René BEERLI
domiciled at
Kirchweg 29, 4102 Binningen, Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Marc Gerspacher

Marc GERSPACHER
domiciled at
Grossmatt 8, 4616 Kappel, Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en


Johanne RENAUD
domiciled at
Nussbaumweg 24, 4103 Bottmingen,
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en


Sven WEILER
domiciled at
Adlergässchen 6, 79539 Lörrach, Germany

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en


Leo WIDLER
domiciled at
Melchior-Berri Strasse 11, 4142 Muenchenstein,
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

32

Attestation

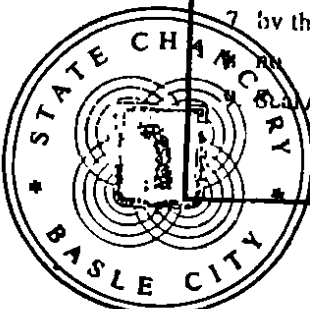
I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mrs. Eva Altmann**, citizen of Buus, Switzerland, residing in Reinach, Switzerland, **Mr. René Beerli**, citizen of Fischingen, residing in Basel, Switzerland, **Mr. Marc Gerspacher**, citizen of Aeschi, Switzerland, residing in Kappel, Switzerland, **Mrs. Johanne Renaud**, Canadian citizen, residing in Bottmingen, Switzerland, **Mr. Sven Weller**, German citizen, residing in Lorrach, Germany, and **Mr. Leo Widler**, citizen of Jonen, Switzerland, residing in Munchenstein, Switzerland.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 9th (ninth) day of June 2005 (twothousandandfive).

Leg.Prot.Nr.: 162 /2005

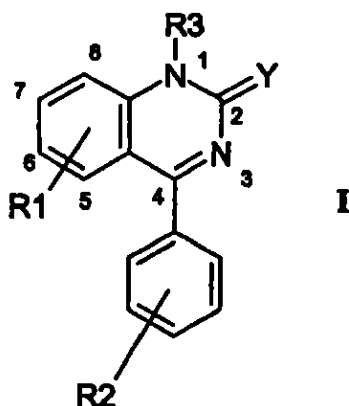
René Beerli
NR



APOSTILLE (Hague Convention of October 5th, 1961)	
1 Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)	This official document
2 is signed by: <i>P. Gloor</i>	
3 in his / her function as: <i>Notary</i>	
4 and certified by the seal of the: <i>Basel</i>	
Certified - 9 Juni 2005	
5 in Basel (Basle)	6 on:
7 by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	543219'037
8 Seal/stamp:	10 Signature: <i>Fischer</i>
	Heidi Fischer

27
BRESUMEN

Un compuesto de la fórmula I.



en donde R1, R2, R3, e Y son como se definen en la presente,

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

útil para promover la liberación de hormona paratiroides, por ejemplo para prevenir o tratar condiciones de los huesos que estén asociadas con mayor agotamiento o resorción de calcio, o en donde sea deseable el estímulo de la formación ósea y la fijación de calcio en el hueso

* * * * *

13
a

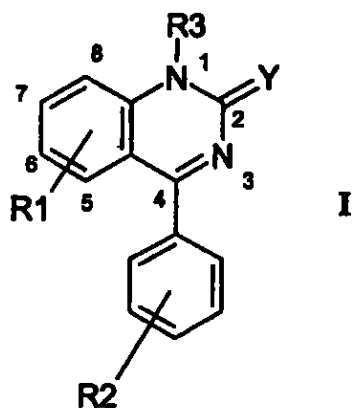
DERIVADOS DE ARIL-QUINAZOLIN / ARIL-2-AMINO-FENIL-METANONA
QUE PROMUEVEN LA LIBERACIÓN DE HORMONA PARATIROIDES

Esta invención se refiere a derivados de 4-aril-
5 2(1H)-quinazolinona y derivados de aril-(2-amino-fenil)-
metanona, y a los usos farmacéuticos de los mismos

Los derivados de 4-aril-2(1H)-quinazolinona y los
derivados de 4-aril-quinazolina 2-sustituídos se han descrito
junto con su uso como promotores de la liberación de PTH
10 (hormona paratiroides), en nuestra Solicitud de Patente
Internacional Pendiente Número WO 02/102782

Ahora hemos sintetizado nuevos derivados de 4-
aril-2(1H)-quinazolinona y derivados de aril-(2-amino-fenil)-
metanona adicionales, los cuales tienen actividad como
15 promotores de la liberación de hormona paratiroides

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



en donde Y es O ó S,

R1 representa de 1 a 3 sustituyentes independien-
temente seleccionados a partir de OH, SH, halógeno, NO₂,
(alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquenilo inferior,
5 alqueniloxilo inferior, alquinilo inferior, alquiniloxilo inferior,
alcanoilo inferior, cicloalquilo, alquilo inferior-sulfonilo,
sulfóxido de alquilo inferior, o amino) opcionalmente
sustituidos,

R2 representa de 1 a 3 sustituyentes seleccionados
10 a partir de halógeno, (alquilo inferior, alquenilo inferior,
cicloalquilo, o alcoxilo inferior) opcionalmente sustituidos,

R3 es

A) alquilo inferior opcionalmente sustituido por 1
a 3 sustituyentes seleccionados a partir de cicloalquilo,
15 alquilenio inferior, alquilo inferior, Br, F, CF₃, CN, COOH,
carboxilato de alquilo inferior, OH, alcoxilo inferior, u -O_x-
(CH₂)_y-SO₂-alquilo inferior, en donde x es 0 ó 1, y es 0, 1, ó
2, y z es 0, 1, ó 2, ó

B) bencilo, el cual está
20 a mono- o di- (de preferencia mono-)
sustituido por -O_x-(CH₂)_y-SO₂-alquilo inferior u -O_x-(CR, R')_y-
COO-R", en donde x, y, y z son como se definen
anteriormente, y R, R', o R" es H o alquilo inferior (de
preferencia x = 0, y = 1, R, R', y R" = H),

25 b sustituido por 1 ó 2 sustituyentes

seleccionados a partir de morfolino-alcoxilo inferior, aril-alcoxilo inferior, opcionalmente aril-amino-alcoxilo inferior sustituido por N-alquilo inferior,

5 c sustituido en la posición 2 por alcoxilo inferior, hidroxil-alcoxilo inferior, o alcoxilo inferior-alcoxilo inferior,

d sustituido en el grupo -CH₂- del mismo, o

10 C) (aril-alquilo de 2 a 8 átomos de carbono, aril-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, hetero-aril-metilo, o 4-hetero-aril-bencilo) opcionalmente sustituidos, o

cuando R1 es 2 sustituyentes, uno de los cuales es OH, de preferencia en la posición 6, y el otro de los cuales es (alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, o alqueno inferior) opcionalmente sustituidos, de preferencia en la
15 posición 5, R3 es H o (alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, aril-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquenoil-alquilo inferior, heteroaril-alquilo inferior, heteroarilo, o carbonil-alquilo inferior) opcionalmente sustituidos, o

20 cuando R1 es 2-propiniloxilo y R2 es isopropilo, R3 también es bencilo, el cual está sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, halo-alquilo inferior, por ejemplo CF₃, o

25 cuando R1 es 2-propiniloxilo y R2 es isopropilo, R3

también es bencilo, el cual está sustituido por OH, y un segundo y, opcionalmente un tercer sustituyente seleccionado a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, -O-CH(H o alquilo inferior)-COO(H o alquilo inferior), o

5 cuando R1 es 2-propiniloxilo y R2 es ciclopropilo, R3 también es alquilo inferior o bencilo opcionalmente sustituidos (de preferencia R3 también es bencilo que está sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, -O-CH(H o alquilo inferior)-COO(H o alquilo inferior)), o

10

cuando Y es S y R1 es como se define anteriormente pero no es metoxilo, R3 también es bencilo opcionalmente sustituido, o

un compuesto seleccionado a partir de 4-(4-iso-propil-fenil)-1-(3,4-diamino-bencil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, 1-(2,6-dicloro-bencil)-4-(4-iso-propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, 1-bencil-4-(4-iso-propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, 1-(3,5-diterbutil-4-hidroxi-bencil)-4-(4-iso-propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, ó 1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-4-(4-iso-propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, o

15

20

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

en el entendido de que cuando Y es O y R3 es alquilo inferior o cicloalquilo, R3 no es iso-propilo o ciclo-

25

pentilo, o

en el entendido de que el compuesto de la fórmula I no es 4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1-piridin-3-il-metil-1 H - quinazolin-2-ona, 4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1-piridin-2-il-metil-1 H - quinazolin-2-ona, 1-(6-cloro-piridin-3-il-metil)-4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1 H -quinazolin-2-ona, 4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1-(5-nitro-furan-2-il-metil)-1 H - quinazolin-2-ona, ó 1-[2-(1 H -indol-2-il)-etil]-4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1 H -quinazolin-2-ona, 4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1-fenetil-1H-quinazolin-2-ona, 1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-4-(4-iso-propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, 2-[4-(4-iso-propil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-quinazolin-1-il-metil]-fenil-éster del ácido metan-sulfónico, ó 2-[4-(4-iso-propil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-quinazolin-1-il]-1-fenil-etil-éster del ácido acético, 5-alil-6-hidroxi-1-iso-propil-4-(4-iso-propil-fenil)-1 H -quinazolin-2-ona, 1-ciclo-propil-metil-4-(o-tolil)-6-nitro-2(1H)-quinazolinona, 1-etil-4-(o-tolil)-6-cloro-2(1H)-quinazolinona, 1-ciclo-propil-metil-4-(o-tolil)-6-cloro-2(1H)-quinazolinona, 1-ciclo-propil-metil-4-(o-fluoro-fenil)-6-cloro-2(1H)-quinazolinona, 1-ciclo-propil-metil-4-(m-cloro-fenil)-6-cloro-2(1H)-quinazolinona, 1-ciclo-propil-metil-4-(o-cloro-fenil)-6-nitro-2(1H)-quinazolinona

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

siguientes significados Halo o 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, respectivamente, define ramificado o no ramificado con hasta e incluyendo 7, de preferencia hasta e incluyendo 4, y convenientemente 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 alcóxido inferior está ramificado o no ramificado y contiene de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono Alcoxido inferior representa, por ejemplo, metóxido, etóxido, propóxido, butóxido, isopropóxido, isobutóxido, o butóxido terciario Un grupo alqueno inferior, alquénido, o alquénidoxido 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, alquénido inferior, o alquénidoxido inferior representa, por ejemplo, vinilo, prop-1-enilo, alilo, butenilo, isopropenilo, o isobutenilo, y los equivalentes óxido de los mismos Un grupo alquino inferior,

alquinilo, o alquiniloxilo 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-ino, propargilo, butinilo, isopropinilo, o iso-butinilo, y los equivalentes oxilo de los mismos. (En la presente descripción, los sustituyentes que contienen oxígeno, por ejemplo alcoxilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, carbonilo, etc., abarcan sus homólogos que contienen azufre, por ejemplo tioalcoxilo, tioalqueniloxilo, tioalquiniloxilo, tiocarbonilo, sulfona, sulfóxido, etc.) Arilo representa arilo carbocíclico o heterocíclico. Arilo carbocíclico representa arilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico, por ejemplo fenilo, o fenilo mono-, di-, o trisustituido por uno, dos, o tres radicales seleccionados a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, arilo, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilendioxilo inferior, y oxi-alquilenos 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 dos átomos de carbono adyacentes de fenilo, por ejemplo metilendioxilo o etilendioxilo. Oxi-alquilenos 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 oxi-alquilenos de 2 a 3 átomos de carbono-

fenilo es 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo

Como arilo carbocíclico se prefiere naftilo, fenilo, o fenilo mono-, di-, o tri-sustituido por alcóxilo inferior, fenilo, halógeno, alquilo inferior, o trifluorometilo, en especial
5 fenilo, o fenilo mono- o di-sustituido por alcóxilo inferior, halógeno, o trifluorometilo, y en particular fenilo

Arilo heterocíclico representa heteroarilo monocíclico o bi-cíclico, por ejemplo piridilo, indolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotienilo,
10 benzofuranilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, benzotiadiazolilo, furanilo, pirrolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, o cualquiera de estos radicales sustituido, en especial mono- o di-sustituido como se define anteriormente

De preferencia, arilo heterocíclico es piridilo, pirimidilo, indolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzotiadiazolilo, pirrolilo, triazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, o cualquiera de
15 estos radicales sustituido, en especial mono- o di-sustituido como se define anteriormente
20

Cicloalquilo representa un hidrocarburo cíclico saturado opcionalmente sustituido por alquilo inferior, el cual contiene de 3 a 10 átomos de carbono del anillo, y de manera conveniente es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
25 ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclo-octilo opcionalmente

sustituídos por alquilo inferior

R1 puede representar de 1 a 3 sustituyentes, aunque de una manera más preferible representa 1 ó 2 sustituyentes. Los sustituyentes R1 pueden estar presentes en cualquiera de las posiciones 5, 6, 7, u 8, por ejemplo en las posiciones 5, 6, ó 7, por ejemplo, cuando R1 representa 2 sustituyentes, éstos pueden estar presentes en las posiciones 5 y 6 ó 6 y 7. De preferencia, uno de los sustituyentes R1 está en la posición 6. R1 como (alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquenilo inferior, alqueniloxilo inferior, alquinilo inferior, alquiniloxilo inferior, alcanilo inferior, o amino) opcionalmente sustituidos, puede estar sustituido por 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, por ejemplo Cl, alquilo inferior, por ejemplo etilo o metilo, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, por ejemplo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o ciano

En una modalidad particular, R1 es 2 sustituyentes, uno de los cuales es OH, de preferencia en la posición 6, y el otro de los cuales es (alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, o alquenilo inferior) opcionalmente sustituidos), por ejemplo etilo, propilo, ciclopropilmetilo, o alilo, de preferencia en la posición 5

Los significados particularmente preferidos para R1 son propargiloxilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, aliloxilo, 2-

cloroetoxilo, isopropoxilo, propoxilo normal, ciclopropil-
metoxilo, 3-cloropropoxilo, 2-metil-aliloxilo, butoxilo normal,
alilo, amino, acetonitriloxilo, metilamino, dimetilamino,
propargilamino, o alilamino, en particular, por ejemplo, como
5 se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos

R2 representa 1, 2, ó 3, por ejemplo, 1 sustituyente
en la posición 2 o en la posición 3, o más preferiblemente en
la posición 4, seleccionado a partir de halógeno, (alquilo
inferior o amino) opcionalmente sustituidos en donde alquilo
10 inferior de preferencia está insustituido, por ejemplo alquilo
inferior ramificado, y amino está de preferencia mono- o di-
sustituido por alquilo inferior. Los significados preferidos
para R2 incluyen metilo, etilo, isopropilo, butilo terciario,
ciclopropilo, o cloro. Más preferiblemente, R2 es isopropilo
15 en la posición 4

R3 como alquilo sustituido por $-O_x-(CH_2)_y-SO_z-$
alquilo inferior, puede estar sustituido por $-SO_z-$ alquilo
inferior, por ejemplo $-S-$ alquilo inferior

R3 como bencilo que está mono- o di- (de
20 preferencia mono-) sustituido por $-O_x-(CH_2)_y-SO_z-$ alquilo
inferior, puede ser bencilo mono-sustituido por $-SO_z-$ alquilo
inferior, por ejemplo $-S(O)-CH_3$ ó $-S(O_2)-CH_3$

R3 como bencilo puede estar sustituido sobre el
grupo $-CH_2-$ del mismo, por 1 ó 2 sustituyentes
25 independientemente seleccionados a partir de halógeno, OH,

alquilo inferior, por ejemplo metilo, o alcóxido inferior, por ejemplo metóxido

R3 como (aril-alquilo de 2 a 8 átomos de carbono, aril-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, heteroarilmetilo, o 4-heteroarilbencilo) opcionalmente sustituidos, puede estar sustituido por hasta 8, típicamente hasta 5, usualmente 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitrógeno, ciano, amino, OH, SH, alquilo inferior, alcóxido inferior, tioalcóxido inferior, alcóxido inferior-carbonilo, alquilo inferior-sulfonilo, alcóxido inferior-sulfonilo, alquilo inferior-carboxilo, trifluorometilo, arilo opcionalmente sustituido por halógeno, pirrolidinilo 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-, -S(O)-, -S(O₂)-, -CH₂-S-, CH₂S(O)-, -CH₂S(O₂)-, -SO-NR₅-, -SO₂-NR₅-, -NR₅-CO-, NR₅S(O)-, NR₅S(O₂)-, u -O-CO-, en donde R₅ es H o (alquilo inferior, alqueno inferior, alcóxido inferior-alquilo inferior, aril-alquilo inferior, o amino-alquilo inferior opcionalmente sustituido por mono- o 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-, ó

HO-(alcoxilo inferior)_p-, por ejemplo HO(etoxilo)_p, o alcoxilo inferior-(alcoxilo inferior)_p-, por ejemplo metoxi-(etoxilo)_p, en donde p es un entero de 2 hasta e incluyendo 10, de preferencia desde 1 hasta e incluyendo 4, y

Z es H, halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alcoxilo inferior, -NR⁵R^{5'}, -N⁺R⁵R^{5'}R^{5''}, -COOH, imidazolilo, piperazinilo opcionalmente sustituido por R⁵, -CH(COOH)₂, -SO₃⁻, -NR⁵-(CH₂)_n-CH₂-NR⁵R^{5'}, -NR⁵-(CH₂)_n-CH₂-OR⁵, morfolino, o tetrahidropiraniilo,

en donde R⁵, R^{5'}, y R^{5''} son independientemente H, o (alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, o aril-alquilo inferior, por ejemplo indoliletilo) opcionalmente sustituidos, o R⁵, R^{5'}, o R^{5''} pueden estar enlazados entre sí en un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene de 3 a 8 átomos del anillo, uno o más de los cuales puede comprender un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, o -NR⁵-, en donde R⁵ es como se define anteriormente

R³ como (aril-alquilo de 2 a 8 átomos de carbono) opcionalmente sustituido, puede ser aril-alquilo de 2 a 8 átomos de carbono carbocíclico, por ejemplo fenil-alquilo de 2 a 8 átomos de carbono, o aril-alquilo de 2 a 8 átomos de

carbono heterocíclico, por ejemplo piridil-alquilo de 2 a 8 átomos de carbono, todos opcionalmente sustituidos

R3 como (aril-alquilo de 2 a 8 átomos de carbono) opcionalmente sustituido, puede ser aril-etilo, aril-propilo, aril-butilo, etc, por ejemplo fenil-etilo o piridil-etilo, todos opcionalmente sustituidos

R3 como (aril-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono) opcionalmente sustituido puede ser aril-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono carbocíclico, por ejemplo fenil-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, o aril-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono heterocíclico, por ejemplo piridil-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, todos opcionalmente sustituidos

R3 como (aril-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono) opcionalmente sustituido, puede ser aril-vinilo, aril-propeno, aril-butenilo, etc, por ejemplo estirilo o piridil-vinilo, todos opcionalmente sustituidos

R3 como (aril-alquilo de 2 a 8 átomos de carbono y aril-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono) opcionalmente sustituidos, puede estar sustituido sobre el anillo de arilo, de preferencia por 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, amino, OH, SH, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior-SO₂-(CH₂)_y-O_x-, en donde x es 0 ó 1, y es 0, 1, ó 2, y z es 0, 1, ó 2, o -X-A-Z, HO-(alcoxilo inferior)_p-, o alcoxilo inferior-

(alcoxilo inferior)_p, como se definen anteriormente

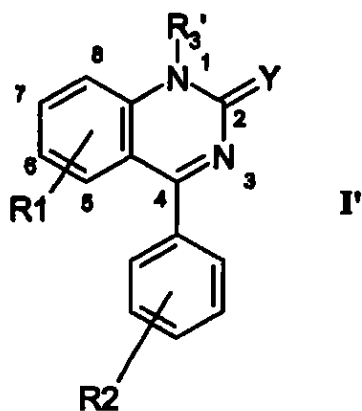
R3 como (aril-alquilo de 2 a 8 átomos de carbono y aril-alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono) opcionalmente sustituidos, está opcionalmente sustituido sobre el alquilo de 2 a 8 átomos de carbono, o sobre el alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono por 1 a 6, de preferencia 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, amino, OH, SH, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior-SO₂-(CH₂)_y-O_x-, en donde x es 0 ó 1, y es 0, 1, ó 2, y z es 0, 1, ó 2, o -X-A-Z, HO-(alcoxilo inferior)_p-, o alcoxilo inferior-(alcoxilo inferior)_p, como se definen anteriormente. Por ejemplo, cuando alquilo de 2 a 8 átomos de carbono es etilo, puede estar sustituido, por ejemplo en la posición 2, de preferencia por 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, OH, alquilo inferior, por ejemplo metilo, o alcoxilo inferior, por ejemplo metoxilo

R3 como heteroarilmetilo es de preferencia piridinilmetilo, por ejemplo piridin-2-il-metilo, piridin-3-il-metilo, o piridin-4-il-metilo, imidazolil-metilo, por ejemplo imidazol-4-il-metilo, quinoxalinil-metilo, por ejemplo quinoxalin-6-il-metilo, tiofenil-metilo, por ejemplo tiofen-2-il-metilo, pirazolil-metilo, por ejemplo pirazol-3-il-metilo, pirimidinil-metilo, por ejemplo pirimidin-5-il-metilo, indolil-metilo, o furanil-metilo, por ejemplo furan-2-il-metilo

R3 como heteroarilmetilo está opcionalmente sustituido sobre el anillo de heteroarilo, de preferencia por 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, amino (opcionalmente sustituido por alquilo inferior), OH, SH, alquilo inferior (opcionalmente sustituido por halógeno, nitro, amino, OH, o SH), alcoxilo inferior, tioalcoxilo inferior, hidroxil-alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-alcoxilo inferior, hidroxil-alcoxilo inferior-alcoxilo inferior, o arilo, o -X-A-Z, HO-(alcoxilo inferior)_p-, o alcoxilo inferior-(alcoxilo inferior)_p, como se definen anteriormente

R3 como 4-heteroaril-bencilo puede comprender 4-pirazinil-bencilo, por ejemplo 4-pirazin-2-il-bencilo, o 4-triazolil-bencilo, por ejemplo 4-(1,2,3)-triazol-2-il-bencilo

De conformidad con lo anterior, en las modalidades particulares, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I'



en donde Y es O ó S,

R1 y R2 son como se definen anteriormente para la fórmula I,

R3' es

5 A) alquilo inferior sustituido por 1 a 3
sustituyentes independientemente seleccionados a partir de
-S-alquilo inferior, alquilenio inferior, cicloalquilo, Br, F, ó
CF₃, o

B) bencilo, el cual está

10 a mono- o di- (de preferencia mono-)
sustituido por -O_x-(CH₂)_y-SO_z-alquilo inferior, en donde x es
0 ó 1, y es 0, 1, ó 2, y z es 0, 1, ó 2,

 b sustituido por 1 ó 2 sustituyentes
seleccionados a partir de morfolino-alcoxilo inferior, aril-
15 alcoxilo inferior, arilamino-alcoxilo opcionalmente sustituido
por N-alquilo inferior,

 c sustituido en la posición 2 por alcoxilo
inferior-, hidroxil-alcoxilo inferior-, o alcoxilo inferior-alcoxilo
inferior; o

20 C) (aril-vinilo, aril-etilo, heteroaril-metilo, o 4-
heteroaril-bencilo) opcionalmente sustituidos, o

 cuando R1 es 2 sustituyentes, uno de los cuales es
OH, de preferencia en la posición 6, y el otro de los cuales
es (alquilo inferior o alquilenio inferior) opcionalmente
25 sustituidos, de preferencia en la posición 5, R3' es H o

(alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, aril-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquenil-alquilo inferior, heteroaril-alquilo inferior, heteroarilo, o carbonil-alquilo inferior) opcionalmente sustituidos, o

5 cuando R1 es 2-propinilo y R2 es isopropilo, R3' también es bencilo, el cual está sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, halo-alquilo inferior, por ejemplo CF₃, -O-CH(H o alquilo inferior)-COO(H o alquilo inferior), o

10 cuando R1 es 2-propinilo y R2 es isopropilo, R3' también es bencilo, el cual está sustituido por OH y un segundo y opcionalmente un tercer sustituyente seleccionado a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, -O-CH(H o alquilo inferior)-COO(H o alquilo inferior), o

15 cuando R1 es 2-propinilo y R2 es ciclopropilo, R3' también es bencilo opcionalmente sustituido (de preferencia R3 también es bencilo que está sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, -O-CH(H o alquilo inferior)-COO(H o alquilo inferior)); o

20

 cuando X es S y R1 es como se define anteriormente pero no es metoxilo, R3' también es bencilo opcionalmente sustituido, o

 un compuesto seleccionado a partir de 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3,4-diamino-bencil)-6-prop-2-iniloxi-1H-

25

quinazolin-2-ona, 1-(2,6-dicloro-bencil)-4-(4-iso-propil-fenil)-
6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, 1-bencil-4-(4-iso-propil-
fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, 1-(3-diterbutil-
4-hidroxi-bencil)-4-(4-iso-propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-
5 quinazolin-2-ona, ó 1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-4-(4-iso-
propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, o

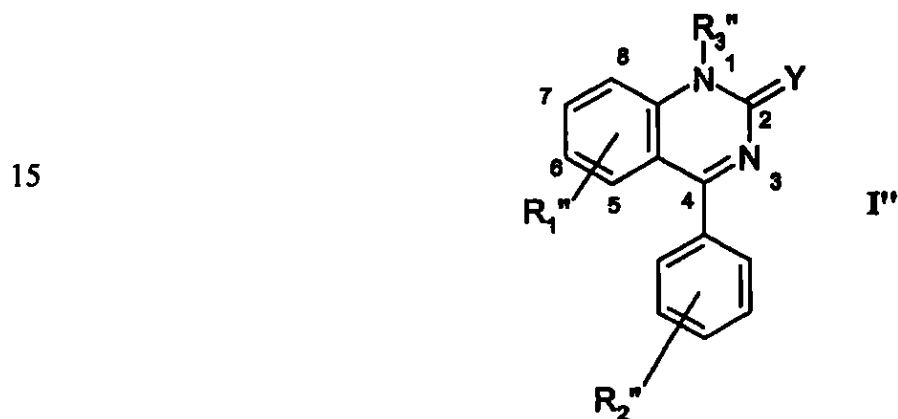
un éster o sal de adición de ácido farmacéutica-
mente aceptable y disociable del mismo, y

10 en el entendido de que, cuando Y es O y R3' es
alquilo inferior o cicloalquilo, R3' no es iso-propilo o ciclo-
pentilo; o

en el entendido de que el compuesto de la fórmula
I' no es 4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1-piridin-3-il-metil-
1 H -quinazolin-2-ona, 4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1-
15 piridin-2-il-metil-1 H -quinazolin-2-ona, 1-(6-cloro-piridin-3-
il-metil)-4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1 H -quinazolin-2-ona,
4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1-(5-nitro-furan-2-il-metil)-
1 H -quinazolin-2-ona, ó 1-[2-(1 H -indol-2-il)-etil]-4-(4-iso-
propil-fenil)-6-metoxi-1 H -quinazolin-2-ona, 4-(4-iso-propil-
20 fenil)-6-metoxi-1-fenetil-1H-quinazolin-2-ona, 1-(2-hidroxi-2-
fenil-etil)-4-(4-iso-propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-
quinazolin-2-ona, 2-[4-(4-iso-propil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-
iniloxi-2H-quinazolin-1-il-metil]-fenil-éster del ácido metan-
sulfónico, ó 2-[4-(4-iso-propil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-
25 2H-quinazolin-1-il]-1-fenil-etil-éster del ácido acético, 5-alil-

6-hidroxi-1-iso-propil-4-(4-iso-propil-fenil)-1 H -quinazolin-2-
ona, 1-ciclo-propil-metil-4-(o-tolil)-6-nitro-2(1H)-
quinazolinona, 1-etil-4-(o-tolil)-6-cloro-2(1H)-quinazolinona,
1-ciclo-propil-metil-4-(o-tolil)-6-cloro-2(1H)-quinazolinona, 1-
5 ciclo-propil-metil-4-(o-fluoro-fenil)-6-cloro-2(1H)-
quinazolinona, 1-ciclo-propil-metil-4-(m-cloro-fenil)-6-cloro-
2(1H)-quinazolinona, 1-ciclo-propil-metil-4-(o-cloro-fenil)-6-
nitro-2(1H)-quinazolinona

10 De acuerdo con lo anterior, en las modalidades
particulares, la invención proporciona además un compuesto
de la fórmula I''



20 en donde Y es O ó S,

R1'' es 2 sustituyentes, uno de los cuales es OH, de
preferencia en la posición 6, y el otro de los cuales es
(alquilo inferior o alqueno inferior) opcionalmente
sustituidos, de preferencia en la posición 5, o R1'' es 2-
25 propinilo, de preferencia en la posición 6,

R2" es isopropilo, terbutilo, o ciclopropilo,

R3" es bencilo que está sustituido por 1 a 3
sustituyentes seleccionados a partir de alquilo inferior,
alcoxilo inferior, halógeno, halo-alquilo inferior, por ejemplo
5 CF₃, -CH(H o alquilo inferior)-COO(H o alquilo inferior),
-COO(H o alquilo inferior), o

R3" es bencilo que está sustituido por OH y un
segundo y opcionalmente un tercer sustituyente seleccionado
a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, -CH(H
10 o alquilo inferior)-COO(H o alquilo inferior), o

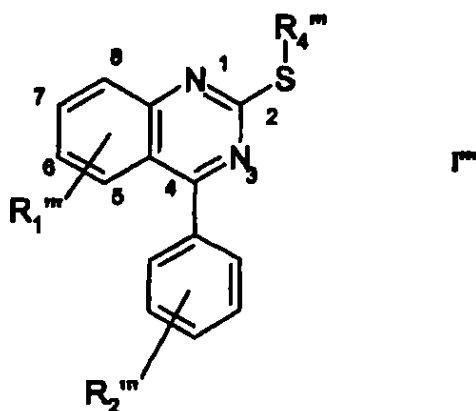
cuando R1" es 2-propinilo y R2" es ciclopropilo,
R3" es bencilo que está sustituido por 1 a 3 sustituyentes
seleccionados a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior,
halógeno, -CH(H o alquilo inferior)-COO(H o alquilo
15 inferior)), o

cuando X es S y R1" es como se define en lo
anterior pero no es metoxilo, R3" también es bencilo
opcionalmente sustituido, o

un éster o sal de adición de ácido farmacéutica-
20 mente aceptable y disociable del mismo

Más aún, se proporcionan modalidades adicionales
de la invención como un compuesto de la fórmula I'''

35
29



5

10 en donde R1''' es de 1 a 2 sustituyentes seleccionados a partir de alcóxido inferior, alquenóxido inferior, alquinoxido inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, OH, o halógeno (de preferencia R1''' es propinóxido, de preferencia en la posición 6),

15 R2''' es de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo inferior, alcóxido inferior, en el entendido de que un sustituyente es isopropilo, terbutilo, o ciclopropilo,

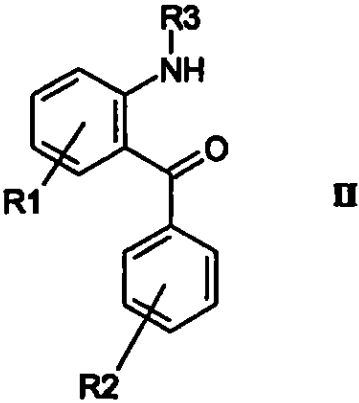
20 R4''' es (aril-alquilo inferior, arilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior) opcionalmente sustituidos, o

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

25 en el entendido de que el compuesto de la fórmula I''' no es 4-(4-isopropil-fenil)-2-isopropil-sulfanil-6,7-dimetoxi-quinazolina

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

5



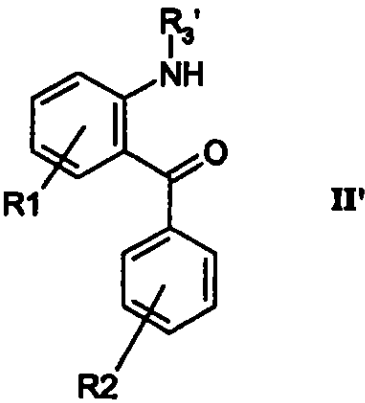
10

en donde R1, R2, y R3 son como se definen anteriormente. Los compuestos de la fórmula II tienen actividad como promotores de la liberación de la hormona paratiroides, y se incluyen dentro de la presente invención, por ejemplo para utilizarse como promotores de la liberación de hormona paratiroides

15

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

20

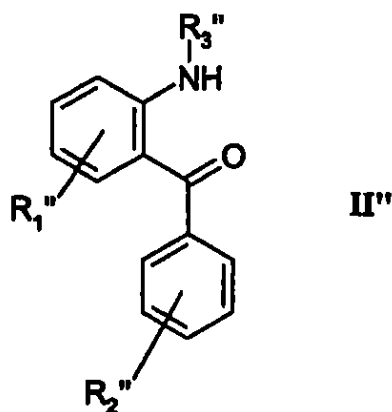


25

en donde R1, R2, y R3' son como se definen anteriormente Los compuestos de la fórmula II' tienen actividad como promotores de la liberación de hormona paratiroides, y se incluyen dentro de la presente invención, por ejemplo para utilizarse como promotores de la liberación de hormona paratiroides

Como se describe posteriormente en la presente, los compuestos de la fórmula I" se pueden preparar mediante la ciclación de un compuesto de la fórmula II".

10



15

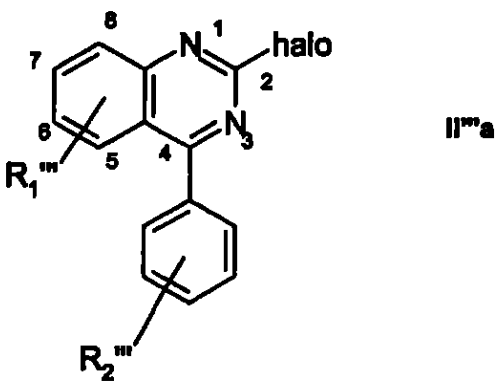
en donde R1'', R2'', y R3'' son como se definen anteriormente Los compuestos de la fórmula II'' tienen actividad como promotores de la liberación de hormona paratiroides, y se incluyen dentro de la presente invención, por ejemplo para utilizarse como promotores de la liberación de hormona paratiroides

20

Como se describe posteriormente en la presente, los compuestos de la fórmula I''' se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula II'''a

25

5

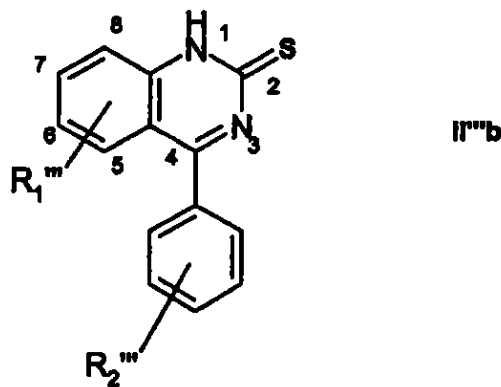


10

en donde R1''' y R3''' son como se definen anteriormente, con HS-R4''', en donde R4''' es como se define en lo anterior

15

De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula I''' se pueden preparar mediante la reacción de la fórmula II'''b



20

en donde R1''' y R2''' son como se definen anteriormente,

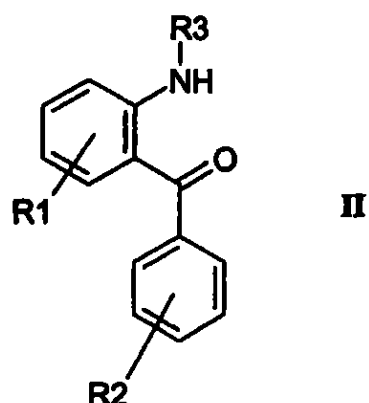
con Halo-R4''', en donde R4''' es como se define anteriormente

25

Los compuestos de la fórmula II'''a, o los

compuestos de la fórmula II''b, tienen actividad como promotores de la liberación de hormona paratiroides, y se incluyen dentro de la presente invención, por ejemplo para utilizarse como promotores de la liberación de hormona paratiroides

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la fórmula II.



en donde R1, R2, y R3 son como se definen anteriormente,

en el entendido de que el compuesto de la fórmula II no es {2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-propil-amino]-4,5-dimetoxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona, (4-isopropil-fenil)-{5-metoxi-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-metanona, (4-isopropil-fenil)-{5-metoxi-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-fenil}-metanona, o

un compuesto seleccionado a partir de {2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-bencil-amino]-5-prop-2-iniloxi-fenil}-(4-iso-

propil-fenil)-metanona, o {2-[(2,3-dimetoxi-quinoxalin-6-il-metil)-amino]-5-prop-2-iniloxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona,

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

Los significados preferidos para R1, R2, y R3 en la fórmula II son como se describen anteriormente para R1, R2, y R3 en la fórmula I

Los significados particulares para R3 en la fórmula II incluyen

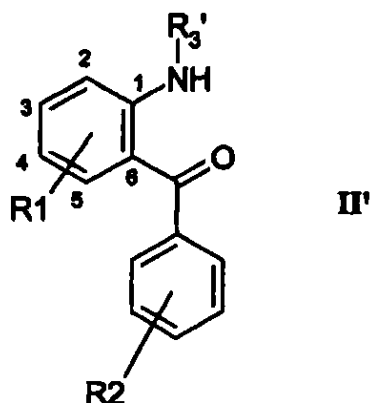
Aril-alquilo de 2 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido, por ejemplo, feniletilo opcionalmente sustituido, por ejemplo feniletilo opcionalmente sustituido por mono- o di-alcoxilo inferior, en donde el etilo está opcionalmente mono- o di-sustituido (por ejemplo en la posición 2) por halógeno, OH, alquilo inferior (por ejemplo metilo), o alcoxilo inferior (por ejemplo metoxilo),

heteroaril-metilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piridinil-metilo o quinoxalinil-metilo opcionalmente sustituido, por ejemplo opcionalmente mono- o di-sustituido por halógeno, OH, alquilo inferior (por ejemplo metilo), alcoxilo inferior (por ejemplo metoxilo), hidroxil-alcoxilo inferior (por ejemplo hidroxil-etoxilo), o alcoxilo inferior-alcoxilo inferior (por ejemplo metoxil-etoxilo), y

bencilo que está sustituido en la posición 2 por

alcoxilo inferior, hidroxi-alcoxilo inferior, o alcoxilo inferior-alcoxilo inferior, por ejemplo 2-(2-hidroxi-etoxi)-bencilo

De acuerdo con lo anterior, en las modalidades particulares, la invención proporciona un compuesto de la
5 fórmula II'



10

en donde R1 y R2 son como se definen anteriormente para la fórmula I,

15 R₃' es como se define anteriormente para la fórmula I',

en el entendido de que el compuesto de la fórmula II' no es {2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-propil-amino]-4,5-dimetoxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona, (4-isopropil-fenil)-{5-metoxi-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-metanona,
20 (4-isopropil-fenil)-{5-metoxi-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-fenil}-metanona; o

un compuesto seleccionado a partir de {2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-bencil-amino]-5-prop-2-iniloxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona, o {2-[(2,3-dimetoxi-quinoxalin-6-il-

25

metil)-amino]-5-prop-2-iniloxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-
metanona,

o un éster o sal de adición de ácido farmacéutica-
mente aceptable y disociable del mismo

5 Los sustituyentes, y los sustituyentes opcionales
sobre R3' son como se describen anteriormente para los
sustituyentes opcionales sobre R3, incluyendo sus
significados preferidos

10 En particular, la invención incluye a los
compuestos de la fórmula I y de la fórmula II, como se
describen posteriormente en la presente, en los Ejemplos, o
los ésteres o sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables y disociables de los mismos

15 Los compuestos de las fórmulas I y II, y las sales y
ésteres de los mismos, en particular como se identifican en
los Ejemplos, son referidos posteriormente en la presente
como Agentes de la Invención

20 Los Agentes de la Invención que comprenden
grupos hidroxilo libres, también se pueden utilizar en la
forma de ésteres farmacéuticamente aceptables y fisiológica-
mente disociables, y como tales y en donde sean novedosos,
se incluyen dentro del alcance de la invención Estos ésteres
farmacéuticamente aceptables de preferencia son derivados
de ésteres de profármaco, pudiéndose éstos convertir
25 mediante solvólisis o disociación bajo condiciones

fisiológicas, a los Agentes de la Invención correspondientes, los cuales comprenden grupos hidroxilo libres. Los ésteres de profármacos farmacéuticamente aceptables adecuados, son aquéllos derivados a partir de ácido carboxílico, un
5 monoéster de ácido carbónico, o un ácido carbámico, convenientemente los ésteres derivados a partir de un ácido alcanoico inferior opcionalmente sustituido o de un ácido aril-carboxílico.

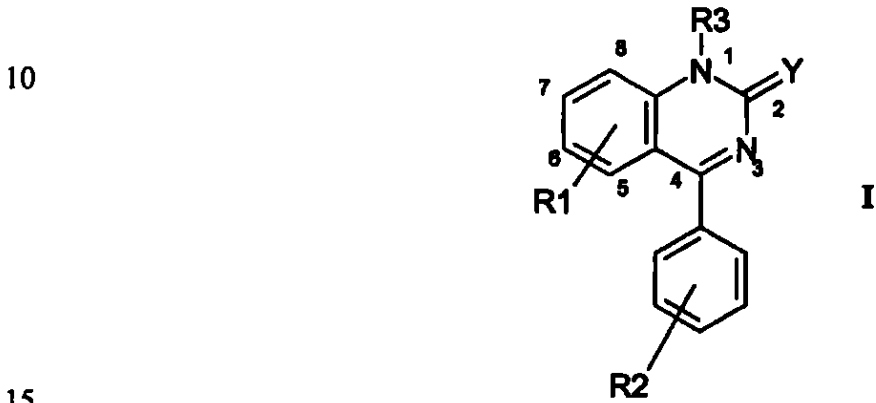
Los Agentes de la Invención también pueden existir
10 en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, y como tales y donde sean novedosos, se incluyen dentro del alcance de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido con ácidos convencionales, por
15 ejemplo ácidos minerales, por ejemplo 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,
20 maleico, fumárico, hidroximaleico, pirúvico, pamoico, metan-sulfónico, toluensulfónico, naftalensulfónico, sulfanílico, o ciclohexilsulfámico, también aminoácidos, tales como arginina y lisina. Para los compuestos de la invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo un grupo carboxilo libre,
25 las sales farmacéuticamente aceptables también representan

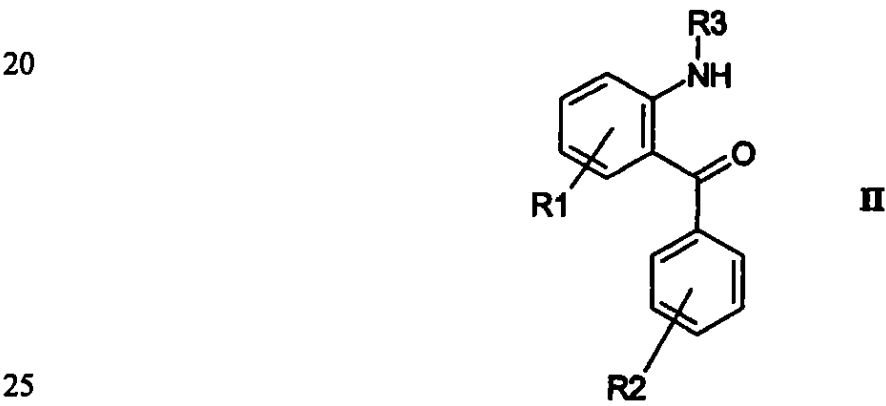
sales de metales o de amonio, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio, o calcio, así como sales de amonio, las cuales se forman con amoniaco o con aminas orgánicas adecuadas

Los Agentes de la Invención de las fórmulas I y II se pueden preparar como sigue.

Los Agentes de la Invención de la fórmula I

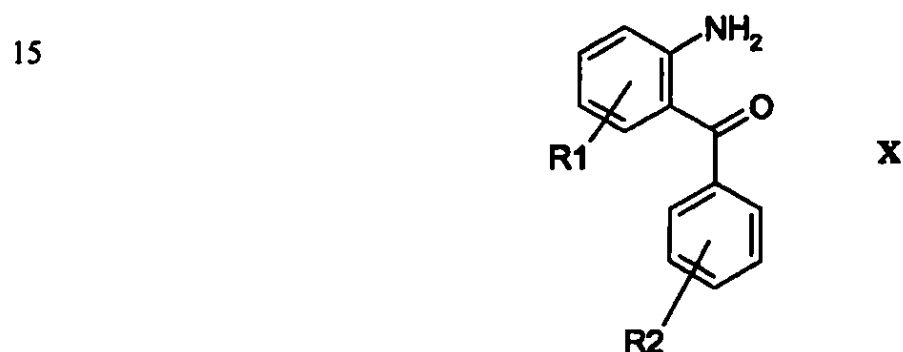


en donde R1, R2, y R3 son como se definen anteriormente, se pueden preparar mediante la ciclación de un compuesto de la fórmula II



con un reactivo de condensación, tal como isocianato de clorosulfonilo (ClSO_2NCO), cianato de sodio, isotiocianato de benzilo en tetrahidrofurano, seguido por el tratamiento con K_2CO_3 /metanol o tiocianato de sodio y ácido acético, y después, si se requiere, se convierten los residuos R1, R2, ó R3 en residuos R1, R2, ó R3 alternativos, para dar un compuesto alternativo de la fórmula II. Por ejemplo, en la reacción de ciclación, la benzofenona de la fórmula II en solución se trata con una solución de cianato de sodio, por ejemplo en ácido acético a temperatura ambiente

Los compuestos de benzofenona de la fórmula II se pueden preparar mediante el tratamiento de la amina correspondiente de la fórmula X

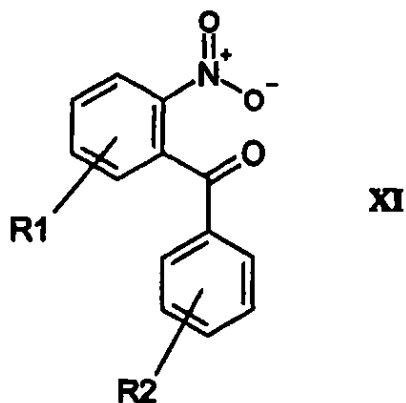


con el haluro correspondiente, por ejemplo bromuro, R_3Br y una base adecuada tal como K_2CO_3 . En particular, los compuestos de la fórmula X, en donde R1 es OH en la posición 6, y R1 también es 2-propenilo, ciclopropilmetilo, o propilo, se pueden preparar, por ejemplo, como se

describe en el Ejemplo para el compuesto de 5-allyl-1-bencil-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-1H-quinazolin-2-ona y los siguientes

5 De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula II se pueden preparar mediante aminación reductiva del aldehído correspondiente con la amina X, utilizando $Ti(Oi-pr)_4$ o tamices moleculares como el agente deshidratante, y $NaBH(OAc)_3$ ó $NaCNBH_3$ como el agente reductor. La amina X se puede obtener a partir del derivado de nitro correspondiente (ver más adelante el compuesto de la fórmula XI) mediante reducción, por ejemplo con hierro en ácido acético

15



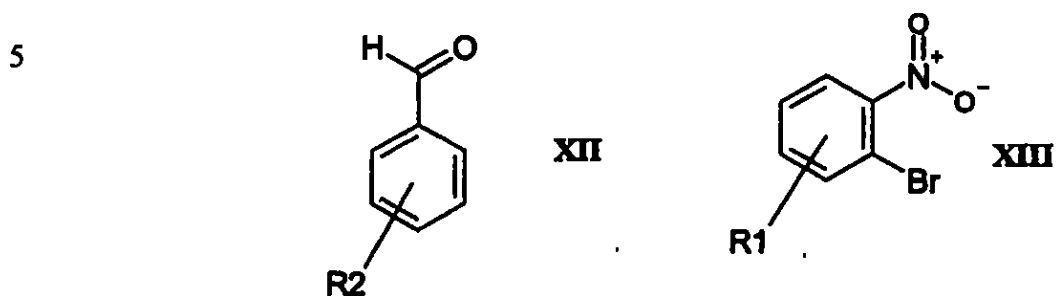
20

en donde R2 es como se define anteriormente, y R1 es un grupo activador

El compuesto de la fórmula XI se puede obtener a su vez mediante la oxidación, por ejemplo, con un reactivo de Jones, del alcohol correspondiente, el cual a su vez se puede obtener mediante el acoplamiento de un compuesto organo-

25

metálico derivado a partir del bromuro correspondiente de la fórmula XIII y el aldehído de la fórmula XII, respectivamente, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos

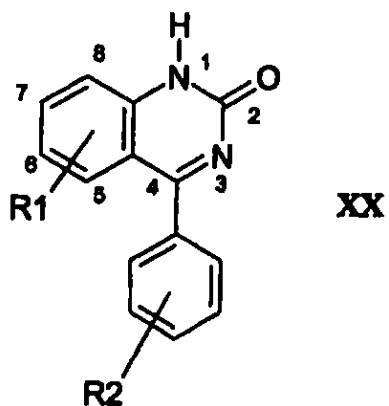


10 En una alternativa adicional, se pueden preparar los compuestos de la fórmula II, en particular en donde R3 es piridil-metilo sustituido, mediante la reacción del alcohol correspondiente, R3-OH, por ejemplo hidróxido de piridil-metilo, con la amina correspondiente de la fórmula X, por

15 ejemplo en la presencia de base de Hunig y cloruro de mesilo, por ejemplo como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos

20 En una alternativa todavía adicional, los Agentes de la Invención de la fórmula II, en donde R3 es aril-alquilo inferior opcionalmente sustituido, se pueden preparar mediante la alquilación de un Agente de la Invención de la fórmula XX

25

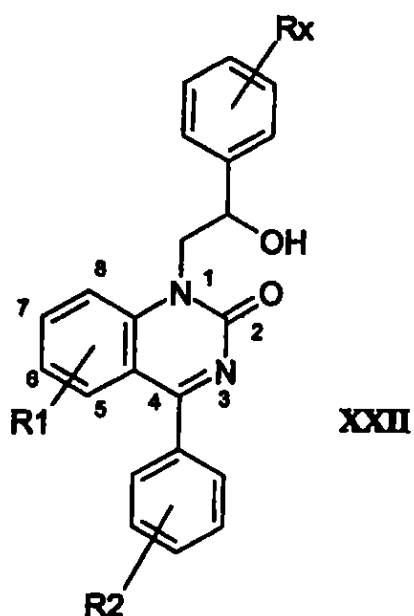


5

en la posición 1, con el aril-haluro de alquilo inferior opcionalmente sustituido correspondiente, por ejemplo, en la presencia de, por ejemplo, LiHMDS y NaI, en solución, por ejemplo en tetrahidrofurano/dimetilformamida, con calentamiento ligero

De una manera alternativa, se pueden preparar compuestos de la fórmula XXII

15



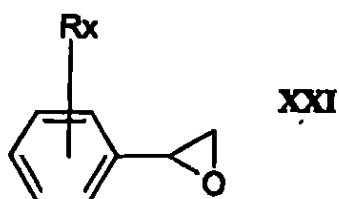
20

25

en donde Rx es halógeno, alquilo inferior, o alcoxilo inferior,

mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XX con el oxirano correspondiente de la fórmula XXI

5



en donde Rx es la sustitución opcional sobre el
10 anillo de fenilo, por ejemplo en la presencia de cloruro de bencil-trietil-amonio y carbonato de potasio, por ejemplo como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos Los compuestos correspondientes de la fórmula II, en donde R3 es estirilo opcionalmente sustituido, se pueden
15 preparar mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula XXII con un reactivo, tal como anhídrido trifluorometansulfónico

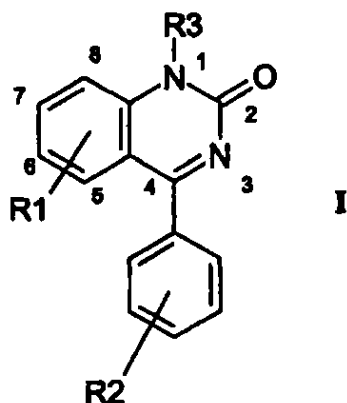
El compuesto de la fórmula XX se puede preparar a partir del compuesto correspondiente de la fórmula II, en
20 donde R3 es H, mediante su tratamiento con un reactivo de condensación, tal como cianato de sodio

Los Agentes de la Invención de la fórmula II se pueden preparar como intermediarios en la preparación de los Agentes de la Invención de la fórmula I, por ejemplo como se
25 describe anteriormente, o como se describe posteriormente

en la presente, en los Ejemplos

De conformidad con lo anterior, la Invención incluye procesos para la preparación de los Agentes de la Invención de la fórmula I

5

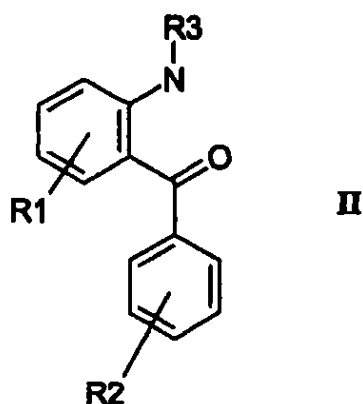


10

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

a) ciclar un compuesto de la fórmula II

15



20

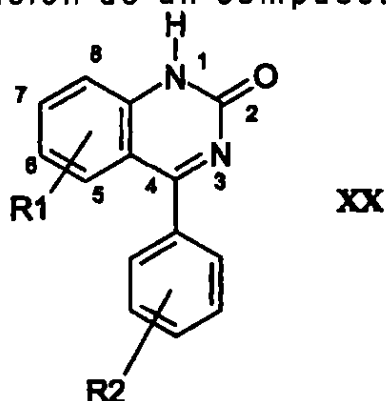
con un reactivo de condensación, tal como isocianato de clorosulfonilo (ClSO_2NCO) o cianato de sodio o tiocianato de sodio, o

25

b) para un Agente de la Invención de la fórmula

I, en donde R3 es aril-alquilo inferior opcionalmente sustituido, la alquilación de un compuesto de la fórmula XX.

5

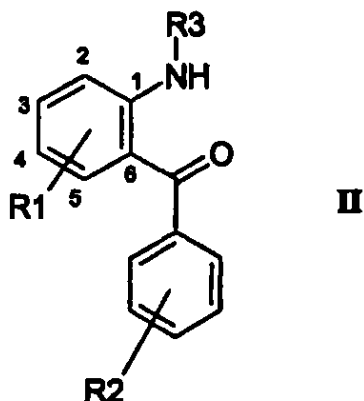


en la posición 1, con el aril-haluro de alquilo inferior opcionalmente sustituido correspondiente; y después, si se requiere, convertir los residuos R1, R2, ó R3 en residuos R1, R2, ó R3 alternativos, para dar un compuesto alternativo de la fórmula I

La preparación de los Agentes de la Invención de la fórmula II, como se describe anteriormente, también se incluye dentro de la invención

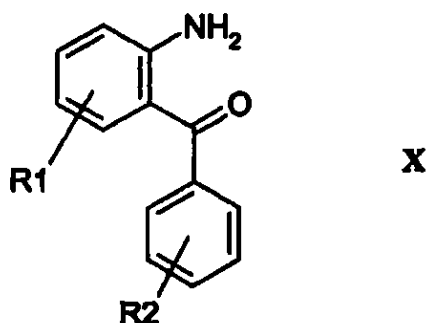
De conformidad con lo anterior, en un aspecto adicional, la invención proporciona procesos para la preparación de los Agentes de la Invención de la fórmula II

20



25

en donde R1, R2, y R3 son como se definen anteriormente, los cuales comprenden la alquilación del compuesto de amino-benzofenona correspondiente de la fórmula X



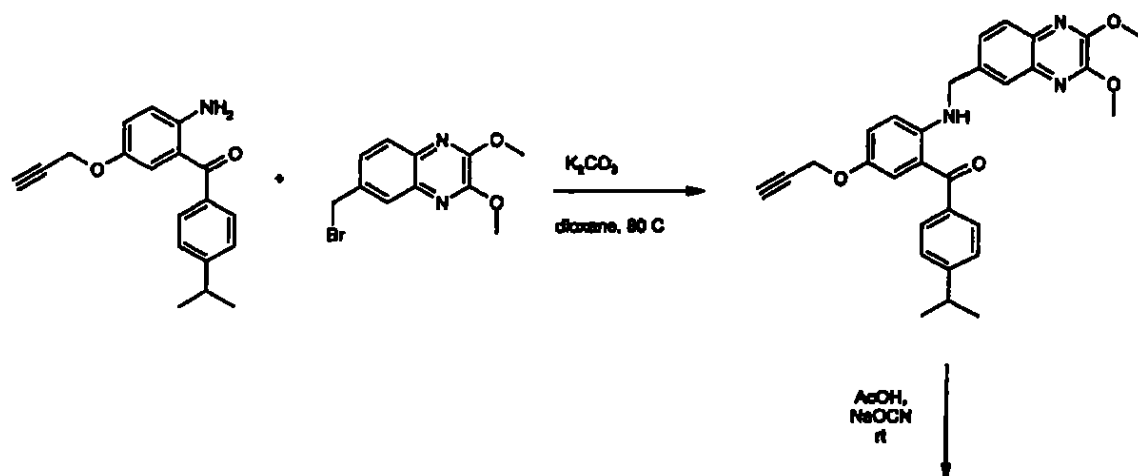
en donde R1 y R2 son como se definen anteriormente, y después, si se requiere, convertir los residuos R1, R2, ó R3, en residuos R1, R2, ó R3 alternativos, para dar un compuesto alternativo de la fórmula II

15 La invención se describe a manera de ilustración solamente en los siguientes Ejemplos no limitantes, los cuales se relacionan con la preparación de los compuestos de la invención de las fórmulas I y II

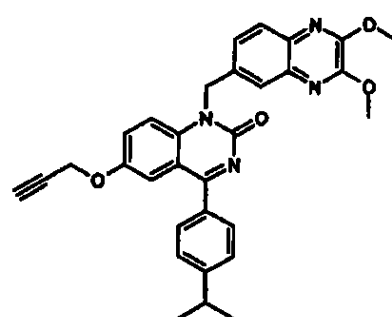
20 EJEMPLOS

Ejemplo 1: 1-(2,3-dimetoxi-quinoxalin-6-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quínazolin-2-ona.

5



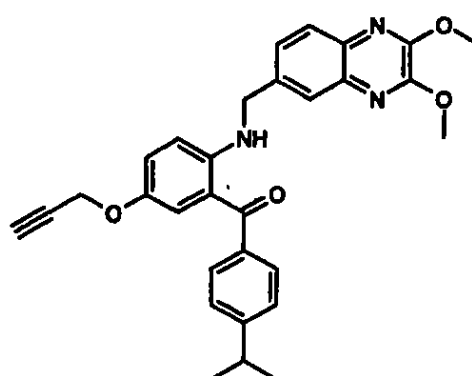
10



15

A Síntesis de {2-[(2,3-dimetoxi-quinoxalin-6-il-metil)-amino]-5-prop-2-iniloxy-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona

20



25

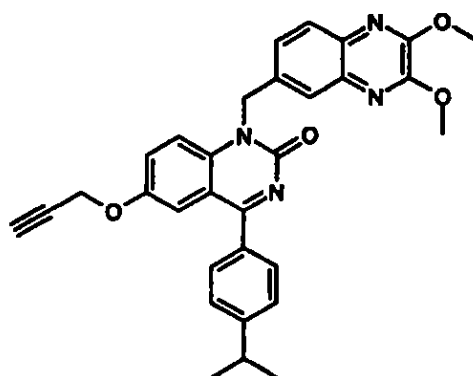
A una solución de 82 miligramos (0.280 milimoles)

de (2-amino-5-propargiloxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona en 3 mililitros de dioxano, se le agregan 193 miligramos (1.40 milimoles) de carbonato de potasio y 119 miligramos (0.419 milimoles) de 6-bromo-metil-2,3-dimetoxi-quinoxalina. La mezcla se agita a 80°C durante dos días, se diluye con agua, y se extrae con CH₂Cl₂. La purificación del producto crudo mediante cromatografía (acetato de etilo/hexanos, 1:1) proporciona un aceite amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.04 - 7.60 (m, 10H), 4.94 (s, 2H), 4.52 (d, 2H), 4.26 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 2.96 (hept, 1H), 2.48 (t, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS 496 (M+1)⁺

b Síntesis de 1-(2,3-dimetoxi-quinoxalin-6-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-inoxi-1H-quinazolin-2-ona



A una solución de 52 miligramos (0.105 milimoles) de {2-[(2,3-dimetoxi-quinoxalin-6-il-metil)-amino]-5-prop-2-inoxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona en 1 mililitro de

ácido acético, se le agregan 14 miligramos (0.210 milimoles) de cianato de sodio. Después de agitar durante 2 horas, se remueve el solvente al vacío, y el residuo se divide entre CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se extrae con hidróxido de sodio 2 M y se evapora. La purificación del producto crudo mediante cromatografía por evaporación (acetato de etilo/hexanos, 9:1) proporciona un aceite amarillo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.78 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.14 - 7.51 (m, 6H), 6.10 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS 521 ($\text{M}+1$)⁺

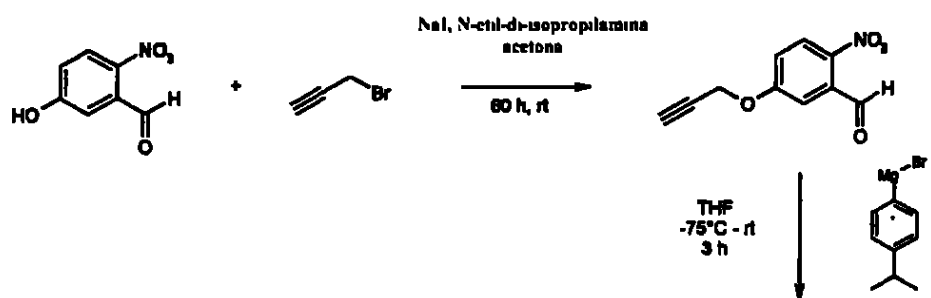
15

El bloque de construcción de (2-amino-5-propargiloxy-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona se prepara como sigue:

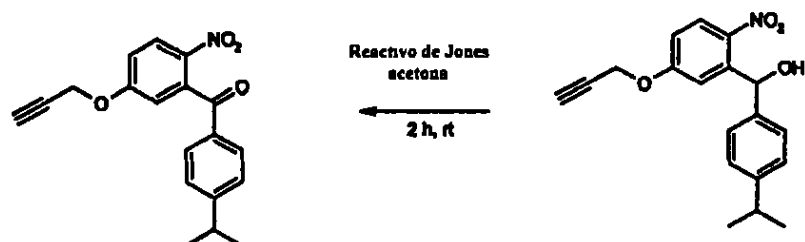
20

25

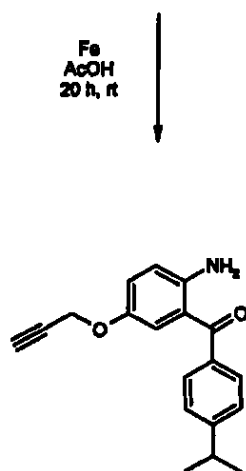
5



10



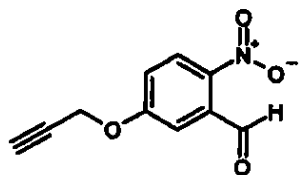
15



20

A.

Síntesis de 2-nitro-5-propargiloxi-benzaldehído



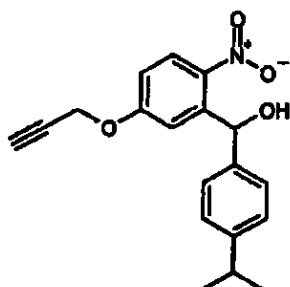
25

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-di-isopropilamina, y 400 mililitros de acetona, se agita a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla de reacción se filtra, se concentra, se recupera en ácido clorhídrico acuoso 1 M, y se extrae con acetato de etilo para dar el 2-nitro-5-propargiloxi-benzaldehído.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 10.49 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 4.85 (s, 2H), 2.60 (s, 1H).

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



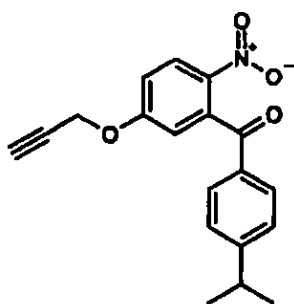
A una solución de 30.7 gramos (150 milimoles) de 2-nitro-5-propargiloxi-benzaldehído en 200 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan a -75°C durante 40 minutos, 200 mililitros (175 milimoles) de una solución 0.88 M de bromuro de isopropil-magnesio en tetrahidrofurano. Después de agitar durante 1 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 (amplia, 1H), 4.80 (d, 2H), 2.88 (hept, 1H), 2.71 (amplia, 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

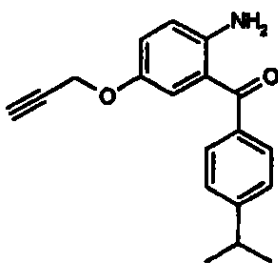


A una solución helada de (4-isopropil-fenil)-(2-nitro-5-propargiloxi-fenil)-metanol en 200 mililitros de acetona, se le agregan por goteo 60 mililitros de reactivo de Jones. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se apaga mediante la adición de isopropanol y una solución de bisulfito de sodio (40 por 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).

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

5

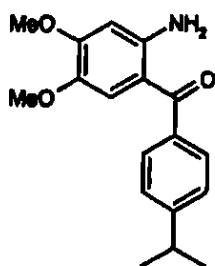


A una solución de 10 59 gramos (30 7 milimoles) de (4-isopropil-fenil)-(2-nitro-5-propargiloxi-fenil)-metanona en 250 mililitros de ácido acético, se le agregan 13 6 gramos (246 milimoles) de polvo de hierro. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se basifica mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio 2 M, se filtra, y se extrae con diclorometano. Después 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, CDCl₃) 7.64 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.71 (amplia, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.98 (hept, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.30 (d, 6H)

MS 294 (M+1)⁺

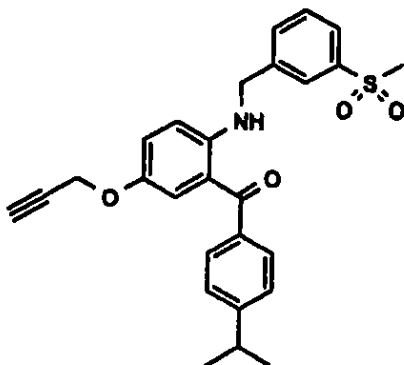
El bloque de construcción de (2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona, se sintetiza siguiendo el procedimiento ilustrado inmediatamente antes



5

Ejemplo 2: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-metan-sulfonil-bencil)-5-propargiloxi-fenil-metanona.

10



Una mezcla de 100 miligramos (0.34 milimoles) de
 15 (2-amino-5-propargiloxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona,
 80 miligramos (0.57 milimoles) de K_2CO_3 , y 77 miligramos
 (0.375 milimoles) de 1-cloro-metil-3-metan-sulfonil-benceno
 en 1 mililitro de dimetil-formamida, se agita a $80^\circ C$ durante 6
 horas, y a $100^\circ C$ durante 3 horas. Luego la mezcla de
 20 reacción se vierte sobre agua, y se extrae con acetato de
 etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y
 salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran
 al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por
 evaporación sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 2/1), para
 25 proporcionar el compuesto del título como una espuma.

amarilla

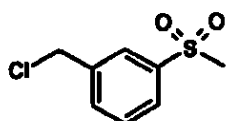
¹H-RMN (300 MHz, DMSO) 8.34 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)

MS 462 (M+1)⁺

Los materiales de partida se pueden preparar como sigue

A Síntesis de 1-cloro-metil-3-metan-sulfonil-benceno

10



15

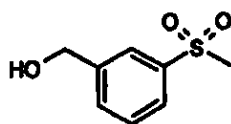
20

25

Se agregan 0.267 mililitros (3.45 milimoles) de cloruro de metan-sulfonilo a una solución de 584 miligramos (3.14 milimoles) de (3-metan-sulfonil-fenil)-metano. y 0.66 mililitros (4.71 milimoles) de trietil-amina en 6 mililitros de dicloro-metano. Esta mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y a 50°C durante 3 horas adicionales. Luego la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae dos veces con dicloro-metano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan, se filtran, y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título, el cual se utiliza en el siguiente paso sin mayor purificación.

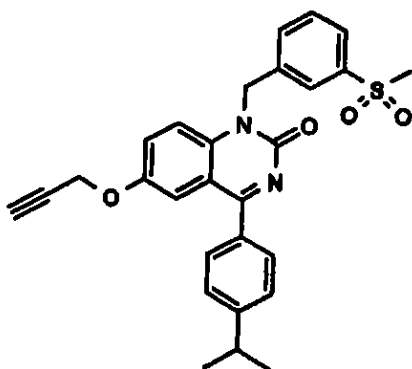
¹H-RMN (300 MHz, DMSO) 7.98 (s amplia, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.64 (t, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.21 (s, 3H)

B Síntesis de (3-metan-sulfonil-fenil)-metanol



5 Se agrega NaBH_4 a una solución de 750 miligramos
(4 08 milimoles) de 3-metan-sulfonil-benzaldehído en 20
mililitros de etanol (ver P L Ornstein, T J Bleisch, M B
Arnold, R A Wright, B G. Johnson, J P Tizzano, D R
Helton, M J Kallman, D D Schoepp, M Herin, *J Med*
10 *Chem* 1998, 41(3), 358-378, ó B. Eistert, W Schade, H
Selzer, *Ber* 1964, 97(5), 1470-81) La mezcla de reacción se
agita a temperatura ambiente durante 1 hora La mezcla de
reacción se vierte en agua y se extrae tres veces con acetato
de etilo Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua
15 y salmuera, se secan, se filtran, y se concentran al vacío
para proporcionar el compuesto del título, utilizado en el
siguiente paso sin mayor purificación
 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO) 7 85 (s amplia, 1H), 7 78 (d, 1H),
7 62 (d, 2H), 7 59 (t, 1H), 5 45 (t, 3H), 4 58 (d, 2H), 3 19 (s,
20 3H)

Ejemplo 3: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-metan-sulfonil-bencil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.



5

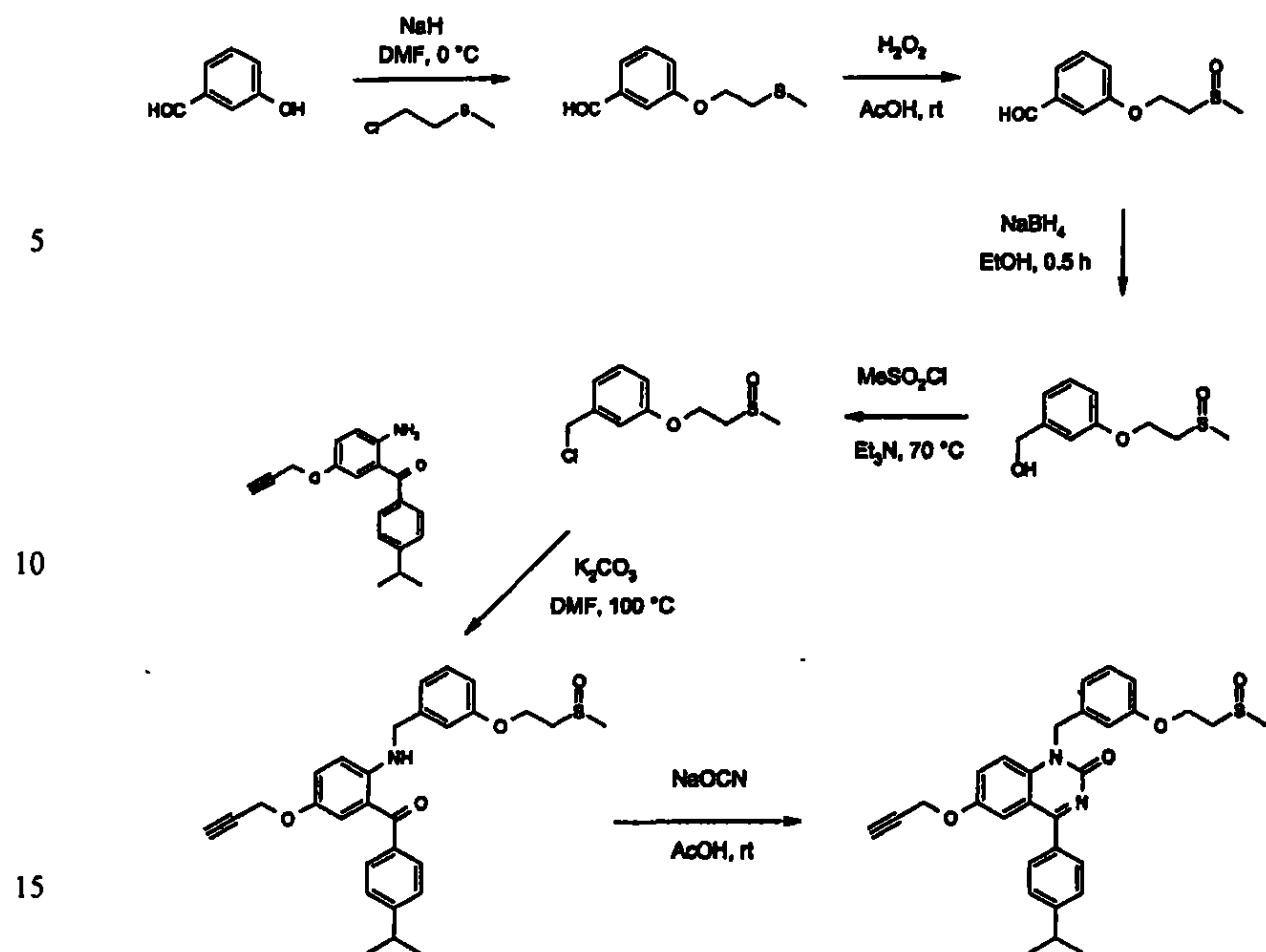
Una mezcla de 97 miligramos (0.21 milimoles) de 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-metan-sulfonil-bencil)-5-propargiloxi-fenil-metanona y 17 miligramos (0.25 milimoles) de cianato de sodio en 3 mililitros de ácido acético, se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. Luego la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice (hexano EtOAc, 1/3), para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO) 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (m, 1H), 5.59 (s amplia, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)

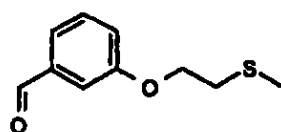
MS 487 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 4: 4-(4-isopropil-fenil)-1-[3-(2-metan-sulfinil-etoxi)-bencil]-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

25



A. Síntesis de 3-(2-metil-sulfanil-etoxi)-benzaldehído

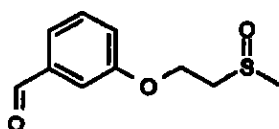


25

Se agrega NaH (13 gramos, 54 milimoles) a una solución de 5.0 gramos (41 milimoles) de 3-hidroxibenzaldehído en 30 mililitros de dimetil-formamida a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora, se agregan 4.44 mililitros (45 milimoles) de sulfuro de 2-cloro-etil-metilo. La mezcla de

reacción se calienta a temperatura ambiente, y se continúa la
agitación durante 16 horas. Luego la mezcla de reacción se
vierte sobre agua, y se extrae con acetato de etilo. Las
capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera,
5 se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se concentran al vacío.
El residuo se purifica mediante cromatografía por
evaporación sobre gel de sílice (hexano/ EtOAc = 3/1), para
proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro.
 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 9.94 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.50
10 (s, 1H), 7.41 (bs, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.85 (t,
2H), 2.18 (s, 3H).

B Síntesis de 3-(2-metan-sulfinil-etoxi)-benzaldehído



15

Una solución de 1.6 gramos (8.15 milimoles) de 3-
(2-metil-sulfanil-etoxi)-benzaldehído y 1 mililitro (9.78
milimoles) de una solución de peróxido de hidrógeno en 30
mililitros de ácido acético, se agita durante 2 horas a
20 temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se vierte
sobre NaOH 4 N, y se extrae con acetato de etilo. Las capas
orgánicas combinadas se lavan con una solución de bisulfito
de sodio, agua, y salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran,
y se concentran al vacío, para proporcionar el compuesto del
25 título como un sólido incoloro, suficientemente puro para el

4
60

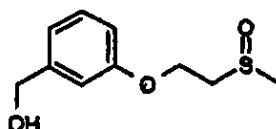
siguiente paso

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 9.96 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.30 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.26 y 3.08 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)

5 MS 213 ($M+1$)⁺

C Síntesis de [3-(2-metan-sulfinil-etoxi)-fenil]-metanol

10



15

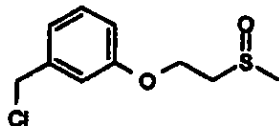
20

A una solución de 1.1 gramos (5.18 milimoles) de 3-(2-metan-sulfinil-etoxi)-benzaldehído en 20 mililitros de etanol (anhidro), se le agrega NaBH_4 (0.215 gramos, 5.7 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Luego se vierte sobre agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se concentran al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro que es de suficiente pureza para el siguiente paso.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 7.20 (t, 1H), 6.90 (bs, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.18 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.25 y 3.04 (m, 2H), 2.61 (s, 3H)

25

D Síntesis de 1-cloro-metil-3-(2-metan-sulfinil-etoxi)-benceno



5

A una solución de 0.7 gramos (3.27 milimoles) y 1.7 mililitros de trietil-amina en 30 mililitros de dicloro-metano, se le agrega MeSO_2Cl (0.315 mililitros, 4 milimoles) a 0°C . La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 hora, y a temperatura ambiente durante 70 horas. Después de eso, la mezcla de reacción se vierte sobre agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice (dicloro-metano/ MeOH = 9/1), para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro.

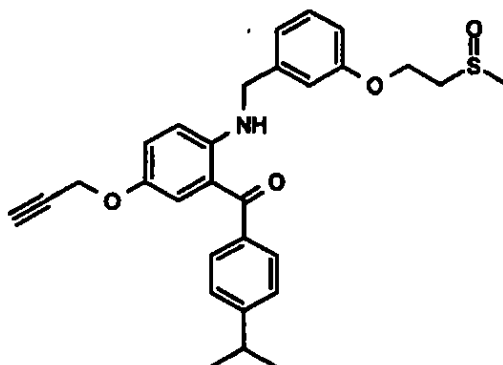
^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.28 (t, 1H), 7.04 (bs, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.26 y 3.04 (m, 2H), 2.62 (s, 3H).

20

MS 233 ($\text{M} + 1$) $^+$

E Síntesis de (4-isopropil-fenil)-{2-[3-(2-metan-sulfinil-etoxi)-bencil-amino]-5-prop-2-iniloxi-fenil}-metanona

25



5

El compuesto del título se prepara a partir de 1-amino-5-propargiloxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona y 1-cloro-metil-3-(2-metan-sulfinil-etoxi)-benceno, como se describe para la preparación del Ejemplo 2

10

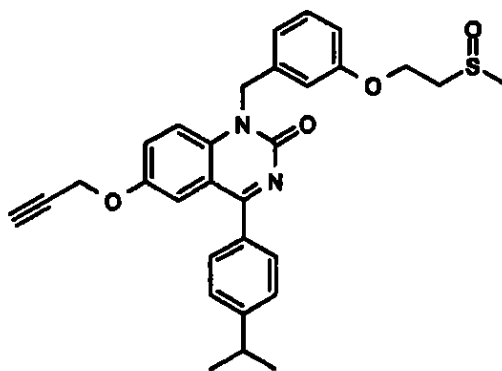
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 8.32 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.00 (bs, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.24-3.00 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.24 (d, 6H)

15

MS. 490 (M+1)⁺

F Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-1-[3-(2-metan-sulfinil-etoxi)-bencil]-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona

20



25

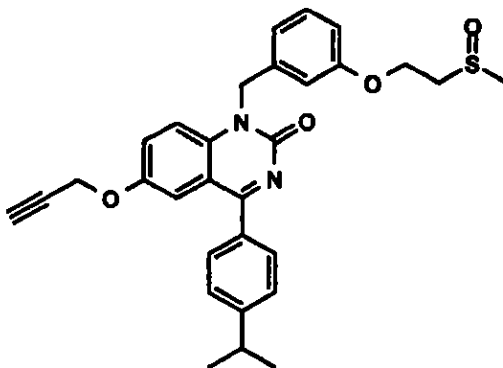
El compuesto del título (aceite amarillo) se prepara

a partir de (4-isopropil-fenil)-{2-[3-(2-metan-sulfinil-etoxi)-bencil-amino]-5-prop-2-iniloxi-fenil}-metanona y cianato de sodio, como se describe para la preparación del Ejemplo 3

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 7 72 (d, 2H), 7 48 (d, 2H), 7 46 (s, 2H), 7 35 (bs, 1H), 7 24 (t, 1H), 6 94 (bs, 1H), 6 87 (dd, 1H), 6 81 (d, 1H), 5 46 (bs, 2H), 4 79 (s, 2H), 4 30 (m, 2H), 3 67 (m, 1H), 3 24 - 3 00 (m, 2H), 3 02 (m, 1H), 2 61 (s, 3H), 1 29 (d, 6H)

MS 515 (M+1)⁺

Ejemplo 5: 4-(4-isopropil-fenil)-1-[3-(2-metan-sulfonil-etoxi)-bencil]-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

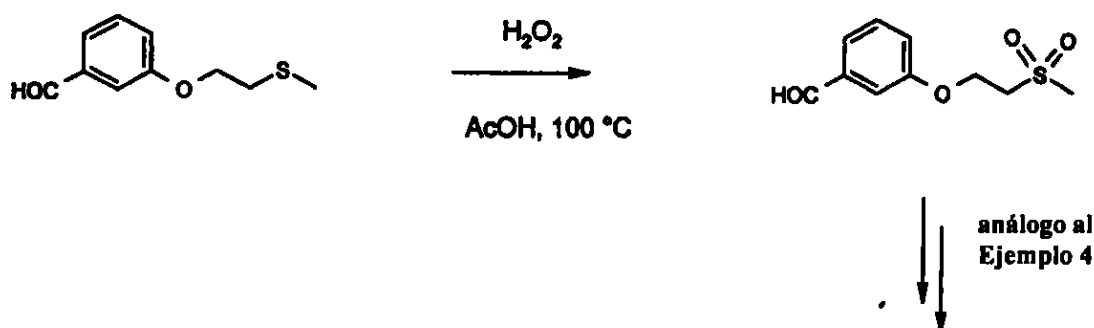


¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 7 66 (d, 2H), 7 46 (d, 2H), 7 44 (s, 2H), 7 30 (bs, 1H), 7 20 (t, 1H), 6.95 (bs, 1H), 6 87 (m, 1H), 6 76 (d, 1H), 5 42 (s, 2H), 4 75 (s, 2H), 4 27 (t, 2H), 3 63 (m, 1H), 3 56 (t, 2H), 3 02 (s, 3H), 3 00 (m, 1H), 1 24 (d, 6H)

MS 531 (M+1)⁺

El 1-cloro-metil-3-(2-metan-sulfonil-etoxi)-benceno se puede preparar a partir de 3-(2-metan-sulfonil-etoxi)-

benzaldehído, como se describe para la preparación del 1-cloro-metil-3-(2-metan-sulfinil-etoxi)-benceno (Ejemplo 4B)



10

15

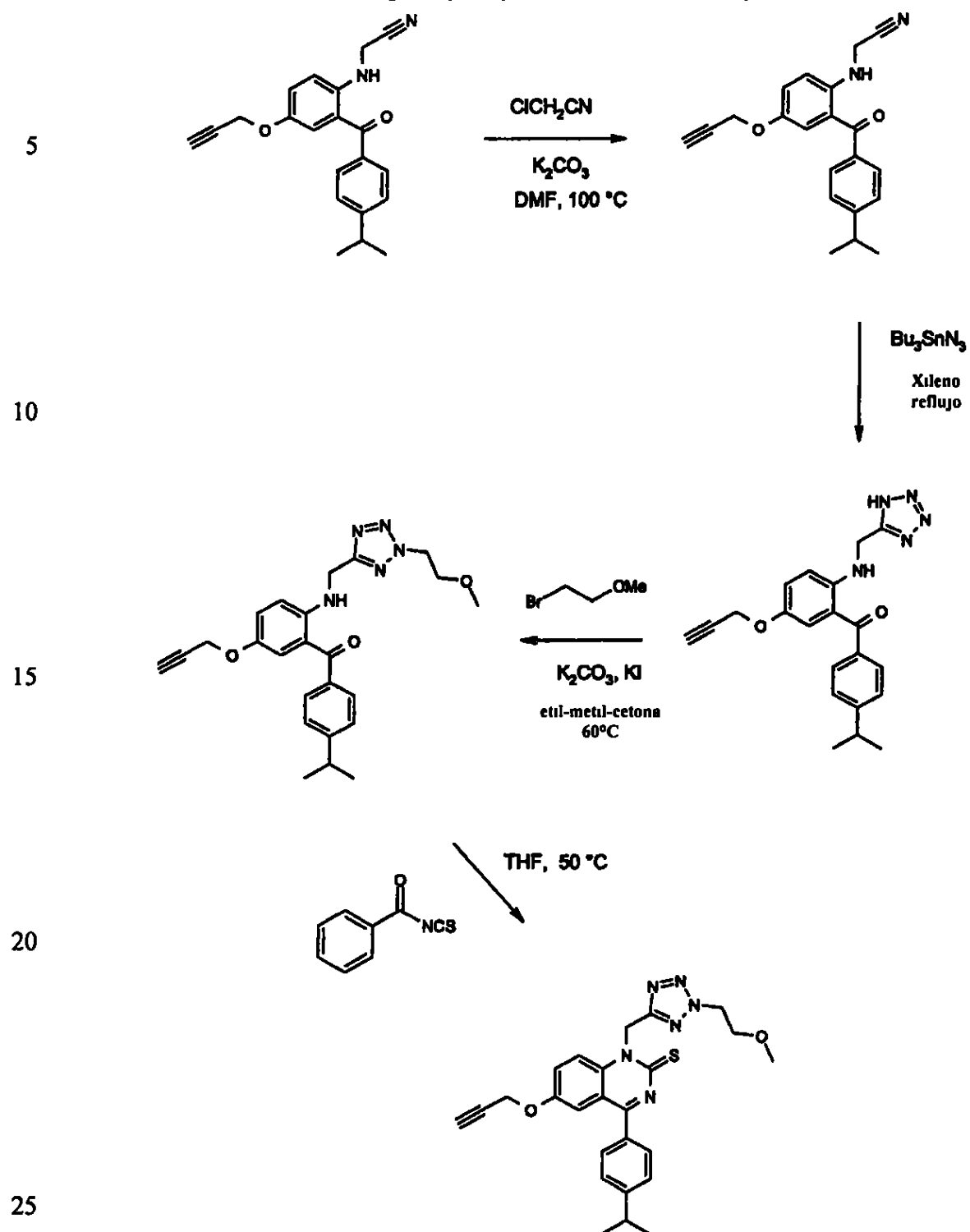
20

25

Una solución de 20 gramos (102 milimoles) de 3-(2-metil-sulfanil-etoxi)-benzaldehído y 23 mililitros (224 milimoles) de una solución de peróxido de hidrógeno en 10 mililitros de ácido acético, se agita durante 2 horas a 100°C. Luego la mezcla de reacción se vierte sobre NaOH 2 N, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución de bisulfito de sodio, agua, y salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 3:1), para proporcionar el compuesto del título como un compuesto cristalino blanco.

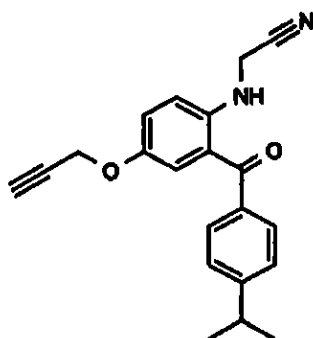
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 9.96 (s, 1H), 7.54 (2d, 2H), 7.46 (bs, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.06 (s, 3H). MS 229 (M+1)⁺

Ejemplo 6: 4-(4-isopropil-fenil)-1-[2-(2-metoxi-etil)-2H-tetrazol-5-il-metil]-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-tiona.



A Síntesis de [2-(4-isopropil-benzoil)-4-prop-2-
iniloxi-fenil-amino]-acetonitrilo

5



10

15

20

25

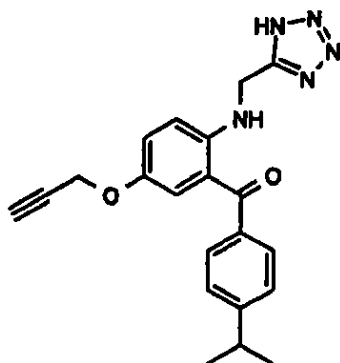
Una mezcla de 2.0 gramos (6.83 milimoles) de 2-amino-5-propargiloxy-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona, 0.516 gramos (7.5 milimoles) de cloro-acetonitrilo, y 1.6 gramos de K_2CO_3 en 20 mililitros de dimetil-formamida, se calienta a $100^\circ C$, y se agita a esta temperatura durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se vierte sobre agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice (hexano/ $EtOAc$ = 3/1), para proporcionar 1.26 gramos del compuesto del título como un sólido cristalino amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) 7.60 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 3.59 (s, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.25 (d, 6H).

MS. 333 ($M+1$) $^+$

B Síntesis de (4-isopropil-fenil)-{5-prop-2-inoilo-2-
[(1H-tetrazol-5-il-metil)-amino]-fenil}-metanona

5



10

Una solución de 0.82 gramos (2.47 milimoles) de [2-(4-isopropil-benzoyl)-4-prop-2-inoilo-fenil-amino]-acetonitrilo y 0.8 mililitros (3.31 milimoles) de Bu_3SnN_3 en 20 mililitros de m-xileno, se agita a la temperatura de reflujo durante 5 horas. Luego la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se agregan 15 mililitros de KOH 2 N y 2 mililitros de MeOH . Esta mezcla se agita vigorosamente durante 15 minutos. Después de eso, se separan las fases, y a la capa de agua se le agrega HCl 4 N hasta alcanzar un pH de aproximadamente 1. La capa acuosa se extrae con diclorometano/isopropanol = 3/1. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se concentran al vacío. El sólido resultante se suspende en dietil-éter, se agita durante 0.5 horas, se filtra, y se seca, para proporcionar 0.89 gramos del compuesto del título como cristales amarillos.

15

20

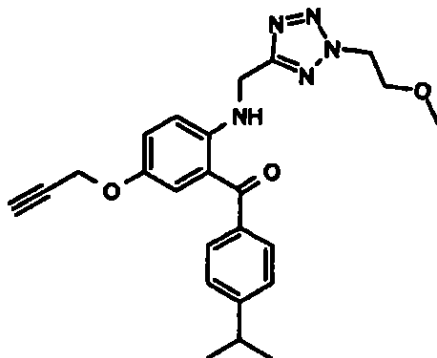
25

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 8.22 (t, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.81 (d, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.59 (s, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)

MS: 376 (M+1) $^+$

5 C Síntesis de (4-isopropil-fenil)-(2-{[2-(2-metoxi-etil)-2H-tetrazol-5-il-metil]-amino}-5-prop-2-iniloxi-fenil)-metanona

10



Una mezcla de 1.04 gramos (2.77 milimoles) de (4-isopropil-fenil)-{5-prop-2-iniloxi-2-[(1H-tetrazol-5-il-metil)-amino]-fenil}-metanona, 0.85 gramos de K_2CO_3 , 0.25 gramos de KI, y 0.41 gramos (2.95 milimoles) de cloro-acetonitrilo, y 40 mililitros de etil-metil-cetona, se agita a 60°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se vierte sobre agua, y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 2/1), para proporcionar 0.65 gramos de (4-isopropil-fenil)-(2-{[2-(2-

15

20

25

metoxi-etil)-2H-tetrazol-5-il-metil]-amino}-5-prop-2-iniloxi-fenil)-metanona (aceite amarillo, compuesto del título) y 0.3 gramos de (4-isopropil-fenil)-(2-[[1-(2-metoxi-etil)-1H-tetrazol-5-il-metil]-amino}-5-prop-2-iniloxi-fenil)-metanona

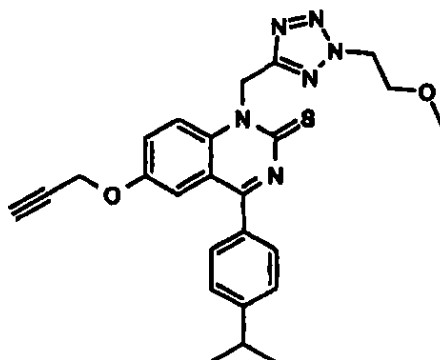
5 (aceite amarillo)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 8.32 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.02 (bs, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.78 (t, 2H), 4.72 (d, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 1.24 (d, 6H)

10 MS 434 (M+1)⁺

D Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-1-[2-(2-metoxi-etil)-2H-tetrazol-5-il-metil]-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-tiona

15



20

El compuesto del título (espuma roja) se prepara a partir de (4-isopropil-fenil)-(2-[[2-(2-metoxi-etil)-2H-tetrazol-5-il-metil]-amino}-5-prop-2-iniloxi-fenil)-metanona e isotiocianato de benzoílo, como se describe para la preparación del Ejemplo 111

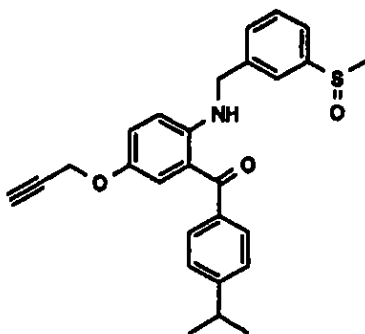
25

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 7.74 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.41 (m, 1H), 6.40 (bs, 2H), 4.88 (bs, 2H), 4.77 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)

5 MS 475 (M+1)⁺

Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía

10 **Ejemplo 7: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-metan-sulfonyl-bencil)-5-propargiloxi-fenil-metanona.**



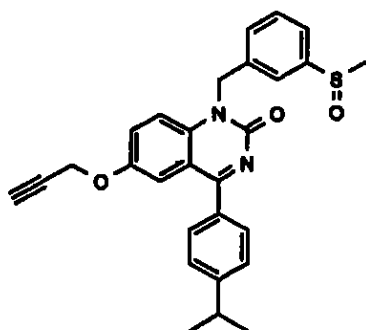
15

El compuesto del título se prepara empleando la metodología de síntesis, como se describe, utilizando 1-cloro-metil-3-metan-sulfonyl-benceno (ver S. A. Laufer, G. K. Wagner, *J. Med. Chem.* 2002, 45(13), 2733-40)

20

MS 446 (M+1)⁺

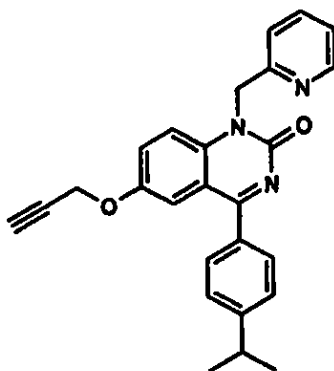
25 **Ejemplo 8: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-metan-sulfonyl-bencil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.**



^1H -RMN (300 MHz, DMSO) 7.70 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 6H), 7.39 (s amplia, 1H), 7.35 (s amplia, 1H), 5.59 (s amplia, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.28 (d, 6H)

MS 471 (M+1)⁺

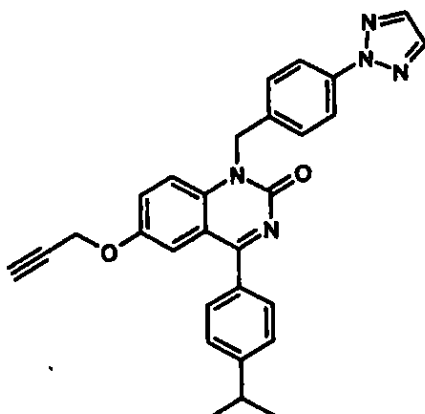
Ejemplo 9: 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1-piridin-2-il-metil-1H-quinazolin-2-ona.



^1H RMN (300 MHz, CDCl₃). 8.58 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.20 - 7.70 (m, 8H), 5.68 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

MS 410 (M+1)⁺

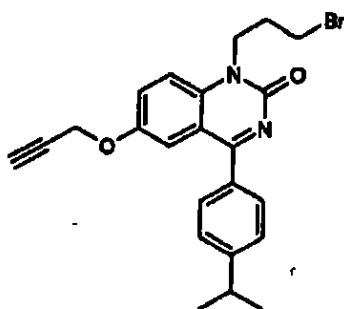
Ejemplo 10: 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1-(4-[1,2,3]-triazol-2-il-bencil)-1H-quinazolin-2-ona.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.04 (d, 2H), 7.72 - 7.80 (m, 3H), 7.20 - 7.52 (m, 8H), 5.60 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.33 (d, 6H)

MS 476 ($\text{M}+1$) $^+$

Ejemplo 11: 1-(3-bromo-propil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

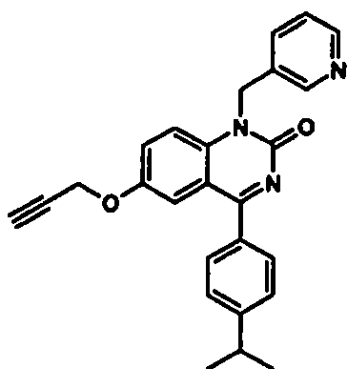


^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.69 (d, 2H), 7.46 - 7.53 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 2.99

(hept, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.30 (d, 6H)

MS 441 (M+1)⁺

Ejemplo 12: 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1-piridin-3-il-metil-1H-quinazolin-2-ona.



10

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.78 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.26-7.44 (m, 5H), 5.60 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

15

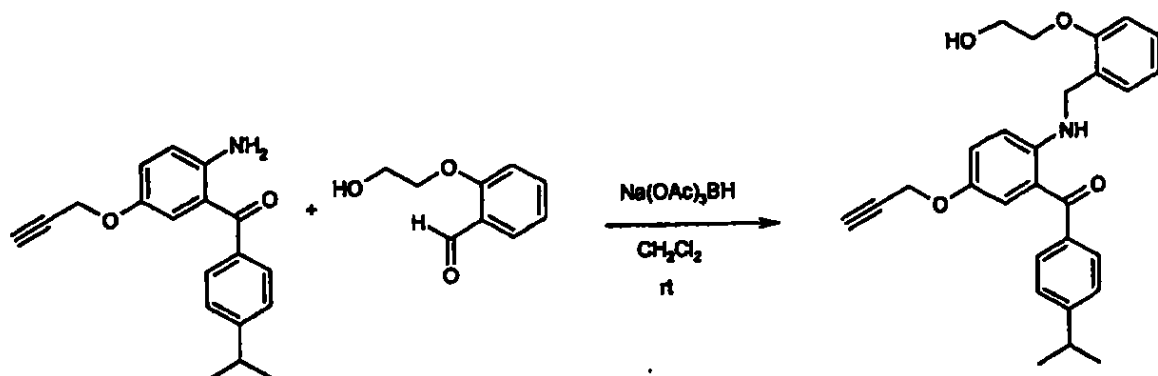
MS 410 (M+1)⁺

Ejemplo 13: 1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

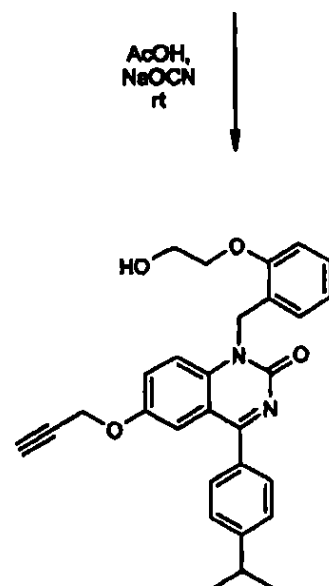
20

25

5



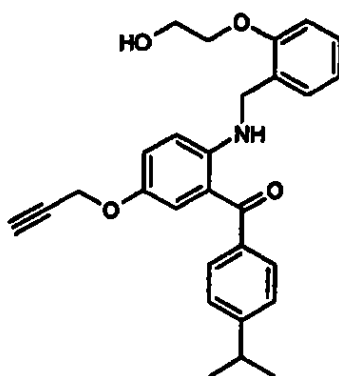
10



15

A Síntesis de {2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-bencilamino]-5-prop-2-iniloxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona

20



25

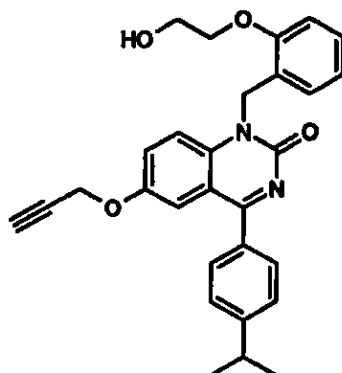
A una solución de 100 miligramos (0.341 milimoles)

de (2-amino-5-propargiloxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona en 1.5 mililitros de CH_2Cl_2 , se le agregan 61 miligramos (0.36 milimoles) de 2-(2-hidroxi-etoxi)-benzaldehído y 84 miligramos (0.38 milimoles) de triacetoxi-borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos días, se diluye con agua, y se extrae con CH_2Cl_2 . La purificación del producto crudo mediante cromatografía (acetato de etilo/hexanos, 1:1) proporciona un sólido amarillo.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) 7.56 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.16 - 7.30 (m, 2H), 7.06 - 7.12 (m, 2H), 6.84 - 7.00 (m, 3H), 4.50 - 4.54 (m, 4H), 4.12 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.00 (hept, 1H), 2.92 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS 444 ($\text{M}+1$)⁺

B Síntesis de 1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-inoxi-1H-quinazolin-2-ona



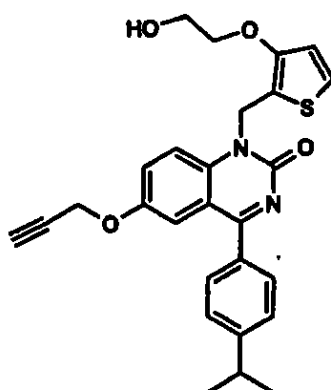
A una solución de 85 miligramos (0.192 milimoles) de {2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-bencil-amino]-5-prop-2-inoxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona en 2 mililitros de ácido

acético, se le agregan 25 miligramos (0.383 milimoles) de cianato de sodio. Después de agitar durante 2 horas, se remueve el solvente al vacío, y el residuo se divide entre CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se extrae con una solución de hidróxido de sodio 2 M. Después de la evaporación de la fase orgánica, se obtiene el producto como un aceite amarillo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.76 (d, 2H), 7.20 - 7.56 (m, 6H), 6.94 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS 469 ($\text{M} + 1$)⁺

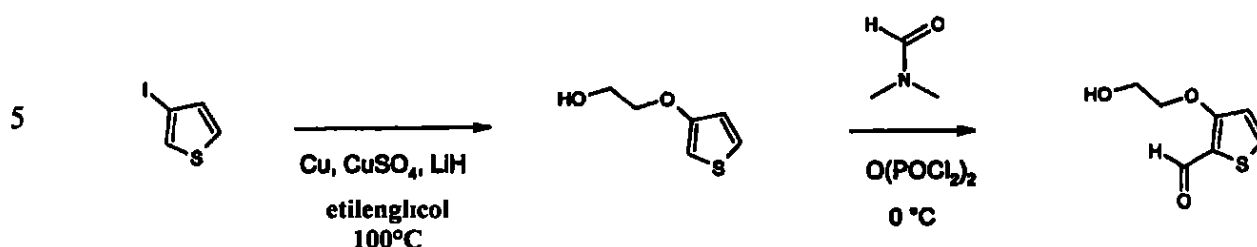
Ejemplo 14: 1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-tiofen-2-il-metil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.



^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.64 - 7.84 (m, 3H), 7.22 - 7.50 (m, 4H), 7.12 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.42 (s amplia, 1H), 3.00 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.30 (d, 6H)

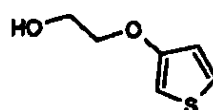
MS 475 ($\text{M} + 1$)⁺

El material de partida se puede preparar como sigue:



A Síntesis de 2-(tiofen-3-iloxi)-etanol

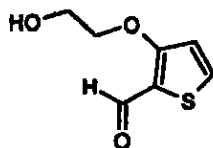
10



A una solución de 10 gramos (476 milimoles) de 3-yodo-tiofeno en 5 mililitros de etilenglicol, se le agregan 109 miligramos (171 milimoles) de polvo de cobre, 114 miligramos (0714 milimoles) de sulfato de cobre(II), y 151 miligramos (190 milimoles) de hidruro de litio. La mezcla de reacción se calienta durante la noche en un matraz sellado a 100°C. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y se evapora. Luego el aceite resultante se filtra a través de un cojín de sílice de 50 gramos, y se eluye con acetato de etilo/hexanos (7/3), para dar, después de la evaporación, 750 miligramos de un líquido naranja, el cual se utiliza sin purificación directamente en la siguiente reacción.

25 HPLC-MS $t = 1.31$ minutos ($(M+1)^+ = 145$)

B Síntesis de 3-(2-hidroxi-etoxi)-tiofen-2-carboxaldehído



5

El material crudo (750 miligramos) obtenido en la reacción anterior, se agrega por goteo a 0°C a una mezcla de 1 15 mililitros (8 32 milimoles) de cloruro de difosforilo y 1 mililitro (13 milimoles) de dimetil-formamida. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a temperatura ambiente. Se agregan 50 mililitros de una solución de NaHCO₃ 2 N fría, y la mezcla resultante se extrae con dicloro-metano, se seca, se filtra a través de Celite, y se evapora al vacío. La cromatografía por evaporación (hexanos/acetato de etilo) da un aceite amarillo, el cual se utiliza sin mayor purificación en la reacción de aminación reductiva.

10

15

Ejemplo 15: 1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

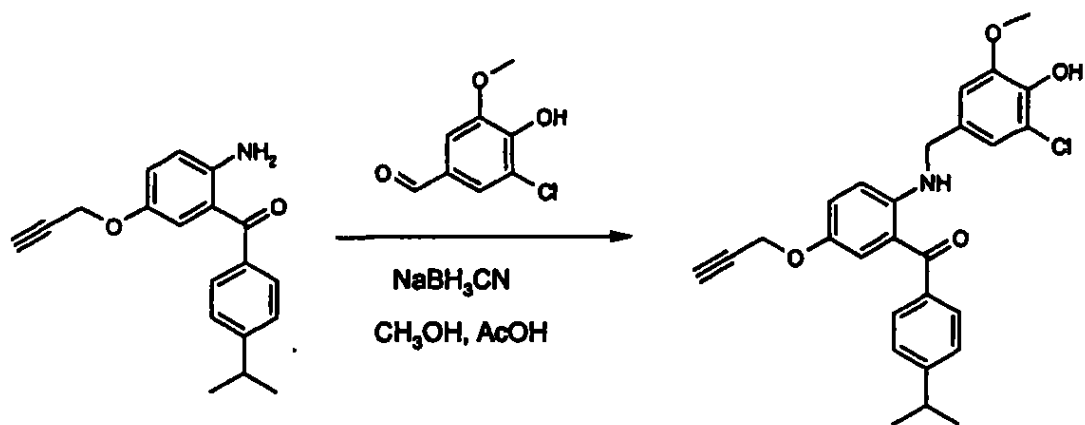
20

25

29/8

71

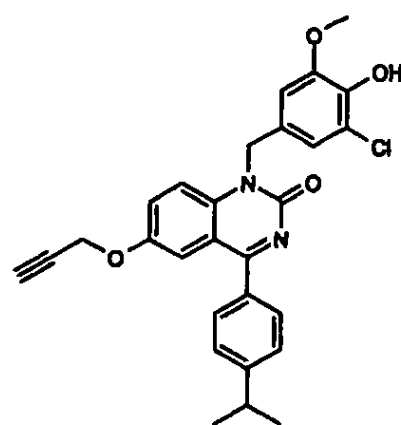
5



10

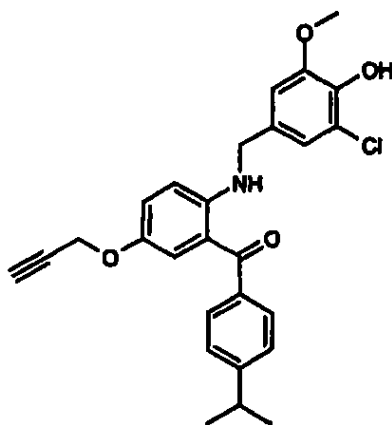
NaOCN
 AcOH

15



A Sintesis de [2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-bencil-amino)-5-prop-2-iniloxi-fenil]-(4-isopropil-fenil)-metanona

20



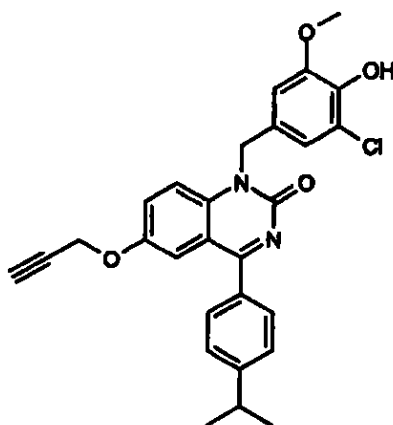
25

A una mezcla agitada de 146.7 miligramos (0.5 milimoles) de (2-amino-5-prop-2-iniloxi-fenil)-4-isopropil-fenil)-metanona y 28.6 microlitros (0.5 milimoles) de ácido acético en 1.5 mililitros de metanol, se le agregan 93.3 miligramos (0.5 milimoles) de 5-clorovainillina, seguidos por 31.4 miligramos (0.5 milimoles) de ciano-borohidruro de sodio. Después de agitar durante 40 horas a temperatura ambiente, la reacción se apaga con HCl 1 N, y subsecuentemente se hace alcalina con una solución acuosa de NaOH 1 N. Se remueve el metanol al vacío, el residuo se diluye con agua, y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4) y se evaporan. La cromatografía por evaporación del residuo (SiO_2 , hexano/acetato de etilo) proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 9.28 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.34 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.54 (t, 1H), 2.97 (m, 1H), 1.24 (d, 6H).

MS 464($\text{M}+1$)⁺

B Síntesis de 1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona



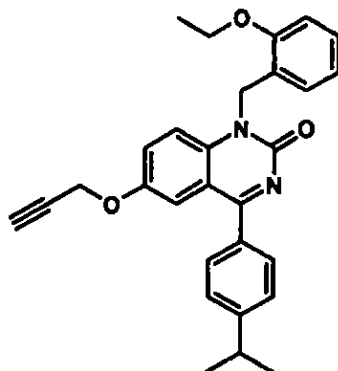
5 A una mezcla de 43.1 miligramos (0.093 milimoles)
 de [2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-bencil-amino)-5-prop-2-
 10 iniloxy-fenil]-(4-isopropil-fenil)-metanona en 1 mililitro de
 ácido acético, se le agregan 12.1 miligramos (0.186 mili-
 moles) de cianato de sodio. Después de agitar durante 12
 horas a temperatura ambiente, se remueve el solvente al
 vacío, y el residuo se divide entre una solución saturada de
 15 NaHCO_3 y acetato de etilo. La capa orgánica se separa, y la
 fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Los
 extractos orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4) y se
 evaporan al vacío. La cromatografía por evaporación (SiO_2 ,
 hexano/acetato de etilo) proporciona el compuesto del título
 20 como un sólido amarillo amorfo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 9.41 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.48
 - 7.58 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.39
 (s amplia, 2H), 4.81 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (t, 1H), 3.03
 (m, 1H), 1.29 (d, 6H)

25 MS 489 ($\text{M} + 1$)⁺.

Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan de una manera análoga

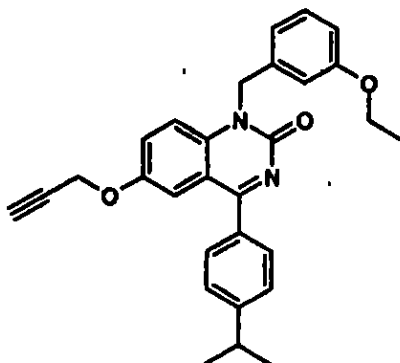
Ejemplo 16: 1-(2-etoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 7.73 (d, 2H), 7.46 - 7.50 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (dt, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.76 - 6.83 (m, 2H), 5.39 (s amplia, 2H), 4.79 (d, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.41 (t, 3H), 1.29 (d, 6H)

MS 453 ($M+1$) $^+$

Ejemplo 17: 1-(3-etoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

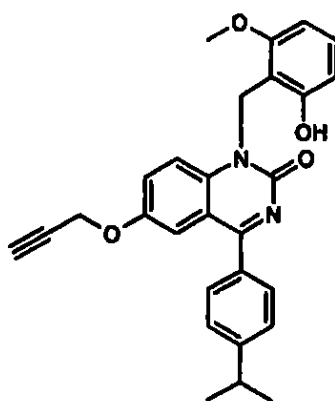


^1H RMN (400 MHz DMSO- d_6) 7.72 (d, 2H), 7.46 - 7.50 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.79 - 6.81 (m,

2H), 5.45 (s amplia, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.66 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.26 - 1.30 (m 9H)

MS 453 (M+1)⁺

Ejemplo 18: 1-(2-hidroxi-6-metoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.



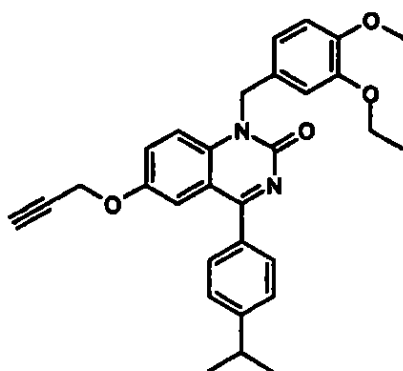
10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 9.90 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.43 (d, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.75 (d, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (t, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.27 (d, 6H)

15

MS 455 (M+1)⁺

Ejemplo 19: 1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.



20

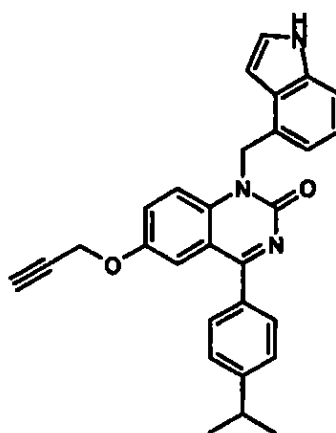
25

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7.71 (d, 2H), 7.47 - 7.55 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.73 - 6.76 (m, 1H), 5.41 (s amplia, 2H), 4.79 (d, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.26 - 1.32 (m, 9H)

5 MS 483 (M+ 1)⁺

Ejemplo 20: 1-(1H-indol-4-ilmetil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

10



15

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11.10 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.29 - 7.42 (m, 5H), 6.96 (t, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.74 (s amplia, 2H), 4.76 (d, 2H), 3.65 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.29 (d, 6H)

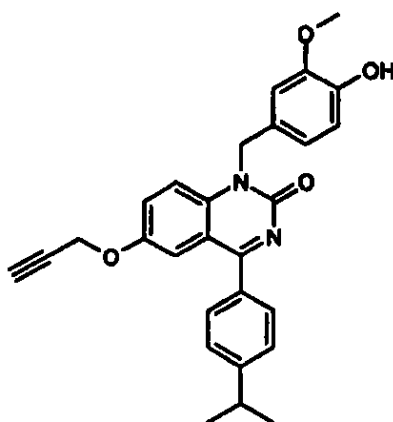
20

MS 448 (M+1)⁺

Ejemplo 21: 1-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

25

5

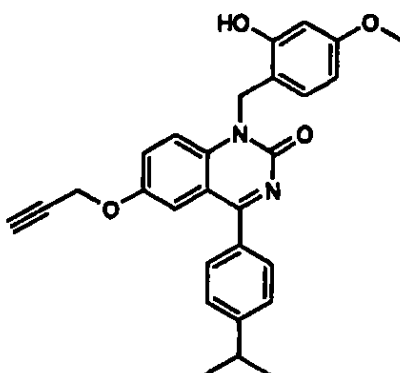


¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7.70 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.45- 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.61-6.69 (m, 2H), 5.37 (s amplia, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS 455 (M+ 1)⁺

Ejemplo 22: 1-(2-hidroxi-4-metoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

15



20

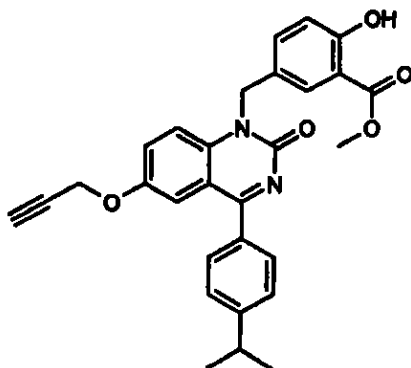
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10.05 (s amplia, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.40 - 7.50 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 5.29 (s amplia, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)

25

MS 455 (M+1)⁺

Ejemplo 23: Metil-éster del ácido 2-hidroxi-5-[4-(4-iso-propil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-quinazolin-1-il-metil]-benzoico.

5

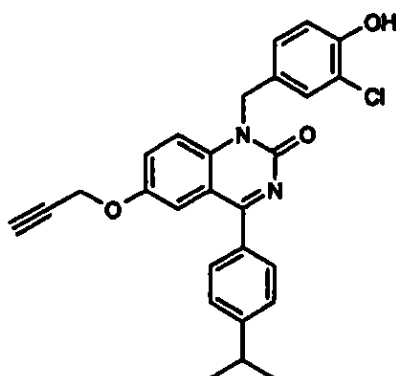


10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6). 10.44 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.47 - 7.56 (m, 5H), 7.35 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.44 (s amplia, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)

MS· 483 ($M+1$) $^+$

15 **Ejemplo 24: 1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-4-(4-iso-propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.**

20



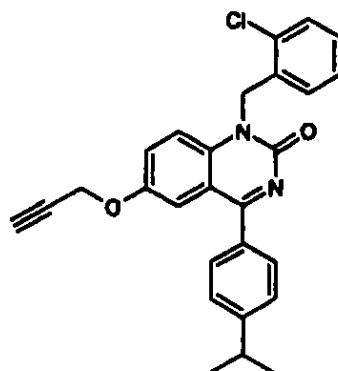
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 10.15 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.46 - 7.54 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.37 (s amplia, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.66 (t, 1H), 3.02 (m,

25

1H), 1.28 (d, 6H)

MS 459 (M+1)⁺

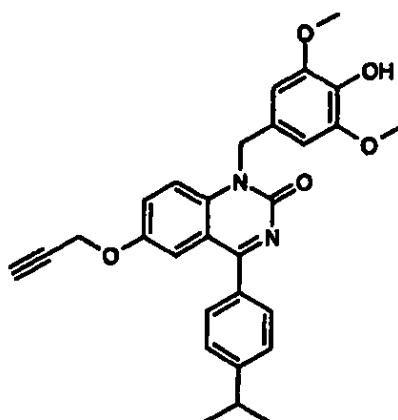
Ejemplo 25: 1-(2-cloro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7.74 (d, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (dt, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.21 (dt, 1H), 6.81 (dd, 1H), 5.48 (s amplia, 2H), 4.80 (d, 2H), 3.69 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.29 (d, 6H)

MS. 443 (M+1)⁺

Ejemplo 26: 1-(4-hidroxi-3,5-dimetoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

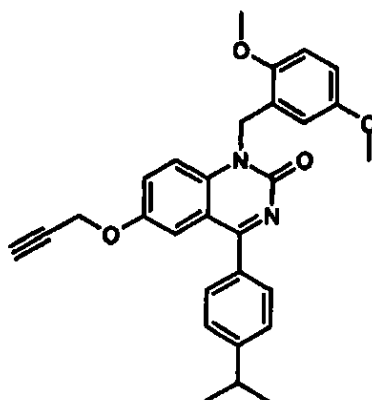


¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.46 - 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.37 (s amplia, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.66 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)

5 MS 485 (M+1)⁺

Ejemplo 27: 1-(2,5-dimetoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

10



15

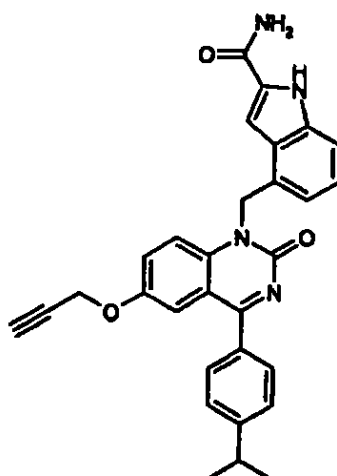
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7.72 (d, 2H), 7.46 - 7.49 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.35 (s amplia, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (t, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)

20 MS 469 (M+1)⁺

Ejemplo 28: Amida del ácido 4-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-quinazolin-1-il-metil]-1H-indol-2-carboxílico.

25

5



10

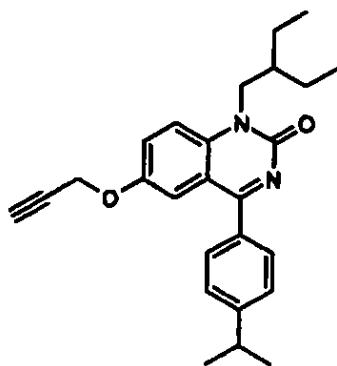
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 11.50 (s, 1H), 8.03 (s amplia, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.38 - 7.44 (m, 4H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.47 (d, 2H), 5.72 (s amplia, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.29 (d, 6H)

MS. 491 ($M+1$) $^+$.

15

Ejemplo 29: 1-(2-etil-butil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

20

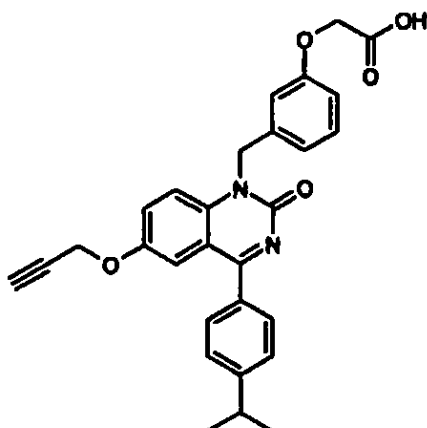


25

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 7.68 (d, 2H), 7.55 - 7.60 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 4.80 (d, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.69 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.30 - 1.38 (m, 4H), 1.28 (d, 6H), 0.87 (t, 6H)

MS 403 (M+1)⁺

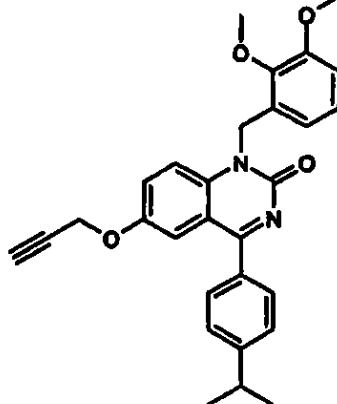
Ejemplo 30: Ácido {3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-quinazolin-1-il-metil]-fenoxi}-acético.



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7.71 (d, 2H), 7.45 - 7.48 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.81 (s amplia, 1H), 6.69-6.76 (m, 2H), 5.43 (s amplia, 2H), 4.77 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS 483 (M+1)⁺

Ejemplo 31: 1-(2,3-dimetoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

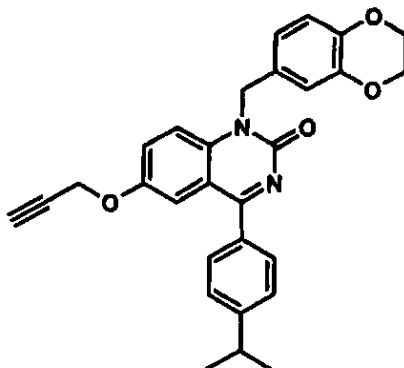


¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7.72 (d, 2H), 7.47 - 7.50 (m, 3H), 7.32 - 7.37 (m, 2H), 6.91 - 6.98 (m, 2H), 6.41 (dd, 1H),

5 45 (s amplia, 2H), 4 78 (d, 2H), 3 87 (s, 3H), 3 82 (s, 3H),
3 67 (t, 1H), 3 02 (m, 1H), 1 28 (d, 6H)

MS 469 (M+1)⁺

Ejemplo 32: 1-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il-metil)-
5 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

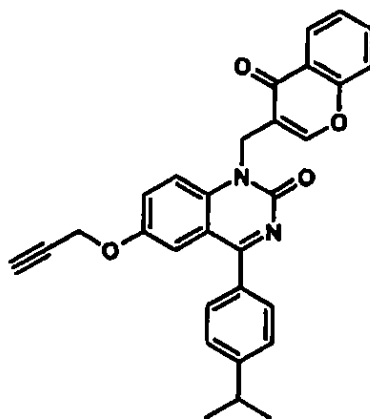


10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7 70 (d, 2H), 7 46 - 7 51 (m,
4H), 7 35 (d, 1H), 6 77- 6 82 (m, 3H), 5.37 (s amplia, 2H),
4.18 (s, 4H), 3 66 (t, 1H), 3 01 (m, 1H), 1 28 (d, 6H)

15 MS 467 (M+1)⁺

Ejemplo 33: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(4-oxo-4H-cromen-3-
il-metil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.



20

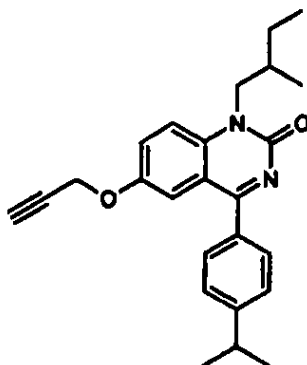
25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8.23 (s, 1H), 8 13 (dd, 1H),

7.82 (dt, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.62 - 7.65 (m, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.80 (d, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)

MS 477 (M+1)⁺

5 **Ejemplo 34:** 4-(4-isopropil-fenil)-1-(2-metil-butil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

10



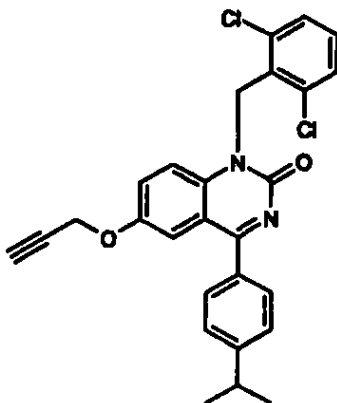
15

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7.62 - 7.68 (m, 3H), 7.53 (dd, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.80 (d, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.68 (t, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.92 - 2.01 (m, 1H), 1.37 - 1.45 (m, 1H), 1.27 (d, 6H), 1.18 - 1.26 (m, 1H), 0.88 (m, 6H)

MS 389 (M+1)⁺

Ejemplo 35: 1-(2,6-dicloro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

20



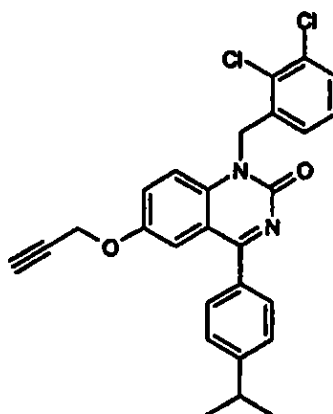
25

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.78 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.15 - 7.40 (m, 5H), 5.90 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.31 (d, 6H)

MS 477 ($\text{M}+1$) $^+$

5 **Ejemplo 36:** 1-(2,3-dicloro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

10



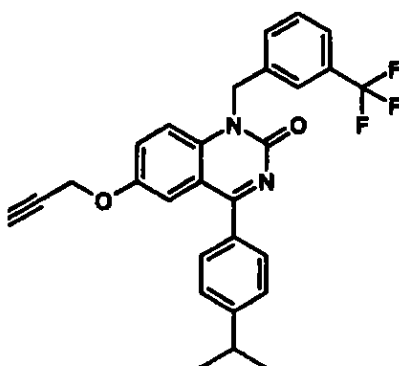
15

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.74 (d, 2H), 7.57 - 7.60 (m, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.80 (d, 2H), 3.69 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.29 (d, 6H)

MS 477/479 ($\text{M}+1$) $^+$

Ejemplo 37: 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1-(3-trifluoro-metil-bencil)-1H-quinazolin-2-ona.

20



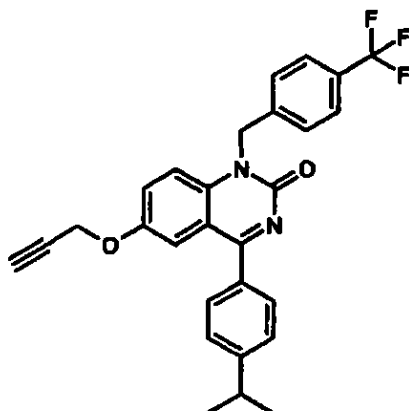
25

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.47 - 7.58 (m, 6H), 7.38 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.79 (d, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)

MS 477 (M+1)⁺

5 **Ejemplo 38: 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1-(4-tri-fluoro-metil-bencil)-1H-quinazolin-2-ona.**

10.

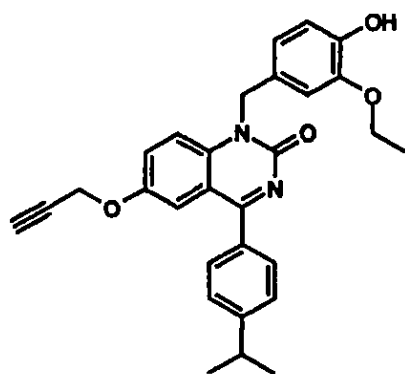


15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7.71 (m, 4H), 7.43 - 7.51 (m, 6H), 7.37 (d, 1H), 5.59 (s amplia, 2H), 4.79 (d, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)

MS 477 (M+ 1)⁺

Ejemplo 39: 1-(3-etoxi-4-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

20



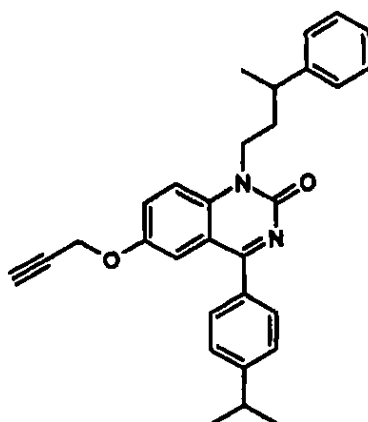
25

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8.86 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.46 - 7.55 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.63 - 6.70 (m, 2H), 5.36 (s amplia, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.65 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.29 (t, 3H), 1.28 (d, 6H)

5 MS 469 (M+1)⁺

Ejemplo 40: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-fenil-butil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

10



15

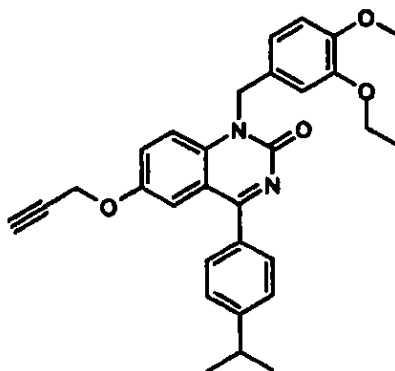
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7.63 (d, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 5H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.12 - 4.21 (m, 1H), 3.97 - 4.04 (m, 1H), 3.68 (t, 1H), 2.91 - 3.03 (m, 2H), 1.86 - 2.01 (m, 2H), 1.27 (m, 9H)

20

MS 451 (M+1)⁺

Ejemplo 41: 1-(3,4-dietoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

25



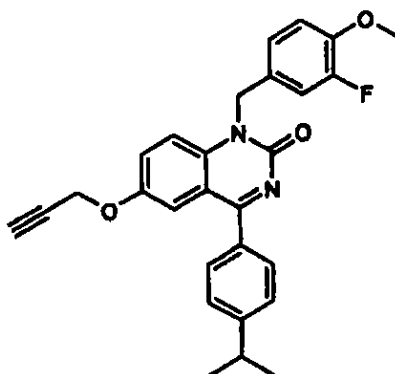
5

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6). 7.70 (d, 2H), 7.46 - 7.54 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.39 (s amplia, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.91 - 4.00 (m, 4H), 3.65 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.25 - 1.30 (m, 12H)

10

MS 497 ($M+1$) $^+$

Ejemplo 42: 1-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.



15

20

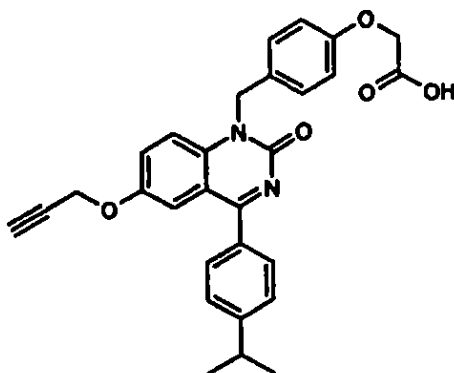
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 7.71 (d, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.06 - 7.13 (m, 2H), 5.42 (s amplia, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)

25

MS 457 ($M+1$) $^+$

Ejemplo 43: Ácido {4-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-quinazolin-1-il-metil]-fenoxi}-acético.

5

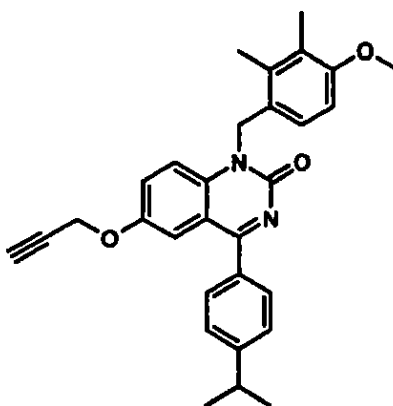


10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 7.69 (d, 2H), 7.45 - 7.52 (m, 4H), 7.32 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 5.40 (s amplia, 2H), 4.77 (d, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.65 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)

MS· 483 ($M+1$) $^+$

15 **Ejemplo 44: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(4-metoxi-2,3-dimetil-bencil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.**

20

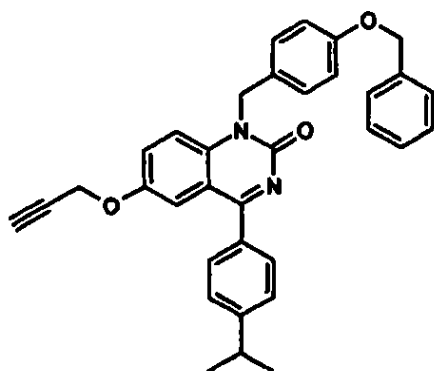


25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 7.74 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.32 (d,

1H), 5.37 (s amplia, 2H), 4.79 (d, 2H), 3.69 (t, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.29 (d, 6H)

MS 467 (M+1)⁺

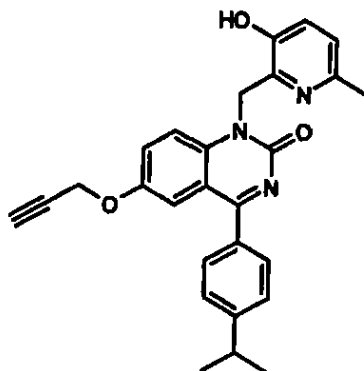
Ejemplo 45: 1-(4-benciloxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7.71 (d, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 4H), 7.24 - 7.53 (m, 8H), 6.97 (d, 2H), 5.43 (s amplia, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)

MS 515 (M+1)⁺

Ejemplo 46: 1-(3-hidroxi-6-metil-piridin-2-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

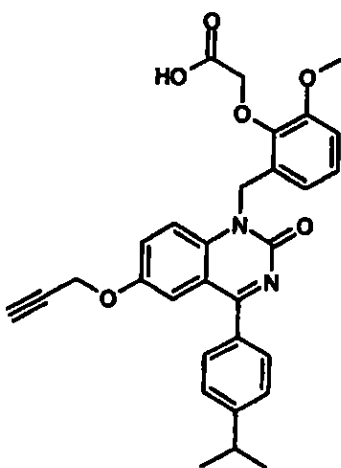


¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10 06 (s, 1H), 7 71 (d, 2H),
7 44 - 7 49 (m, 4H), 7 35 (d, 1H), 7 12 (d, 1H), 6 96 (d, 1H),
5 46 (s amplia, 2H), 4 79 (d, 2H), 3 67 (t, 1H), 3 02 (m, 1H),
2 14 (s, 3H), 1 28 (d, 6H)

5 MS 440 (M+1)⁺

**Ejemplo 47: Ácido {2-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-prop-
2-iniloxi-2H-quinazolin-1-il-metil]-6-metoxi-fenoxi}-
acético.**

10



15

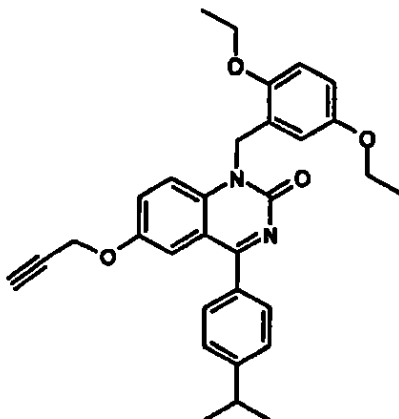
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7 71 (d, 2H), 7 62 (d, 1H), 7 48
(d, 2H), 7 43 (dd, 1H), 7 33 (d, 1H), 6 92 (dd, 1H), 6 84 (t,
20 1H), 6 22 (d, 1H), 5 68 (s amplia, 2H), 4 78 (d, 2H), 4 68 (s,
2H), 3 81 (s, 3H), 3 66 (t, 1H), 3 02 (m, 1H), 1 28 (d, 6H)

MS 513 (M+1)⁺

**Ejemplo 48: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-metoxi-bencil)-6-
propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.**

25

5



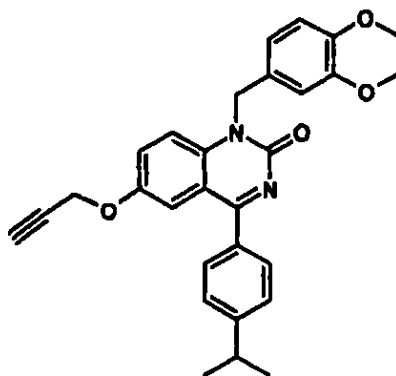
10

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.75 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.20-7.34 (m, 3H), 6.76 - 6.92 (m, 3H), 5.53 (amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.33 (d, 6H)

MS 439 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 49: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

15



20

p f 97°C

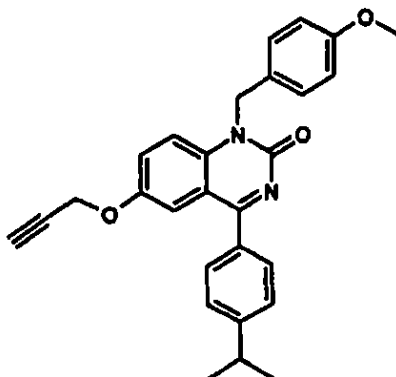
25

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.75 (d, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.48 (amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s,

3H), 3.02 (hept, 1H), 2.65 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

MS 469 (M+1)⁺.

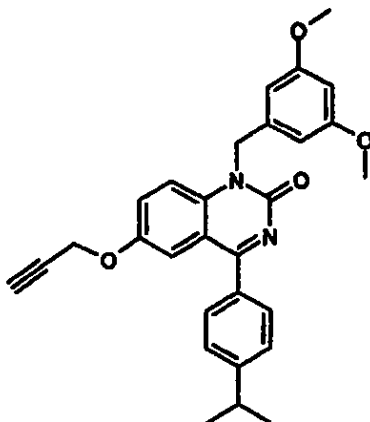
Ejemplo 50: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(4-metoxi-bencil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). 7.74 (d, 2H), 7.48 (s amplia, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.24 - 7.34 (m, 4H), 6.85 (d, 2H), 5.49 (amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

MS 439 (M+1)⁺

Ejemplo 51: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3,5-dimetoxi-bencil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.75 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38

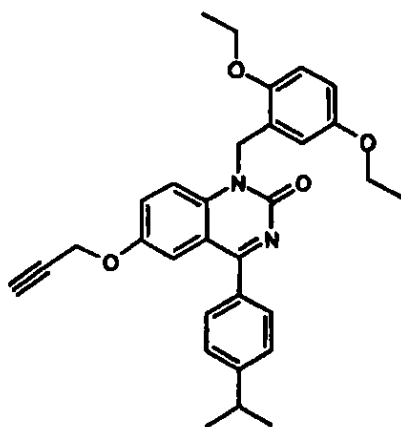
(d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.46 (d, 2H), 6.35 (t, 1H),
5.48 (amplia, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.02 (hept, 1H),
2.55 (t, 1H), 1.33 (d, 6H)

MS 469 (M+1)⁺

5

**Ejemplo 52: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3,5-dimetoxi-bencil)-
6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.**

10



15

p.f. 77-78°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.76 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.38
(d, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.65
(d, 1H), 5.54 (amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.85
(q, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.49 (t, 3H), 1.33 (d,
6H), 1.28 (t, 3H)

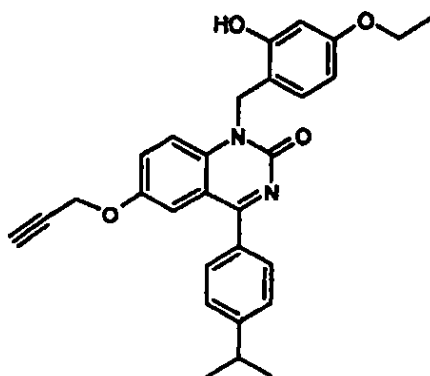
20

MS 497 (M+1)⁺

**Ejemplo 53: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(4-etoxi-2-hidroxi-
bencil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.**

25

5



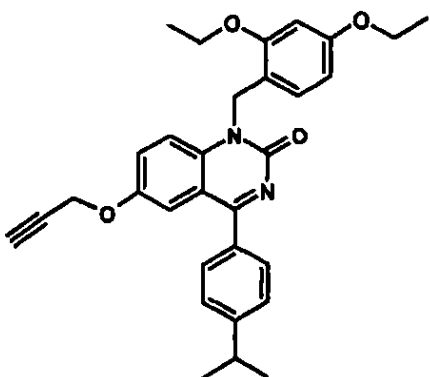
p f 186-187°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 10.13 (amplia, OH), 7.88 (d, 1H),
 10 7.71 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34-7.40 (m, 3H),
 6.51 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.41 (amplia, 2H), 4.68 (d, 2H),
 3.98 (q, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.38 (t, 3H), 1.32
 (d, 6H)

MS 469 (M+1)⁺

15 **Ejemplo 54: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(2,4-dietoxi-bencil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.**

20



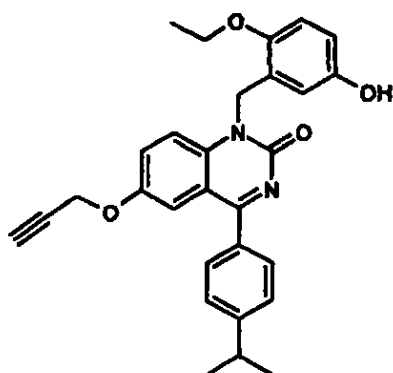
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.74 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.38
 25 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.47 (d,

1H), 6.34 (dd, 1H), 5.49 (amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.96 (q, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.51 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.32 (d, 6H)
MS 497 (M+1)⁺.

5

Ejemplo 55: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(2,4-dietoxi-bencil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

10



15

p f 199 201°C

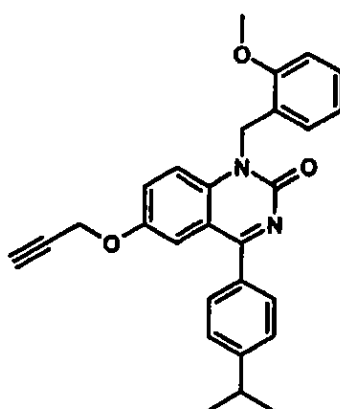
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 9.15 (amplia, OH), 7.85 (d, H), 7.71 (d, 2H), 7.49 - 7.56 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 5.44 (amplia, 2H), 4.68 (d, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.39 (t, 3H), 1.32 (d, 6H)

20

MS 469 (M+1)⁺.

Ejemplo 56: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(2-metoxi-bencil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

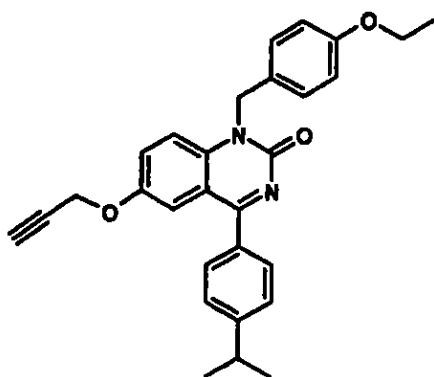
25



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.76 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.18 - 7.32 (m, 3H), 6.76 - 7.02 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

MS 439 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 57: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(4-etoxi-bencil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.



p f 181-183°C

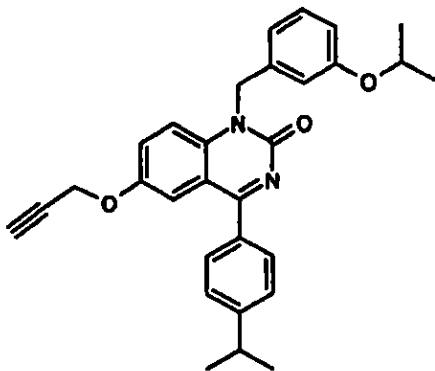
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.73 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 6.83 (d, 2H), 5.47 (amplia, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.98 (q, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.53

(amplia, 1H), 1.38 (t, 3H), 1.31 (d, 6H)

MS 453 (M+1)⁺

Ejemplo 48: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-isopropoxi-bencil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

5



10

p f 69°C

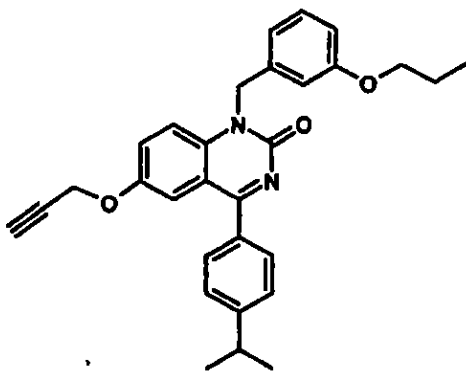
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.74 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.28 (td, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.74 - 6.88 (m, 3H), 5.50 (amplia, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.50 (hept, 1H), 3.01 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.32 (d, 6H), 1.29 (d, 6H)

15

MS 467 (M+1)⁺

Ejemplo 59: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(2,4-dietoxi-bencil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

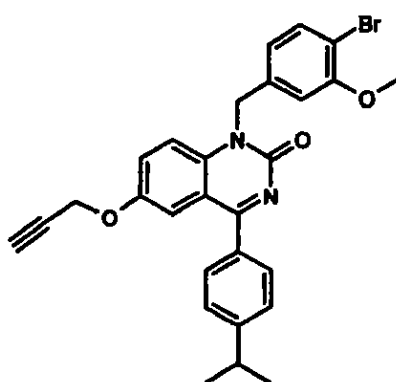
20



25

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.74 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.83 - 6.90 (m, 2H), 6.75 - 6.80 (m, 1H), 5.51 (amplia, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.76 (hex, 2H), 1.32 (d, 6H), 1.00 (t, 3H)
MS 467 (M+1)⁺

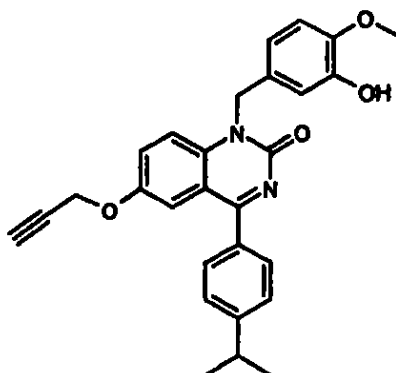
Ejemplo 60: 1-(4-bromo-3-metoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.



p f 72-74°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.76 (d, 2H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.53 (s amplia, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)
MS 517 / 519 (M+1)⁺

Ejemplo 61: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-hidroxi-4-metoxi-bencil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.



5

p f 112°C

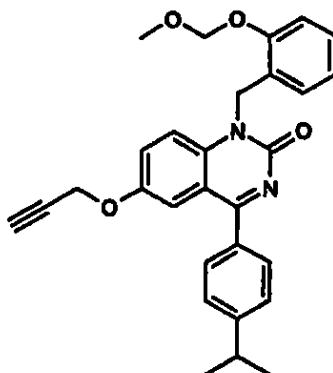
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.73 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.60 (s, OH), 5.45 (s amplia, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

10

MS 455 (M+ 1)⁺

Ejemplo 62: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(2-metoxi-metoxi-bencil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

15



20

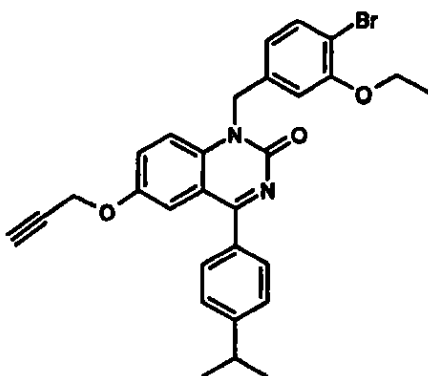
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.76 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.10 - 7.32 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

25

MS 469 (M+1)⁺

Ejemplo 63: 1-(4-bromo-3-etoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

5



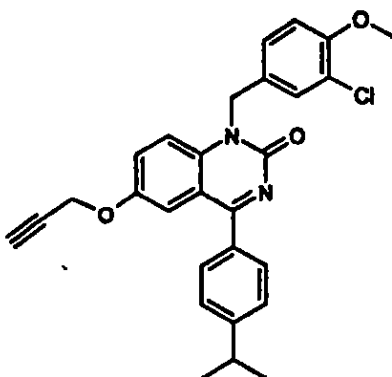
p f 144-146°C

10 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.77 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.53 (s amplia, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.84 (q, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H), 1.28 (t, 3H)
MS 532 (M+1)⁺

15

Ejemplo 64: 1-(4-cloro-4-metoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

20



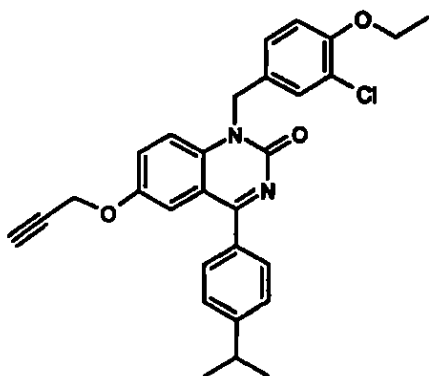
25

p f 159-161°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.74 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 4H), 7.17 - 7.28 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.45 (s amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.31 (d, 6H)

5 MS· 487 (M+1)⁺

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



15 p f 147-149°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.74 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.44 (s amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.07 (q, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.32 (d, 6H)

20

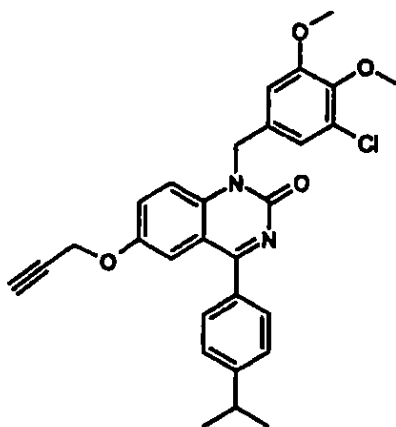
MS 473 (M+1)⁺

Ejemplo 66: 1-(3-cloro-4,5-dimetoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

25

111

5



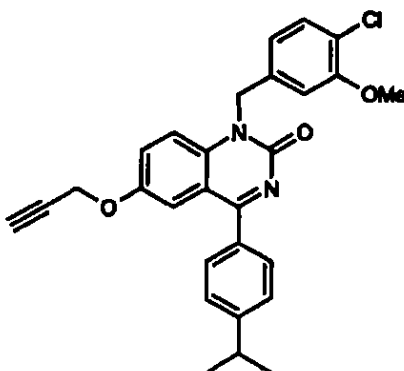
p f 80°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.74 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (dd, 2H), 5.43 (s amplia, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS 503, 505 (M+1)⁺.

Ejemplo 67: 1-(4-cloro-3-metoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

20



p f 133-135°C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.74 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.22 - 7.36 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 5.49 (s amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H).

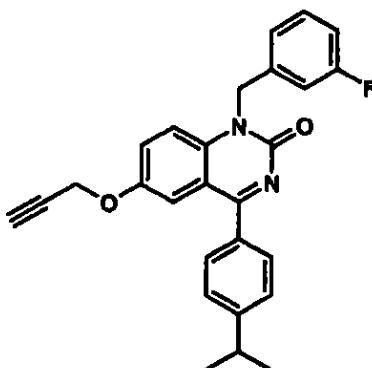
25

2 54 (t, 1H), 1 32 (d, 6H)

MS 473 (M+1)⁺

Ejemplo 68: 1-(3-fluoro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

5



10

p f 72-73°C

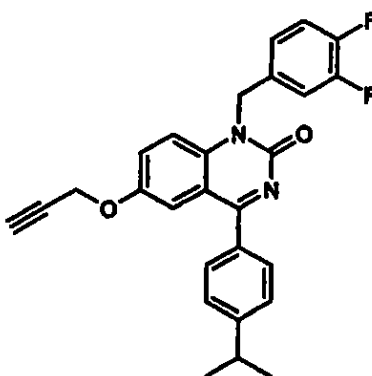
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7 74 (d, 2H), 7 50 (d, 1H), 7 37 (d, 2H), 7 30 (td, 2H), 7 18 (d, 1H), 7 08 (d, 1H), 6 90 - 7 02 (m, 2H), 5 53 (s amplia, 2H), 4 63 (d, 2H), 3 01 (hept, 1H), 2 54 (t, 1H), 1 31 (d, 6H)

15

MS 427 (M+1)⁺

Ejemplo 69: 1-(3,4-difluorobencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

20



25

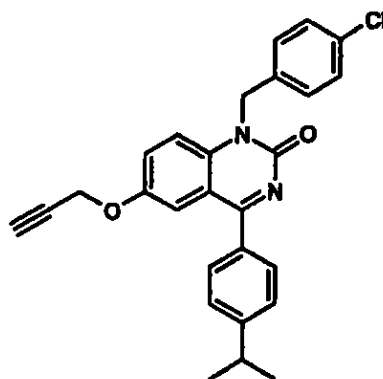
p f 84°C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.74 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.02 - 7.22 (m, 4H), 5.48 (s amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.31 (d, 6H)

5 MS 445 (M+1)⁺

Ejemplo 70: 1-(4-cloro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

10



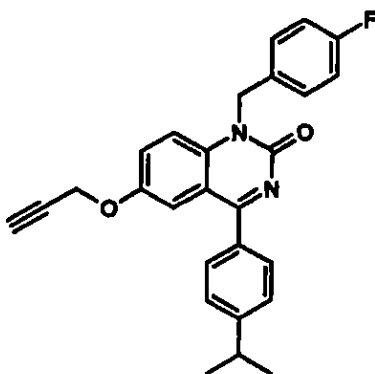
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.74 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.02 - 7.22 (m, 4H), 5.48 (s amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.31 (d, 6H)

15

MS 443, 445 (M+1)⁺

Ejemplo 71: 1-(4-fluoro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

20



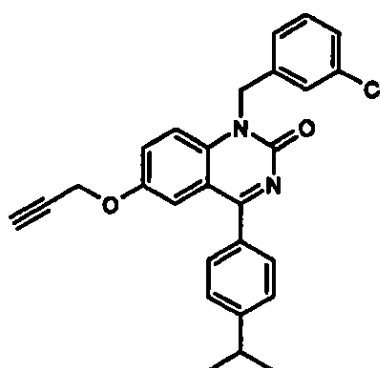
25

p.f 71-73°C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.73 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.20 - 7.34 (m, 4H), 7.00 (t, 2H), 5.50 (s amplia, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.54 (amplia t, 1H), 1.31 (d, 6H)

MS 427 (M+1)⁺

Ejemplo 72: 1-(3-cloro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.



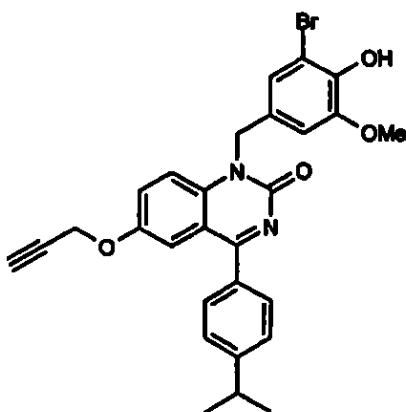
p f 110-112°C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.75 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.21 - 7.35 (m, 4H), 7.18 (d, 2H), 5.51 (s amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.54 (t amplia, 1H), 1.32 (d, 6H)

MS 443, 445 (M+1)⁺

Ejemplo 73: 1-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

5



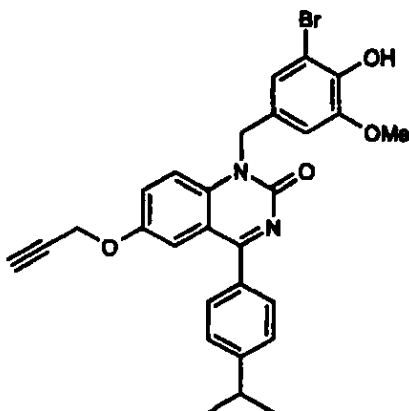
p f. 175-177°C

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.74 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.07 (d amplia, 1H), 6.89 (d amplia, 1H), 5.42 (s amplia, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 2.55 (t amplia, 1H), 1.31 (d, 6H)

MS 533, 535 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 74: 1-(3-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

20



p.f 122-123°C

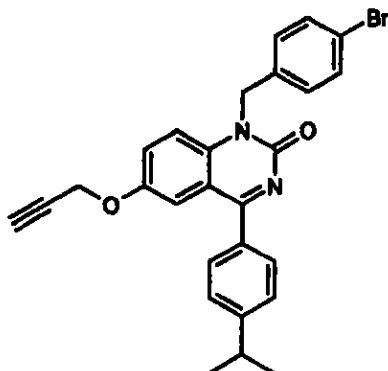
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.74 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.07 (d amplia, 1H), 6.89 (d amplia,

25

1H), 5.42 (s amplia, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (hept, 1H), 2.55 (t amplia, 1H), 1.31 (d, 6H)

MS 533, 535 (M+1)⁺

Ejemplo 75: 1-(4-bromo-4-hidroxi-5-metoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

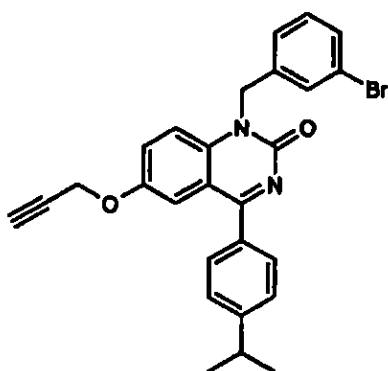


p f 122-123°C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.74 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.16 - 7.22 (m, 3H), 5.49 (s amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (t amplia, 1H), 1.32 (d, 6H)

MS 487, 489 (M+1)⁺

Ejemplo 76: 1-(3-bromo-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

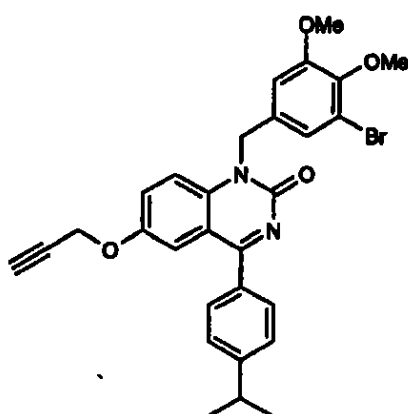


p f 144-146°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.75 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.46 (s amplia, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 4H), 7.14 - 7.25 (m, 3H), 5.51 (s amplia, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.56 (t amplia, 1H), 1.32 (d, 6H)

MS 487, 489 (M+1)⁺

Ejemplo 77: 1-(3-bromo-4,5-dimetoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

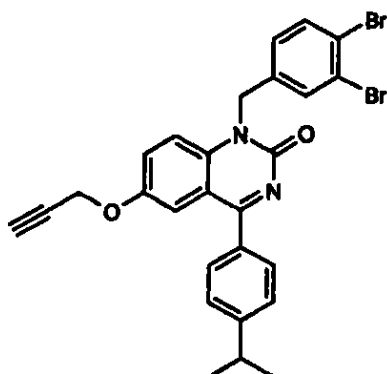


p f 132-142°C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.80 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.12 (brd, 1H), 5.48 (s amplia, 2H), 4.70 (d, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.06 (hept, 1H), 2.60 (t amplia, 1H), 1.36 (d, 6H)

MS 546, 548 (M+1)⁺

Ejemplo 78: 1-(3,4-dibromo-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.



5

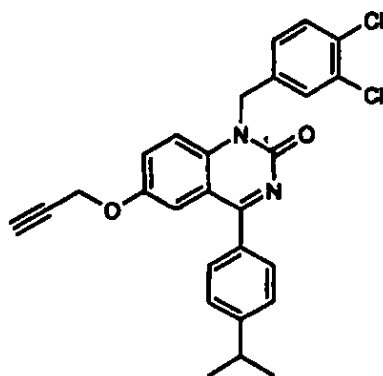
p f 86-88°C

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.75 (d, 2H), 7.50 - 7.61 (m, 3H),
 7.32- 7.42 (m, 3H), 7.10 - 7.19 (m, 2H), 5.46 (s amplia, 2H),
 10 4.66 (s amplia, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (amplia, 1H), 1.32
 (d, 6H)

MS 565, 567, 569 ($\text{M}+1$)⁺ (Br_2 - patrón de isótopo)

Ejemplo 79: 1-(3,4-dicloro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

15



20

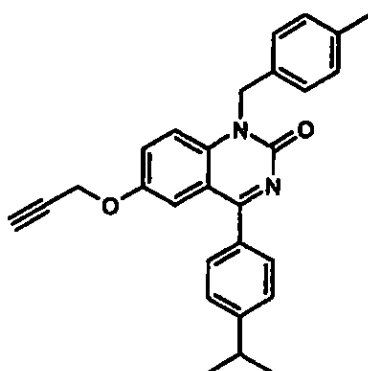
p f 73-74°C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.75 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.31 -
 7.44 (m, 5H), 7.16 (d, 2H), 5.48 (s amplia, 2H), 4.65 (d
 amplia, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (amplia, 1H), 1.32 (d, 6H)

25 MS 477, 479, 481 ($\text{M}+1$)⁺ (Cl_2 - patrón de isótopo)

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

5



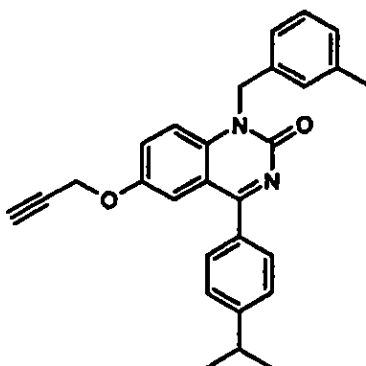
p.f. 92-93°C

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.74 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 5.51 (s amplia, 2H), 4.63 (d amplia, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.55 (amplia, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.32 (d, 6H)

MS. 423 ($\text{M}+1$)⁺

15 **Ejemplo 81: 1-(3-metil-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.**

20



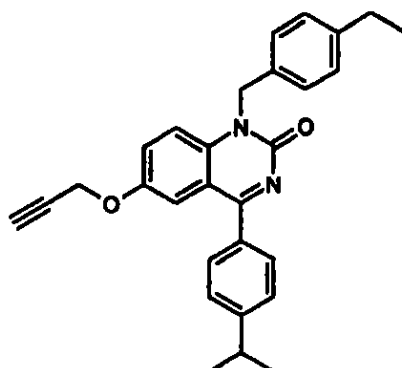
p.f. 115-116°C

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.75 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.03 - 7.14 (m, 3H),

5 51 (s amplia, 2H), 4 64 (d, 2H), 3 02 (hept, 1H), 2 54 (amplia, 1H), 2 31 (s, 3H), 1 32 (d, 6H)

MS 423 (M+1)⁺

Ejemplo 82: 1-(4-etil-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

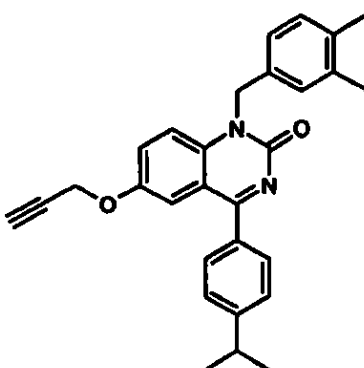


p f 75-76°C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7 74 (d, 2H), 7 48 (s, 1H), 7 38 (d, 2H), 7 30 (s, 2H), 7 23 (d, 2H), 7 14 (d, 2H), 5 52 (s amplia, 2H), 4 63 (d, 2H), 3 02 (hept, 1H), 2 61 (q, 2H), 2 54 (t amplia, 1H), 1 32 (d, 6H), 1 20 (t, 3H)

MS 437 (M+1)⁺

Ejemplo 83: 1-(3,4-dimetil-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

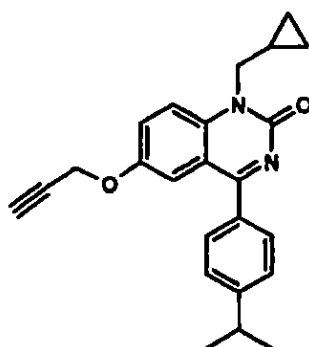


p f. 143-144°C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.74 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.31 (d amplia, 2H), 7.02 - 7.12 (m, 3H), 5.48 (s amplia, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.54 (t amplia, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.32 (d, 6H)

MS 437 (M+1)⁺

Ejemplo 84: 1-ciclopropil-metil-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

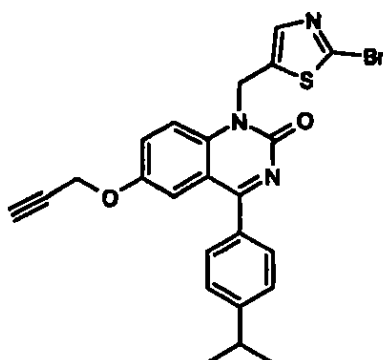


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.70 (d, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.67 (d, 2H), 4.26 (d, 2H), 3.00 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.30 (d, 6H), 0.52 - 0.67 (m, 4H)

MS. 373 (M+1)⁺

Ejemplo 85: 1-(2-bromo-tiazol-5-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

122

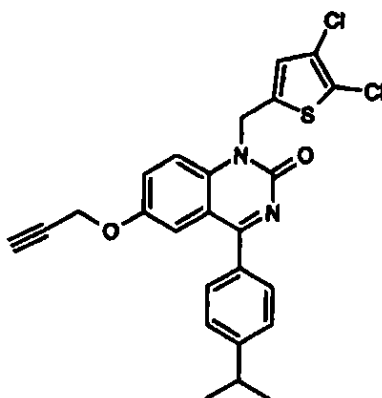


5

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.66 - 7.72 (m, 3H), 7.32 - 7.52 (m, 5H), 5.54 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 2.98 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

10 MS 496 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 86: 1-(4,5-dicloro-tiofen-2-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

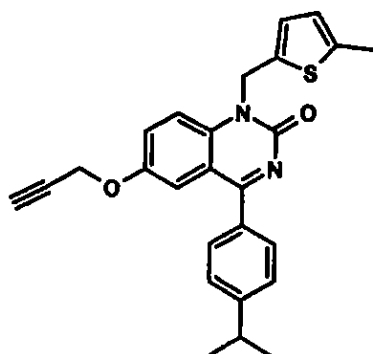


15

20 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.76 (d, 2H), 7.36 - 7.54 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

MS 483 ($\text{M}+1$)⁺

25 **Ejemplo 87:** 4-(4-isopropil-fenil)-1-(5-metil-tiofen-2-il-metil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.



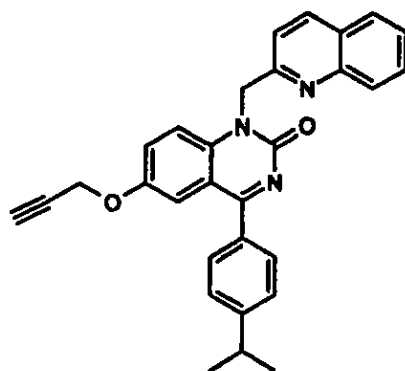
5

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.72 (d, 2H), 7.30 - 7.60 (m, 5H), 6.96 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.30 (d, 6H)

10

MS 429 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 88: 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1-quinolin-2-il-metil-1H-quinazolin-2-ona.



15

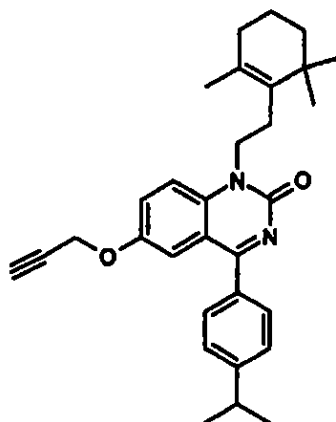
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.16 (d, 2H), 7.62 - 7.82 (m, 5H), 7.56 (d, 2H), 7.26 - 7.52 (d, 4H), 5.92 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.52 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

MS 460 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 89: 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1-[2-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-etil]-1H-quinazolin-2-ona.

25

124



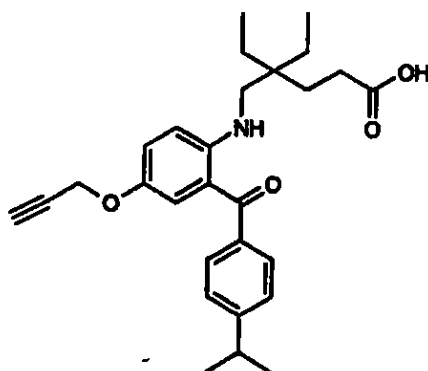
5

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.72 (d, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 3H),
 7.42 (d, 2H), 4.68 (d, 2H), 4.26 (t, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.56
 10 (t, 1H), 2.50 (t, 2H), 1.98 (t, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.62 (d, 2H),
 1.48 (d, 2H), 1.32 (d, 6H), 1.16 (s, 3H)

MS 469 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 90: Ácido 4-etil-4-[[2-(4-isopropil-benzoil)-4-prop-2-iniloxi-fenil-amino]-metil]-hexanoico.

15



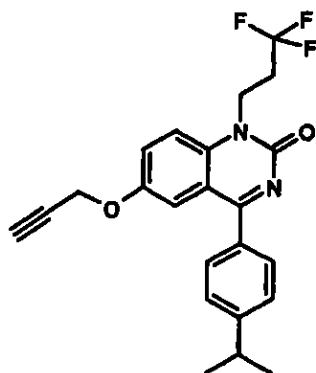
20

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.62 (d, 2H), 7.36 - 7.82 (m, 5H),
 4.58 (d, 2H), 2.84 - 3.08 (m, 3H), 2.48 (t, 1H), 2.32 (m, 2H),
 1.74 (m, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.32 (d, 6H), 0.82 (m, 6H)

25 MS 450 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 91: 4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-quinazolin-2-ona.

5

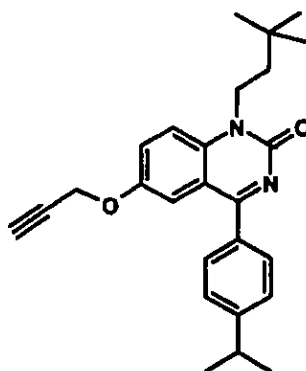


10 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.69 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.47 - 4.56 (m, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.60 - 2.78 (m, 2H), 2.57 (t, 1H), 1.31 (d, 6H)

MS 415 ($\text{M}+1$)⁺

15 **Ejemplo 92:** 1-(3,3-dimetil-butil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

20

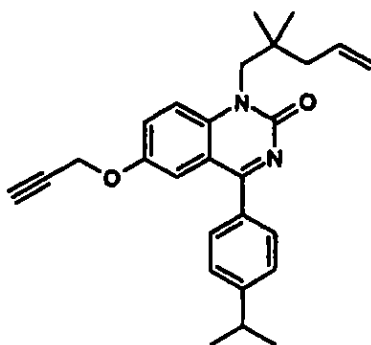


25 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.68 (d, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.25 - 4.35 (m, 2H),

3 00 (hept, 1H), 2 56 (t, 1H), 1 66 - 1 74 (m, 2H), 1 31 (d, 6H), 1 10 (s, 9H) p f 69 °C

MS 403 (M+1)⁺

Ejemplo 93: 1-(2,2-dimetil-pent-4-enil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.



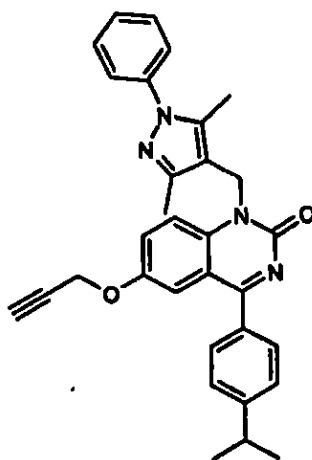
10

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7 78 (d, 2H), 7 36 - 7 52 (m, 5H), 5 90 (m, 1H), 5 12 (m, 2H), 4 68 (d, 2H), 4 32 (s amplia, 2H), 3 02 (hept, 1H), 2 58 (m, 1H), 2 18 (d, 2H), 1 32 (d, 6H), 1 02 (s, 6H)

15

MS 415 (M+1)⁺

Ejemplo 94: 1-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.



20

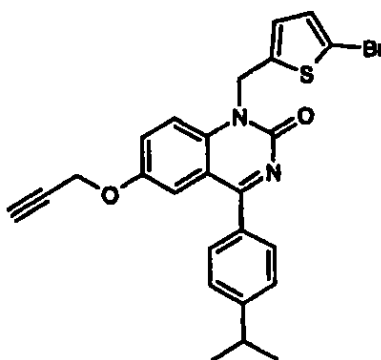
.25

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.78 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.26 - 7.50 (m, 9H), 5.48 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (d, 6H)

MS 503 ($\text{M}+1$)⁺

5 **Ejemplo 95:** 1-(5-bromo-tiofen-2-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

10

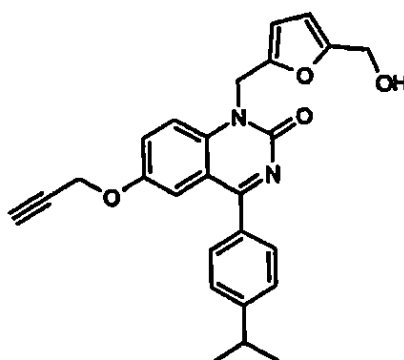


15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.68 (d, 2H), 7.31 - 7.50 (m, 5H), 7.34 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.00 (hept, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS 495 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 96: 1-(5-hidroxi-metil-furan-2-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

20



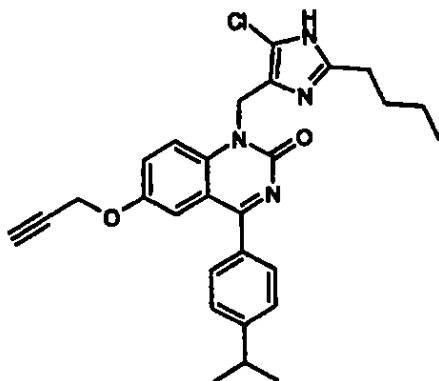
25

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.52 - 4.70 (m, 4H), 3.02 (hept, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

5 MS 429 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 97: 1-(2-butil-5-cloro-1H-imidazol-4-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

10



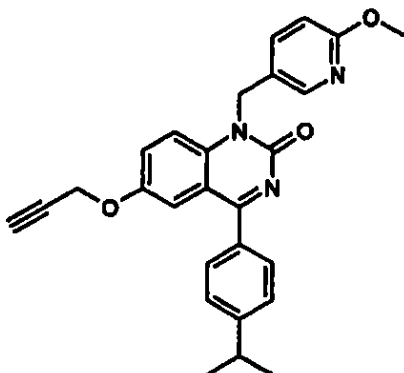
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.72 (d, 1H), 7.46 - 7.60 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.00 (hept, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.56 (t, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.30 (d, 6H) 0.86 (t, 3H)

15

MS. 489 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 98: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(6-metoxi-piridin-3-il-metil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

20



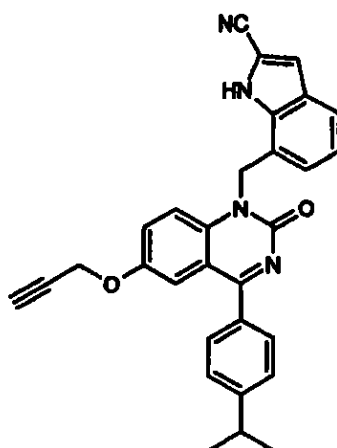
25

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.22 (m, 1H), 7.64 - 7.78 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.30 - 7.42 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

5 MS 440 (M+1)⁺

Ejemplo 99: 7-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-quinazolin-1-il-metil]-1H-indol-2-carbonitrilo.

10



15

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 11.52 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.64 (t, 2H), 7.46 - 7.54 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.12 - 7.26 (m, 2H), 6.76 (s amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.56 (t 1H), 1.32 (d, 6H)

20

MS 473 (M+1)⁺

Ejemplo 100: 1-(2,4-diamino-pirimidin-5-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

25



MS 441 (M+1)⁺

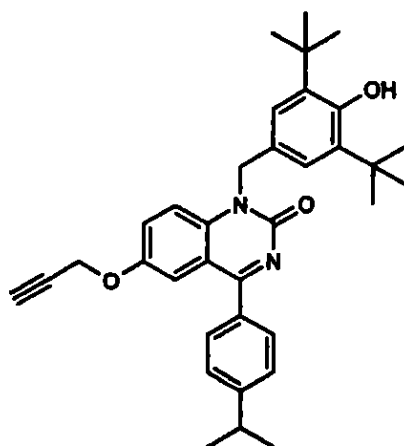
Ejemplo 101: 1-(6-hidroxi-metil-piridin-2-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.



20

MS 440 (M+1)⁺

25



5

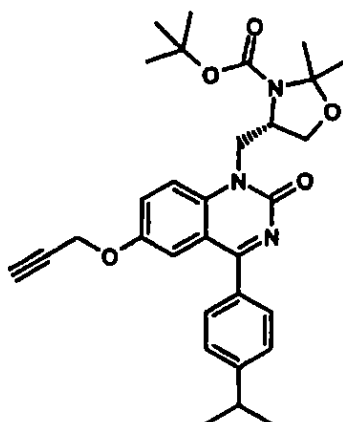
10

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.76 (d, 2H), 7.30 - 7.52 (m, 5H),
7.16 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.56
(t, 1H), 1.30 (d, 6H)

MS 537 ($\text{M}+1$) $^+$

**Ejemplo 103: Terbutil-éster del ácido 4-[4-(4-isopropil-
fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxy-2H-quinazolin-1-il-metil]-2,2-
dimetil-oxazolidin-3-carboxílico.**

15



20

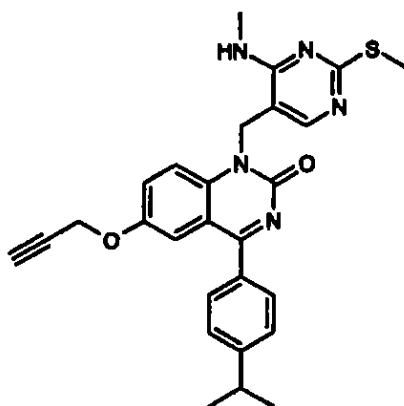
25

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.20 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.30 -
7.58 (m, 4H), 4.94 (dd, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.31 (d, 2H), 4.20
(m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.00 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.40 -
1.64 (m, 15 H), 1.32 (d, 6H)

132

MS: 532 (M+1)⁺ ,

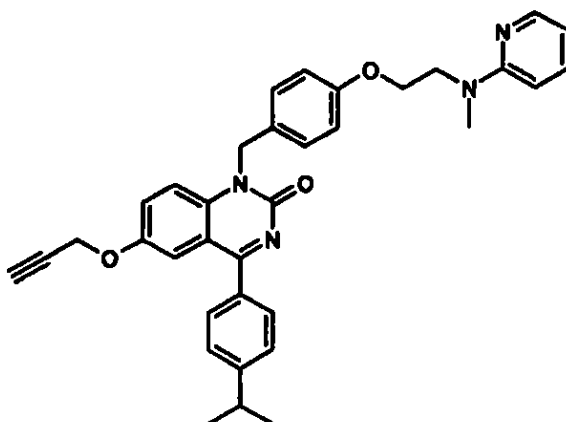
Ejemplo 104: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(4-metil-amino-2-metil-sulfanil-pirimidin-5-il-metil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 5.34 (s amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.96 (d, 3H), 2.58 (t, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.32 (d, 6H)

MS 486 (M+1)⁺

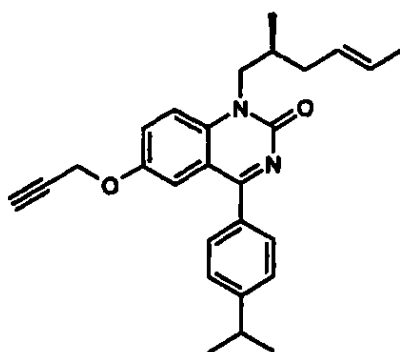
Ejemplo 105: 4-(4-isopropil-fenil)-1-{4-[2-(metil-piridin-2-il-amino)-etoxi]-bencil}-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.12 (dd, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.20 - 7.50 (m, 7H), 6.84 (d, 2H), 6.46 - 6.56 (m, 2H), 5.46 (s, amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.36 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.40 - 1.64 (m, 15 H), 1.32 (d, 6H)

MS 559 (M+1)⁺

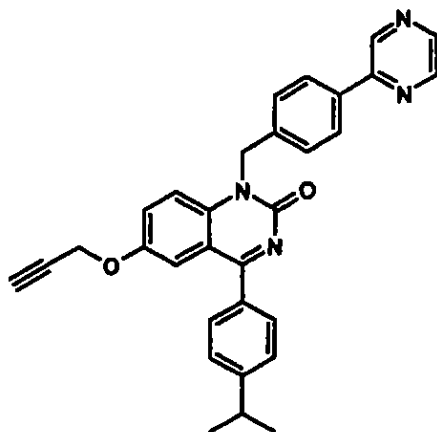
Ejemplo 106: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(2-metil-hex-4-enil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.72 (d, 2H), 7.30 - 7.52 (m, 5H), 5.42 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.00 (hept, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.00 - 2.22 (m, 3 H), 1.62 (d, 3H), 1.30 (d, 6H), 0.98 (d, 3H)

MS 415 (M+1)⁺

Ejemplo 107: 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1-(4-pirazin-2-il-bencil)-1H-quinazolin-2-ona.



5

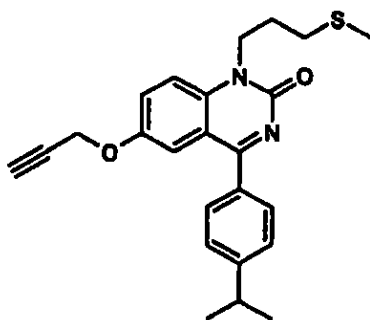
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.88 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.20 - 7.58 (m, 6H), 5.62 (s amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

10

MS 487 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 108: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-metil-sulfanil-propil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

15



20

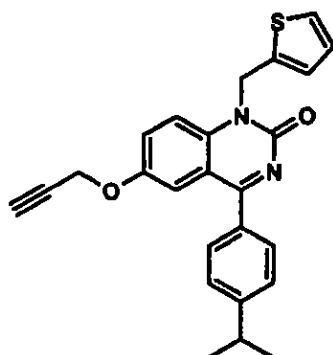
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.72 (d, 2H), 7.48 - 7.52 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 4.43 (dd, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.03 (hept, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.08 - 2.32 (m, 5H), 1.31 (d, 6H)

25

MS 407 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 109: 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1-tiofen-2-il-metil-1H-quinazolin-2-ona.

5



10

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.72 (d, 2H), 7.39 - 7.51 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.00 (hept, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.31 (d, 6H)

MS 415 ($\text{M}+1$) $^+$

15

Ejemplo 110: 1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-tiona.

20



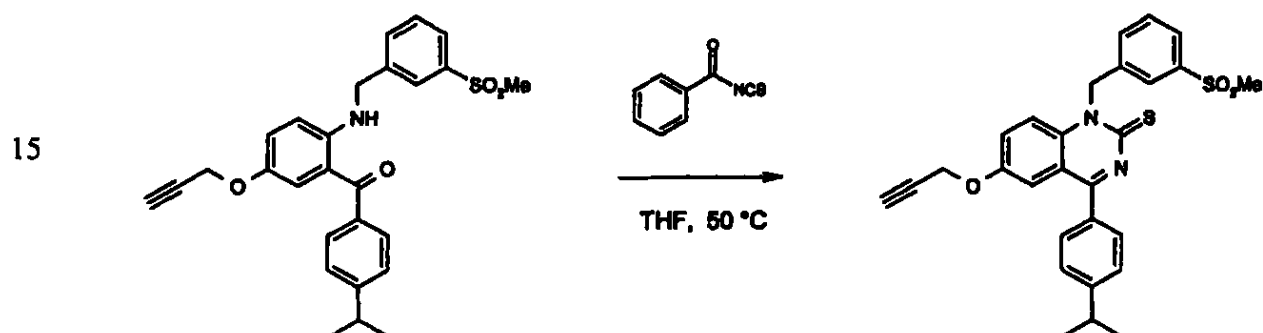
25

A una solución de 140 miligramos (0.365 milimoles) de (2-bencil-amino-5-propargiloxy-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona en 5 mililitros de ácido acético, se le agregan 68 miligramos (0.695 milimoles) de tiocianato de potasio. La

reacción se agita durante dos días a 60°C. Se remueve el solvente, y el residuo se extrae con agua/diclorometano. Después de la evaporación de la fase orgánica, el producto crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación (MeOH/CH₂Cl₂, 1/9), para dar 25 miligramos (16 por ciento) de un aceite amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.82 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.20 - 7.43 (m, 9H), 6.22 (s amplia, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).
MS: 425 (M+1)⁺

Ejemplo 111: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-metan-sulfonil-bencil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-tiona.



Una solución de 1.87 gramos (4.06 milimoles) de 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-metan-sulfonil-bencil)-5-propargiloxi-fenil-metanona (Ejemplo 2) y 0.72 gramos (4.42 milimoles) de isotiocianato de bencilo en 9 mililitros de tetrahidrofurano, se agita a 50°C durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se agrega K₂CO₃ (1.2 gramos suspendidos en 17 mililitros de MeOH), y se continúa

13x

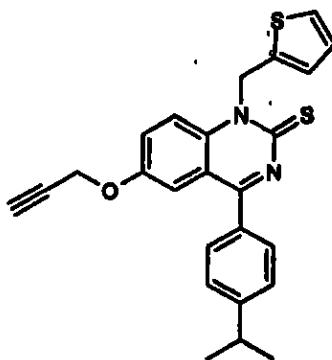
la agitación durante 20 horas. Después de eso, la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice (hexano/ EtOAc = 1/1), para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla oscura.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.58 - 7.38 (m, 7H), 4.80 (s, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 1.22 (d, 6H).

MS 503 ($\text{M} + 1$)⁺

Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía.

Ejemplo 112: 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-inoiloxi-1-tiofen-2-il-metil-1H-quinazolin-2-tiona.

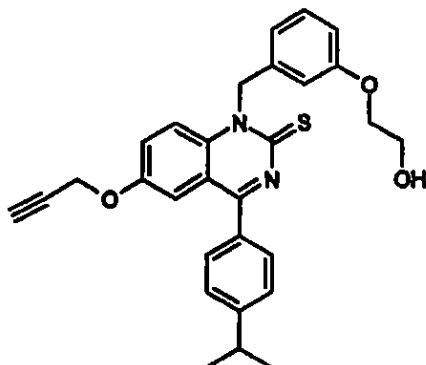


^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.76 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.12 - 7.30 (m, 2H), 6.88

(m, 1H), 6.32 (s amplia, 2H), 4.68 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H),
2.58 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

MS 431 (M+1)⁺

Ejemplo 113: 1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-tiona.



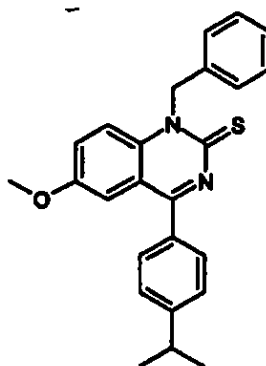
10

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.82 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.20 -
7.42 (m, 5H), 6.76 - 6.94 (m, 3H), 6.18 (s amplia, 2H), 4.66
(d, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.00 (hept, 1H), 2.56 (t,
1H), 1.30 (d, 6H)

15

MS 485 (M+1)⁺

Ejemplo 114: 1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1H-quinazolin-2-tiona.



20

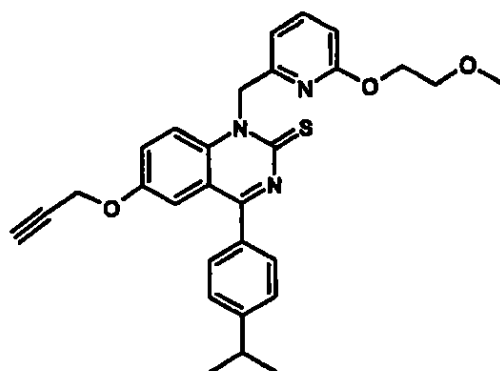
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.76 (d, 2H), 7.39 - 7.23 (m, 10H),

25

6 21 (s, amplia, 1H), 3 76 (s, 3H), 3 00 (hept, 1H), 1 30 (d, 6H)

MS 401 (M+1)⁺

Ejemplo 115: 4-(4-isopropil-fenil)-1-[2-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il-metil]-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-tiona.



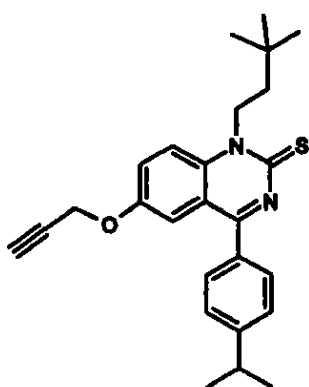
10

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7 76 (d, 2H), 7 44 - 7 55 (m, 3H), 7 32 - 7 38 (m, 3H), 6 91 (d, 1H), 6 68 (d, 1H), 4 66 (d, 2H), 4 35 - 4 40 (m, 2H), 3 64 - 3 69 (m, 2H), 3 40 (s, 3H), 2 99 (hept, 1H), 2 55 (t, 1H), 1 30 (d, 6H)

15

MS 500 (M+1)⁺.

Ejemplo 116: 4-(4-isopropil-fenil)-1-[2-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il-metil]-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-tiona.



20

25

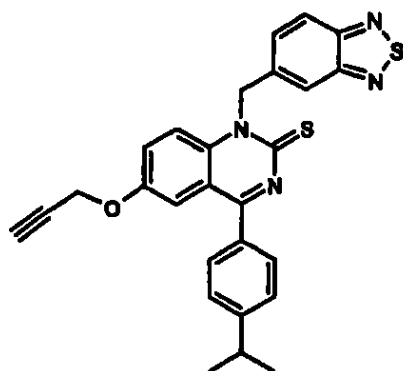
p.f. 174-185°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.72 (d, 2H), 7.42 - 7.52 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 2.99 (hept, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.85 (muy amplia, 2H), 1.29 (d, 6H), 1.12 (s, 9H)

5 MS 419 (M+1)⁺

Ejemplo 117: 1-benzo-[1,2,5]-tiadiazol-5-il-metil-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-tiona.

10



15

p f 102-106°C

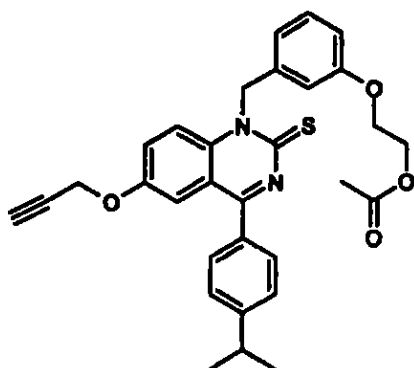
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.02 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.70 (s amplia, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.26 - 7.35 (m, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

20

MS 483 (M+1)⁺

Ejemplo 118: 2-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-2-tioxo-2H-quinazolin-1-il-metil]-fenoxi}-etil-éster del ácido acético.

25



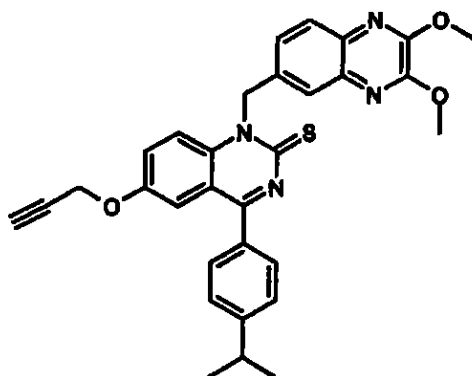
5

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.79 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.21 - 7.41 (m, 5H), 6.76 - 6.93 (m, 3H), 6.18 (bs, 2 H), 4.66 (d, 2 H), 4.37 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.04 (hept, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.32 (d, 6H)
MS 527 ($\text{M}+1$)⁺

10

Ejemplo 119: 1-(2,3-dimetoxi-quinoxalin-6-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolina.

15



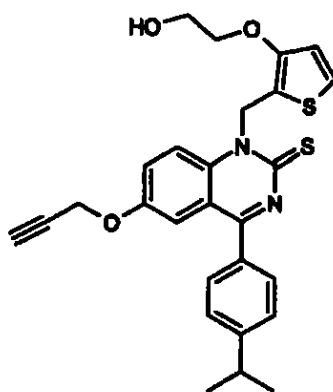
20

25

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.80 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.16 - 7.40 (m, 6H), 6.76 (bs, 2H), 4.64 (d, 2 H), 4.22 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 3.00 (hept, 1H), 2.52 (t, 1H), 1.30 (d, 6H)

MS 537 (M+1)⁺

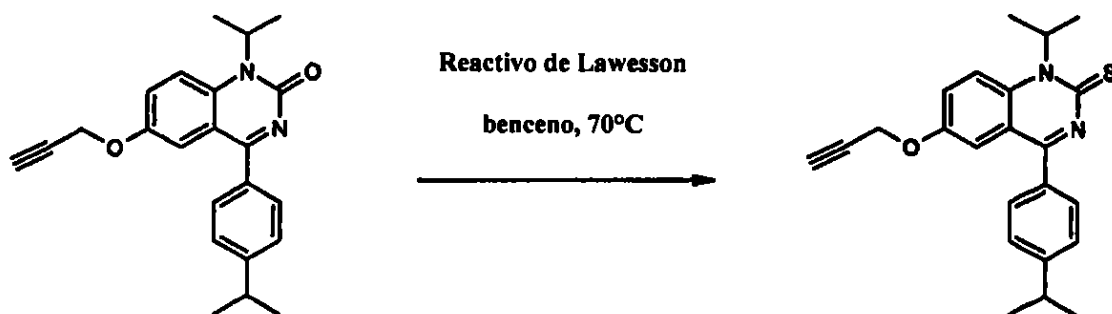
Ejemplo 120: 1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-tiofen-2-il-metil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-tiona.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8 02 (d, 1H), 7 76 (d, 2H), 7 42 - 7 52 (m, 3H), 7 38 (d, 2H), 7 16 (d, 1H), 6 80 (d, 1H), 6 22 (bs, 2 H), 4 64 (d, 2H), 4 28 (t, 2H), 4 08 (m, 2H), 3 00 (hept, 1H), 2 56 (t, 1H), 1 30 (d, 6H)

MS 491 (M+1)⁺

Ejemplo 121: 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-tiona.



Una suspensión de 50 miligramos (0.139 milimoles) de 1-isopropil-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-inoxil-1H-quinazolin-2-ona y 56 miligramos (0.139 milimoles) de reactivo de Lawesson en 2 mililitros de benceno, se calienta a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se extrae (agua/diclorometano), y la capa orgánica se seca y se evapora.

La cromatografía por evaporación (hexanos/acetato de etilo) da el producto como un aceite naranja.

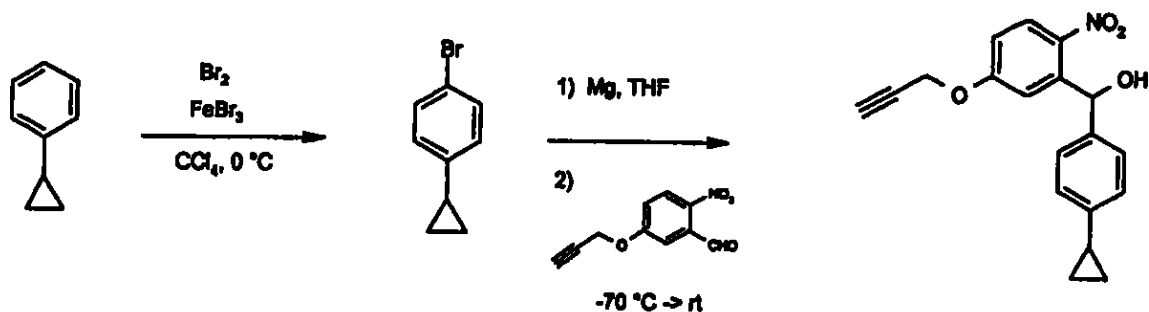
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.78 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 6.52 (hept, 1H), 4.72 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.78 (d, 6H), 1.30 (d, 6H).

MS: 377 (M+1)⁺

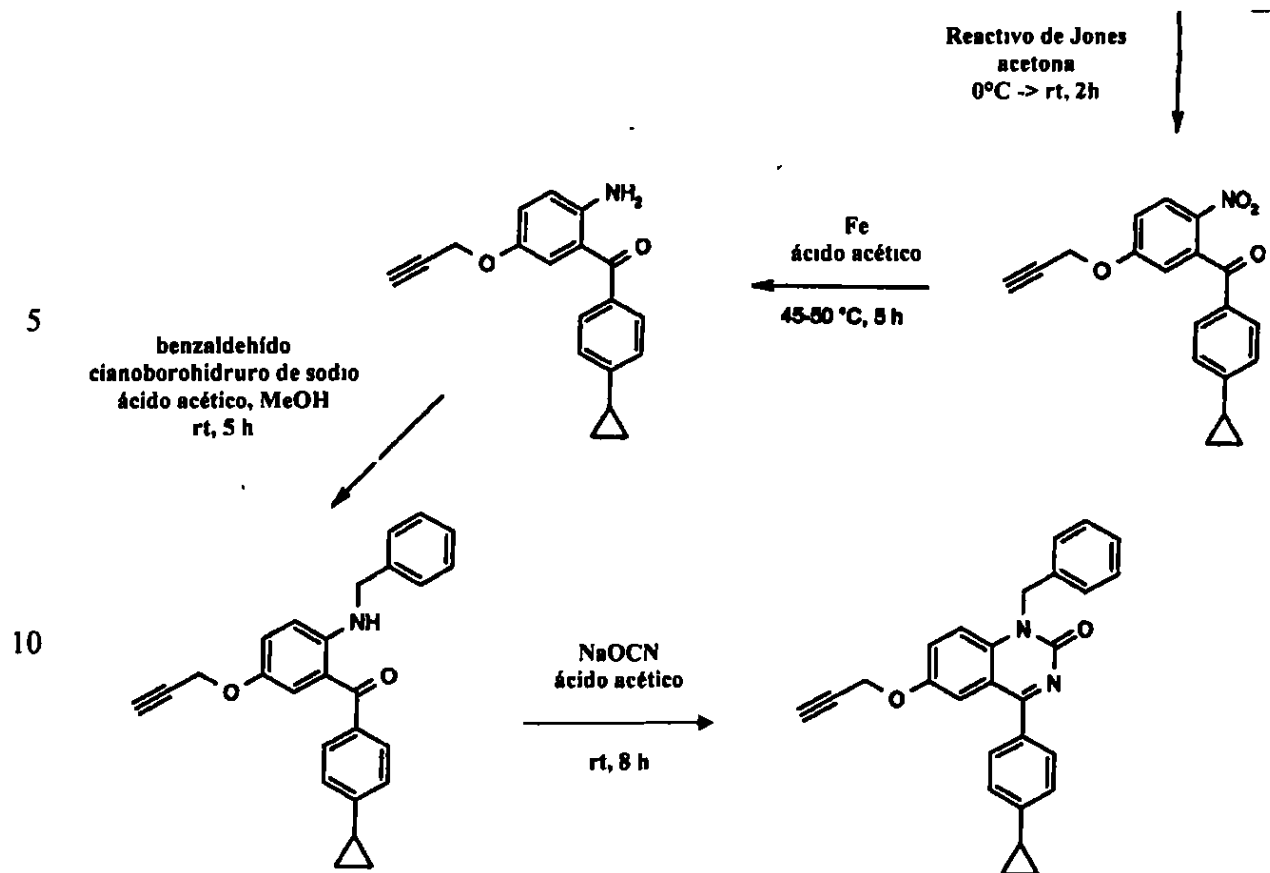
15

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

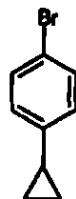
20



25



15 A Síntesis de 1-bromo-4-ciclo-propil-benceno



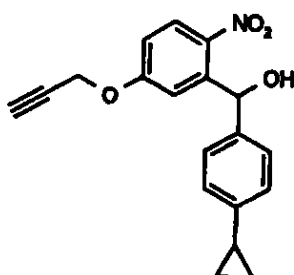
20 Una solución de 50 gramos (423 milimoles) de
ciclopropil-benceno y 300 miligramos del catalizador de
bromuro de hierro(III) en 30 mililitros de tetracloruro de
carbono, se enfría a 0°C, y se trata por goteo con 676
gramos (423 milimoles) de bromo (diluido con un volumen
25 igual de CCl₄) La bromación está completa después de media

hora El procesamiento de extracción con dicloro-metano y una solución acuosa de tiosulfato de sodio, proporciona un aceite amarillo, el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación (éter de petróleo), para dar un líquido ligeramente amarillo

· ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.35 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 1.80 - 1.90 (m, 1H), 0.94 - 1.01 (m, 2H), 0.63 - 0.70 (m, 2H)

B Síntesis de (2-nitro-5-propargiloxy-fenil)-(4-ciclo-propil-fenil)-metanol

10



15

Una suspensión de 407 miligramos (16.7 milimoles) de rebabas de magnesio en 5 mililitros de tetrahidrofurano anhidro, se trata con una solución de 1-bromo-4-ciclo-propil-benceno en 20 mililitros de tetrahidrofurano, a una velocidad tal que se mantenga un suave reflujo. La agitación se continúa durante otra media hora después de terminarse la adición. Luego se agrega lentamente el reactivo de Grignard resultante a una solución de 2-nitro-5-propargiloxy-benzaldehído en 30 mililitros de tetrahidrofurano a -75°C . La reacción se mantiene entre -75°C y -65°C a través de toda la adición, seguido por calentamiento lento a temperatura

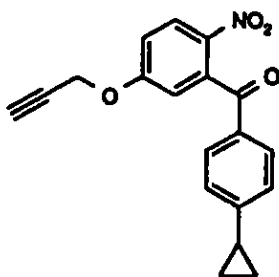
20

25

ambiente. Entonces la mezcla se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrae con diétil-éter. La purificación del producto crudo mediante cromatografía por evaporación (hexano/diclorometano) produce un aceite amarillo-castaño.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.06 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.97 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 2.68 (d, OH), 2.55 (t, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 0.91 - 0.99 (m, 2H), 0.64 - 0.70 (m, 2H).

C Síntesis de (2-nitro-5-propargiloxi-fenil)-(4-ciclopropil-fenil)-metanón.



Una solución de 2.8 gramos (8.66 milimoles) del alcohol preparado en el paso B, en 20 mililitros de acetona, se trata por goteo con 4.3 mililitros de reactivo de Jones 2.6M. Se presenta una reacción exotérmica, y la mezcla se hace oscura. Después de 2 horas, las sales de cromo se separan y se enjuagan varias veces con dicloro-metano. Las fases orgánicas combinadas se concentran, y el producto crudo obtenido se purifica mediante cromatografía (hexano/diclorometano) para dar cristales blancos.

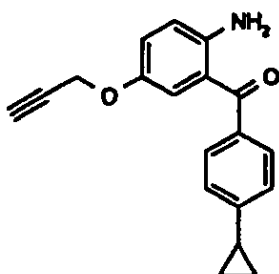
142

p f 107°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.24 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.89 - 1.99 (m, 1H), 1.03 - 1.12 (m, 2H), 0.75 - 0.83 (m, 2H)

MS 322 (M+1)⁺

D Síntesis de (2-amino-5-propargiloxi-fenil)-(4-ciclopropil-fenil)-metanona



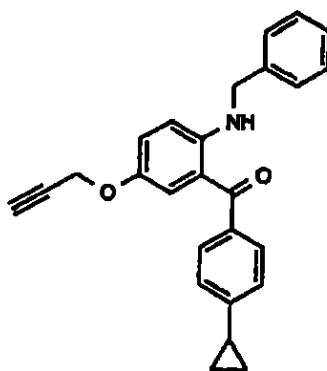
Una solución de 2.2 gramos (6.85 milimoles) de (2-nitro-5-propargiloxi-fenil)-(4-ciclopropil-fenil)-metanol (paso C anterior) en 40 mililitros de ácido acético glacial, se calienta a 50°C, y se trata con 3.06 gramos (8 equivalentes) de polvo de hierro. Después de 5 horas de agitación a esa temperatura, la reacción está completa. La suspensión gris-verde se enfría a temperatura ambiente, se diluye mediante la adición de 500 mililitros de agua y 200 mililitros de acetato de etilo, y se filtra a través de un cojín de Celite. Las capas se separan, y la fase orgánica se lava con agua y una solución saturada de bicarbonato. El producto crudo amarillo y pegajoso se purifica mediante cromatografía

(diclorometano/MeOH), para dar un aceite amarillo viscoso

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.60 (d, 2H), 7.07 - 7.14 (m, 3H),
7.04 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.67 (amplia, 2H), 4.53 (d, 2H),
2.48 (t, 1H), 1.91 - 1.2.01 (m, 1H), 1.02 - 1.11 (m, 2H), 0.76
- 0.83 (m, 2H)

MS 292 ($\text{M}+1$)⁺

E Síntesis de (2-bencilamino-5-propargiloxi-fenil)-(4-ciclopropil-fenil)-metanona



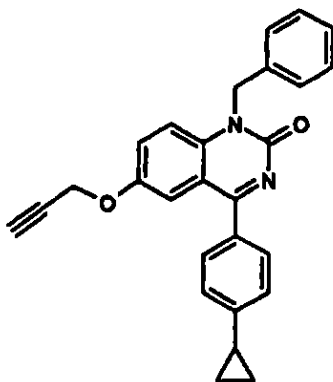
Una mezcla de 490 miligramos (1.68 milimoles) de la anilina preparada en el paso D, 256 microlitros de benzaldehído, y 150 microlitros de AcOH en 5 mililitros de MeOH, se trata con 200 miligramos de cianoborohidruro de sodio al 95 por ciento. La temperatura se mantiene alrededor de la temperatura ambiente mediante un baño de enfriamiento. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se distribuye entre agua y acetato de etilo. El aceite naranja crudo obtenido después de la concentración al vacío, se purifica mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo), para dar un sólido amarillo p f 116-118°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.24 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.89 - 1.99 (m, 1H), 1.03 - 1.10 (m, 2H), 0.76 - 0.83 (m, 2H)

5 MS 382 (M+1)⁺

F Síntesis de 1-bencil-4-(4-ciclopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona

10



15

Una solución de 460 miligramos (1.21 milimoles) de (2-bencil-amino-5-propargiloxi-fenil)-(4-ciclopropil-fenil)-metanona (paso E) y 118 miligramos (1.81 milimoles) de cianato de sodio en 20 mililitros de ácido acético glacial, se agita a temperatura ambiente durante 8 horas. Luego la mezcla se diluye con agua y acetato de etilo. Las capas se separan, y la fase orgánica se lava con agua y una solución de bicarbonato. La cromatografía (diclorometano/MeOH) del producto crudo proporciona una espuma amarilla p f 112-113°C

20

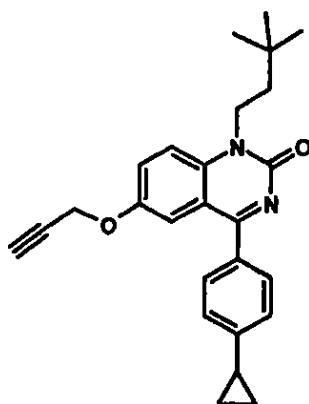
25

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.72 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.18 -

7 35 (m, 9H), 5 56 (amplia, 2H), 4 63 (d, 2H), 2 55 (t, 1H),
1 95 - 2 05 (m, 1H), 1 05 - 1 12 (m, 2H), 0 79 - 0 86 (m, 2H)
MS 407 (M+1)⁺

5 Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía

Ejemplo 123: 4-(4-ciclopropil-fenil)-1-(3,3-dimetil-butil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.



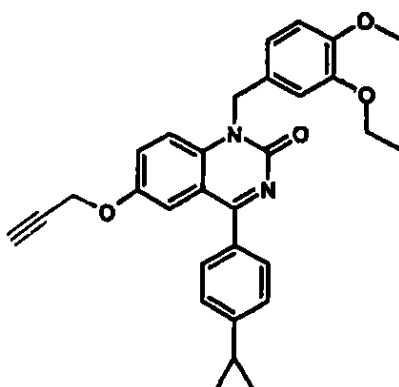
p f 159-160°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7 65 (d, 2H), 7 41 - 7 47 (m, 2H),
7 31 (d, 1H), 7 18 (d, 2H), 4 66 (d, 2H), 4 26 - 4 34 (m, 2H).
2 56 (t, 1H), 1 92 - 2 04 (m, 1H), 1 65 - 1 75 (m, 2H), 1 10 (s,
20 9H), 1 02 - 1 08 (m, 2H), 0 76 - 0 83 (m, 2H)

MS 401 (M+1)⁺

Ejemplo 124: 4-(4-ciclopropil-fenil)-1-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

25



5

p.f 66-68°C

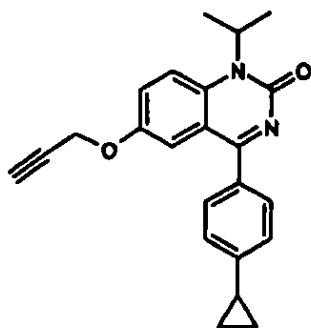
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.70 (d, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 1H),
 7.27 - 7.36 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H),
 6.78 (d, 1H), 5.45 (amplia, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.04 (q, 2H),
 3.82 (s, 3H), 2.54 (t, 1H), 1.93 - 2.04 (m, 1H), 1.41 (t, 3H),
 1.03 - 1.11 (m, 2H), 0.77 - 0.84 (m, 2H)

10

MS 481 (M+1)⁺

15

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



20

p f 124-125°C

25

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.68 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.36 -

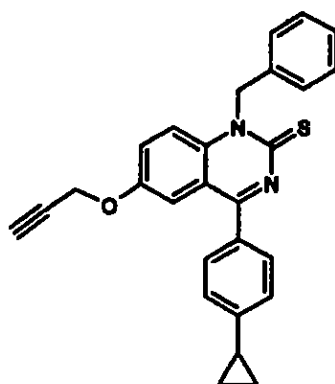
7.44 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 5.20 (hept. amplia, 1H), 4.66 (d, 2H), 2.56 (t, 1H), 1.93 - 2.04 (m, 1H), 1.69 (d, 6H), 1.03 - 1.11 (m, 2H), 0.77 - 0.83 (m, 2H)

MS: 359 (M+1)⁺

5

Ejemplo 126: 1-bencil-4-(4-ciclopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-tiona.

10



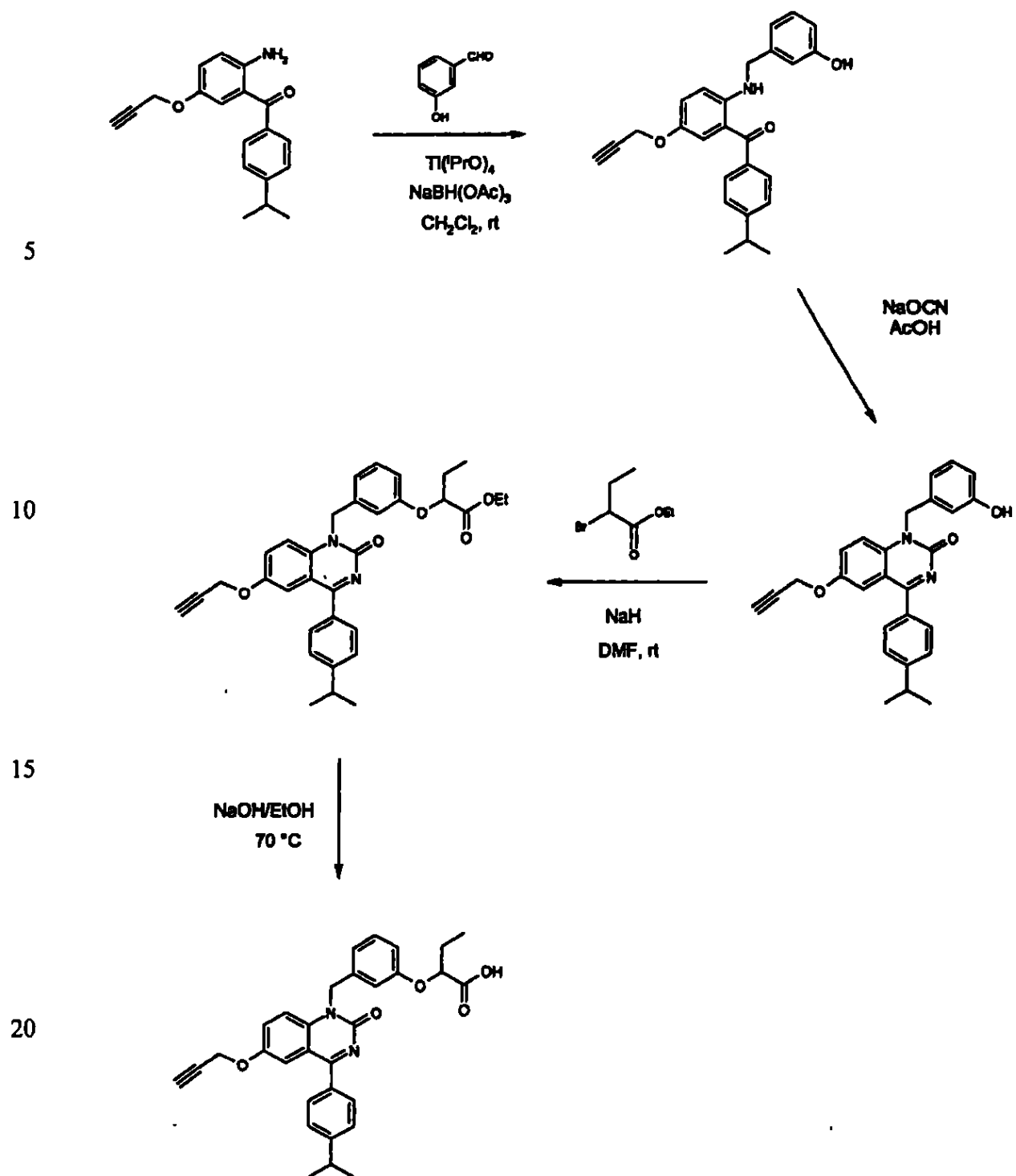
15 p f 104-106°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.77 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.23 - 7.37 (m, 7H), 7.20 (d, 2H), 6.22 (amplia, 2H), 4.66 (d, 2H), 2.57 (t, 1H), 1.94 - 2.05 (m, 1H), 1.05 - 1.13 (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H).

20 MS 423 (M+1)⁺

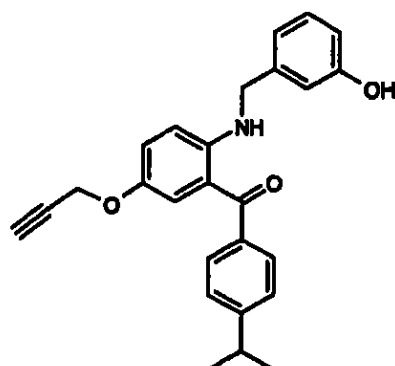
Ejemplo 127: Ácido 2-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-il-metil]-peony}-butírico.

25



A Síntesis de [2-(3-hidroxi-bencil-amino)-5-propargil-oxi-fenil]-(4-isopropil-fenil)-metanona

154



5

A una solución de 267 miligramos (0.91 milimoles) de [2-(3-hidroxi-bencil-amino)-5-propargiloxi-fenil]-(4-isopropil-fenil)-metanona en 5 mililitros de CH_2Cl_2 , se le agregan 122 miligramos (1.00 milimoles) de 3-hidroxi-benzaldehído y 404 microlitros (1.37 milimoles) de tetra-isopropoxi-titanio. La solución roja profunda se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Luego se agregan 289 miligramos (1.37 milimoles) de triacetoxi-borohidruro de sodio y 200 microlitros de EtOH, y se continúa la agitación durante la noche. La suspensión amarilla-naranja resultante se distribuye entre agua y CH_2Cl_2 . La filtración de la capa orgánica a través de Hiflo es seguida por lavado con una solución de bicarbonato y se concentra al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo), para dar un aceite rojo.

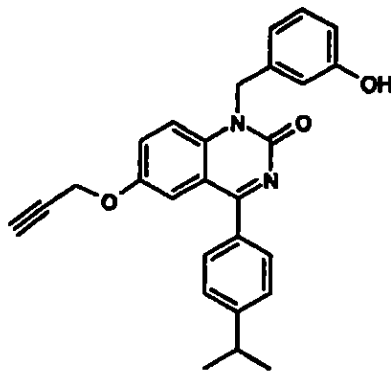
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.57 (t amplia NH), 7.61 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.17 – 7.24 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.84 (s amplia, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.78 (s amplia, OH), 4.51 – 4.53 (m, 2H), 4.43 (d, 2H), 2.99 (hept,

25

1H), 1.39 (d, 6H)

MS (M+1)⁺

B. Síntesis de 1-(3-hidroxibencil)-4-(4-isopropilfenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona

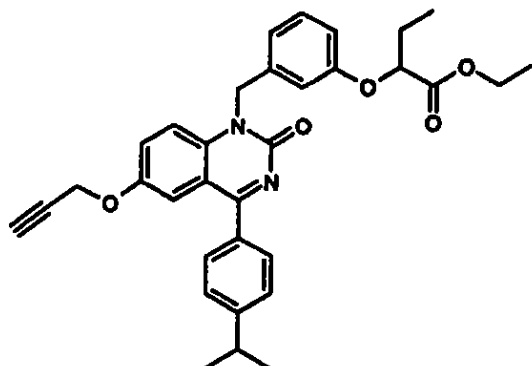


Una solución de 3.0 gramos (7.51 milimoles) del producto preparado en el paso A, en 45 mililitros de AcOH, se trata con 732 miligramos (11.3 milimoles) de cianato de sodio. La solución roja oscura se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La suspensión amarilla-naranja resultante se diluye con agua y se filtra. El producto naranja se lava bien con agua y dietil-éter, para dar un sólido naranja p f 230°C.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 9.36 (amplia, OH), 7.68 (d, 2H), 7.36 - 7.49 (m, 4H), 7.31 - 7.34 (m, 1H), 7.04 - 7.12 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.39 (s amplia, 2H), 4.76 (d, 2H), 3.65 (t, 1H), 2.99 (hept, 1H), 2.47 (t, 1H), 1.26 (d, 6H).

MS 539 (M+1)⁺

C Síntesis de etil-éster del ácido 2-{3-[4-(4-iso-propil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-il-metil]-peony}-butírico



10

Una suspensión de 200 miligramos (0.47 milimoles) del fenol preparado en el paso B, en 3 mililitros de dimetilformamida, se enfría con un baño de agua helada, y se trata con 27 miligramos (0.61 milimoles) de hidruro de sodio. Se forma una solución amarilla, a la cual se le agregan 83 microlitros (0.56 milimoles) de etil-éster del ácido 2-bromobutírico después de 15 minutos. Se establece una reacción rápida, y después de otros 15 minutos, la mezcla de reacción se hidroliza mediante la adición de 2 mililitros de agua y 5 mililitros de acetato de etilo. El procesamiento de extracción proporciona una resina amarilla, la cual se pasa por cromatografía (hexano/acetato de etilo).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.75 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.85 (s amplia, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.50 (amplia, 2H),

25

15x

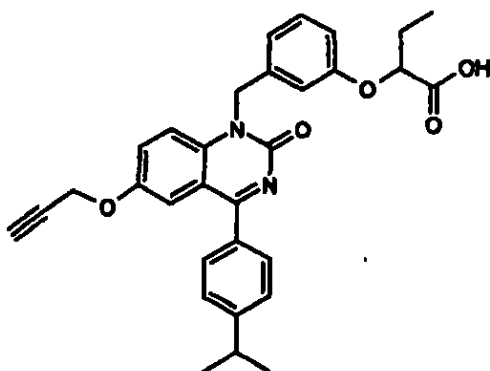
4.63 (d, 2H), 4.51 (t, 1H), 4.14 (q, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.94 (quint, 2H), 1.32 (d, 6H), 1.20 (t, 3H), 1.05 (t, 3H)

MS 539 (M+1)⁺

5

D Síntesis de ácido 2-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-il-metil]-fenoxi}-butírico

10



15

Una solución de 140 miligramos (0.26 milimoles) del éster preparado en el paso D en 3 mililitros de MeOH, se trata con 2 mililitros de NaOH 2 N. Después de calentar a 70°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se distribuye entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se ajusta a un pH de 1 mediante la adición de HCl 1 N. El producto crudo se pasa por cromatografía (MeOH/CH₂Cl₂), para dar el ácido correspondiente p f 189°C (descomposición).

20

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 7.70 (d, 2H), 7.40 – 7.50 (m, 4H), 7.34 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.77 (s amplia, 1H), 6.69 (t, 2H), 5.40 (amplia, 2H), 4.76 (d, 2H), 4.29 (t amplia, 1H), 3.65

25

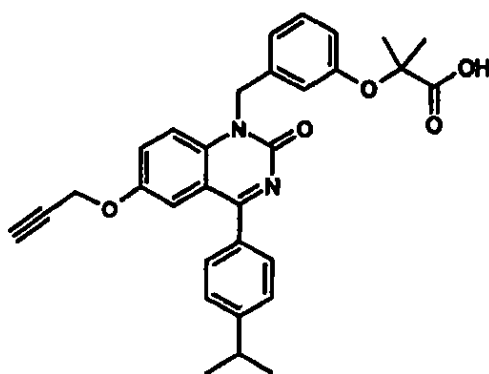
(t, 2H), 3.01 (hept, 1H), 1.67 – 1.86 (m, 1H), 1.27 (d, 6H),
0.92 (t, 3H)

MS. 511 (M+1)⁺

5 El compuesto del siguiente ejemplo se prepara por analogía.

Ejemplo 128: Ácido 2-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2H-quinazolin-1-il-metil]-fenoxi}-2-metil-propiónico.

10



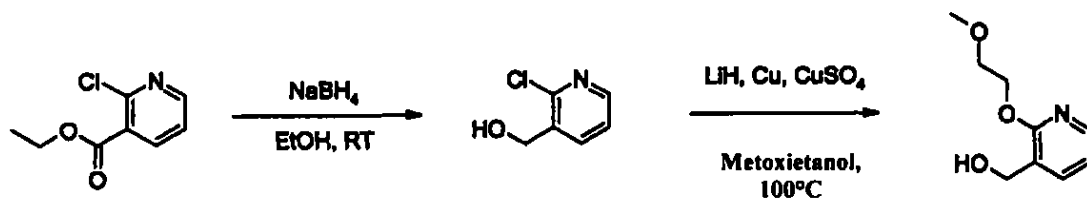
15

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.73 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.85 (s amplia, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.47 (amplia, 2H),
20 4.63 (d, 2H), 3.00 (hept, 1H), 2.53 (t amplia, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.31 (d, 6H)

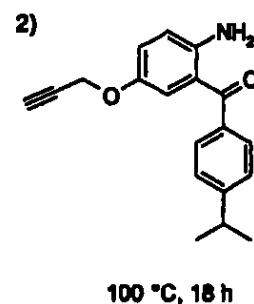
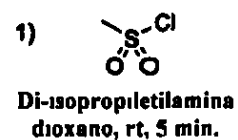
MS 511 (M+1)⁺

Ejemplo 129: 4-(4-isopropil-fenil)-1-[2-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il-metil]-6-prop-2-íniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

25

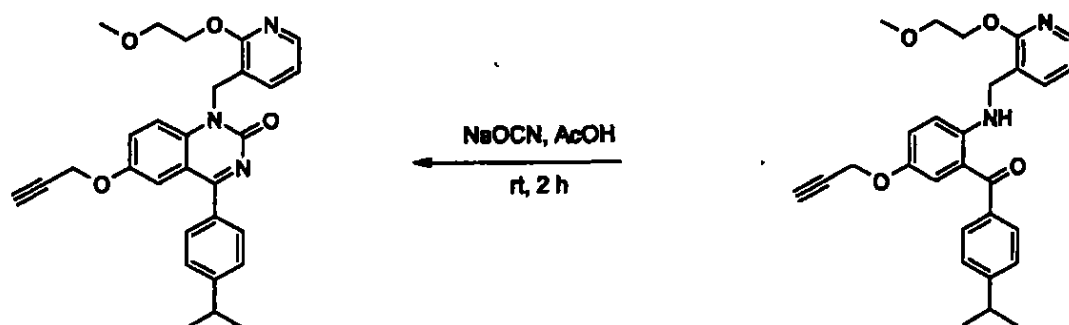


5



10

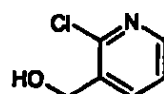
15



20

A

Síntesis de (2-cloro-piridin-3-il)-metanol



25

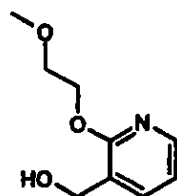
A una solución de 2-cloronicotinato de etilo (1 gramo, 5 39 milimoles) en 10 mililitros de EtOH a temperatura ambiente, se le agregan 2 04 gramos (53 9 milimoles) de

NaBH₄ durante 30 minutos en varias porciones. La solución se agita. El exceso de borohidruro se apaga mediante la adición de metanol. Los solventes se evaporan, y el residuo se divide entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrae 3 veces con 10 mililitros de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran, y se evaporan al vacío, para dar un aceite amarillo claro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.42 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 5.41 (s, 3H), 4.82 (s, 2H).
MS 144 (M+1)⁺

B Síntesis de [2-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-metanol

15



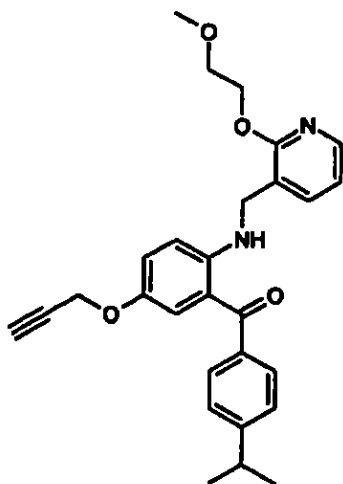
Se agregan 153 miligramos (19.2 milimoles) de LiH a 10 mililitros de metoxi-etanol, y la mezcla se agita durante 5 minutos hasta que cese el desprendimiento de gas. Se agregan 690 miligramos (4.81 milimoles) de (2-cloro-piridin-3-il)-metanol, seguidos por 110 miligramos (1.73 milimoles) de Cu y 115 miligramos (0.721 milimoles) de CuSO₄, y la mezcla se agita a 100°C. Después de 2 días, la reacción se enfría a temperatura ambiente, y se filtra con la ayuda de

metanol. Después de la evaporación, se agrega éter al residuo, y se extrae dos veces con salmuera, luego se seca con Na_2SO_4 , se filtra, y se evapora hasta que se alcance un peso constante

5 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.22 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.44 (s, 3H) 4.82 (d, 2H), 4.68 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.58 (s, 3H)

MS 184 ($\text{M}+1$)⁺

10 C Síntesis de (4-isopropil-fenil)-(2-{[2-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il-metil]-amino}-5-prop-2-iniloxi-fenil)-metanona



15
20
25 A una solución de 400 miligramos (2.18 milimoles) de [2-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-metanol en 4 mililitros de dioxano a temperatura ambiente, se le agregan 1.12 mililitros (6.55 milimoles) de base de Hunig, seguidos por 170 microlitros (2.18 milimoles) de cloruro de mesilo, y la mezcla se

agita durante 5 minutos. A esta mezcla se le agregan 641 miligramos (2.18 milimoles) de (2-amino-5-propargiloxy-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona, con la adición de 1 mililitro de dioxano. Luego la mezcla de reacción se calienta a 100°C, y se agita durante la noche. La mezcla se divide entre éter/agua, y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra, y se evapora. La cromatografía por evaporación (acetato de etilo/éter, 1:1) produce un aceite amarillo.

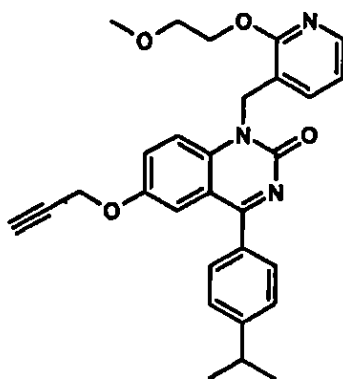
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.04 (m, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.98 (hept, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS 459 (M+1)⁺

15

D Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-1-[2-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il-metil]-6-prop-2-inoxi-1H-quinazolin-2-ona

20



25

A una solución de 200 miligramos (0.436 milimoles)

de (4-isopropil-fenil)-(2-([2-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il-metil]-amino)-5-prop-2-iniloxi-fenil)-metanona en 1.5 mililitros de ácido acético, se le agregan 28 miligramos (0.436 milimoles) de cianato de sodio. Después de agitar durante 2 horas, se remueve el solvente al vacío, y el residuo se divide entre CH₂Cl₂ y agua. La capa orgánica se seca y se evapora. La purificación del producto crudo mediante cromatografía por evaporación (CH₂Cl₂/éter, 3/7) proporciona un aceite amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.06 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.30 - 7.52 (m, 6H), 6.78 (dd, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.62 - 4.66 (m, 4H), 3.84 (dd, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS 484 (M+1)⁺

15

Ejemplo 130: Síntesis de 1-[6-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il-metil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

20

25

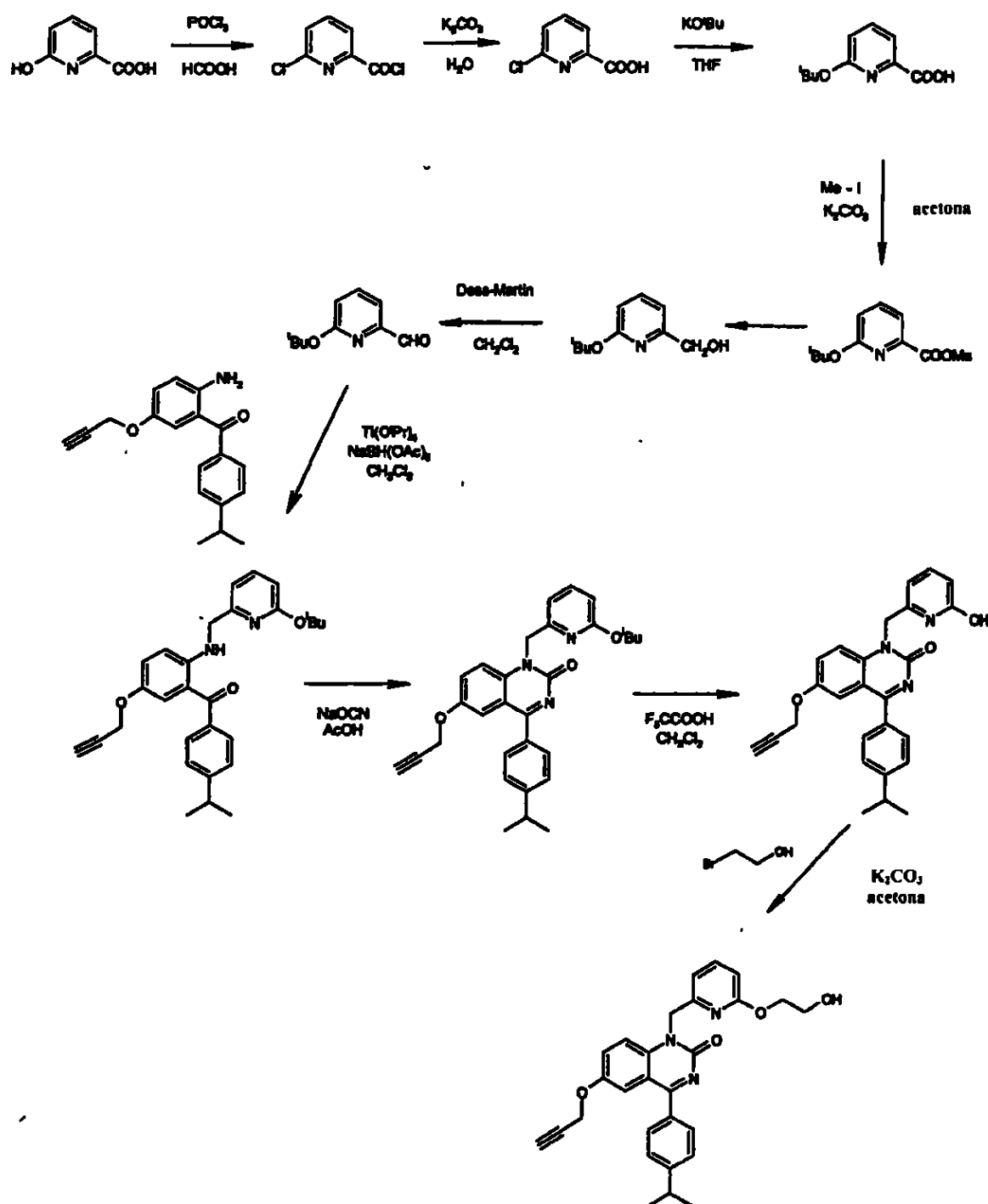
5

10

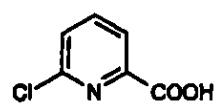
15

20

25

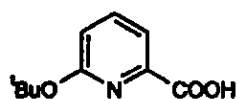


A Síntesis de ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico



Una suspensión de 40 gramos (288 milimoles) de ácido 6-hidroxi-picolínico, 6.0 mililitros de oxiclورو de fósforo, y 20 gramos de pentaclورو de fósforo, se calienta lentamente a 90°C dentro de 15 horas. La agitación se continúa durante otras 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se apaga mediante la adición cuidadosa de 1.4 mililitros de ácido fórmico. La concentración bajo un alto vacío proporciona 5.36 gramos de un sólido oscuro, el cual se somete a hidrólisis en agua (50 mililitros) en la presencia de 5.56 gramos (40 milimoles) de carbonato de potasio. El procesamiento de extracción con éter de petróleo/agua, y la concentración al vacío, dan como resultado un sólido ligeramente amarillo. $p f$ 188-190°C. ^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 8.17 (dd, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.62 (dd, 1H). MS 158 ($M+1$)⁺.

B Síntesis de ácido 6-terbutoxi-piridin-2-carboxílico



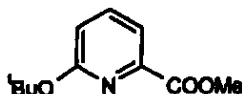
Una solución de 2.70 gramos (17.1 milimoles) de ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico en 200 mililitros de tetrahidrofurano, se calienta durante 19 horas a reflujo. Luego la mezcla se vierte en agua, y se ajusta a un pH neutro mediante la adición de ácido cítrico. El procesamiento de extracción con acetato de etilo produce un sólido

ligeramente amarillo

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.72 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H), 1.64 (s, 9H)

MS: 140 $[(\text{M}+1)^+ - \text{buteno}]$

- 5 C Síntesis de metil-éster del ácido 6-terbutoxi-piridin-2-carboxílico

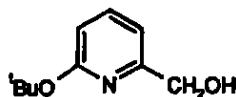


- 10 Una suspensión amarilla de 2.60 gramos (13.3 milimoles) de ácido 2-terbutoxi-piridin-2-carboxílico y 2.8 gramos (20 milimoles) de carbonato de potasio en 40 mililitros de acetona, se trata a temperatura ambiente con 2.64 gramos (18.6 milimoles) de yodo-metano. Después de agitar durante 4 horas a 40°C, la mezcla se distribuye entre
- 15 agua y acetato de etilo. La concentración de la capa orgánica proporciona un aceite amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.58 - 7.64 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.64 (s, 9H)

MS: 154 $[(\text{M}+1)^+ - \text{buteno}]$

- 20 D Síntesis de (6-terbutoxi-piridin-2-il)-metanol



- Una solución de 2.32 gramos (11.1 milimoles) del éster del paso C en 25 mililitros de etanol, se reduce mediante la adición en porciones de 2.09 gramos (55.4
- 25

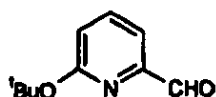
162

milimoles) de borohidruro de sodio. El análisis de cromatografía de líquidos de alto rendimiento, después de la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas, muestra una reacción completa. La mezcla se diluye con metanol, y se extrae con acetato de etilo/agua, para dar un aceite amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.61 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 4.65 (d, 2H), 3.42 (t, 1H), 1.60 (s, 9H).

E Síntesis de 6-terbutoxi-piridin-2-carbaldehído

10



15

1.65 gramos (9.10 milimoles) del alcohol obtenido en el paso D, en 50 mililitros de diclorometano, se oxidan con 3.86 gramos (9.10 milimoles) de peryodinano Dess-Martin. La reacción está completa después de 12 horas. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo/solución acuosa de tiosulfato de sodio, y la capa orgánica se concentra al vacío. La cromatografía por evaporación del producto crudo (éter de petróleo/acetato de etilo) proporciona un aceite amarillo.

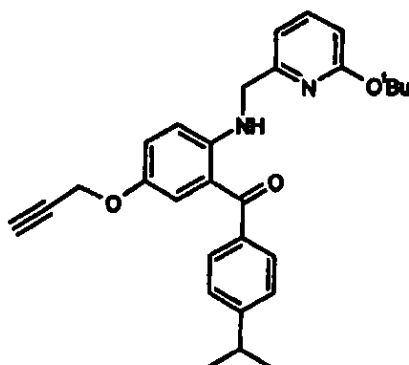
20

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 9.91 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 1.66 (s, 9H).

MS. 124 [(M+1)⁺ - buteno]

25

F Síntesis de {2-[(6-terbutoxi-piridin-2-il-metil)-amino]-5-propargiloxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona



5

Una solución de 600 miligramos (2 05 milimoles) de (2-amino-5-propargiloxi-fenil)-4-isopropil-fenil)-metanona y 403 miligramos (2 25 milimoles) del aldehído obtenido en el paso anterior, en 18 mililitros de diclorometano, se trata con 872 miligramos (3 07 milimoles) de isopropóxido de titanio (IV). La imina obtenida después de la agitación durante la noche, se reduce con 650 miligramos (3 07 milimoles) de triacetoxi-borohidruro de sodio, en la presencia de 2 4 mililitros de EtOH. El producto crudo después del procesamiento de extracción con acetato de etilo/éter de petróleo, se purifica mediante cromatografía por evaporación (acetato de etilo/éter de petróleo), para dar un aceite amarillo.

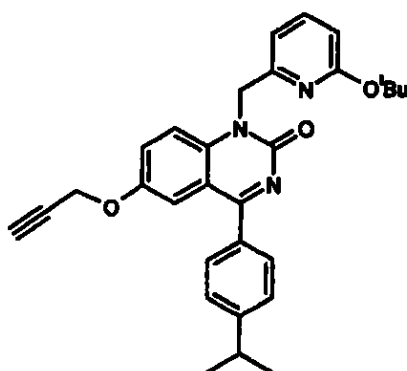
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7 61 (d, 2H), 7 46 (dd, 1H), 7 30 (d, 2H), 7 21 (d, 1H), 7 04 - 7 11 (m, 1H), 6 86 (d, 1H), 6 72 (d, 1H), 6 63 (d, 1H), 4 53 (d, 2H), 4 48 (d, 2H), 2.99 (hept, 1H), 2 48 (t, 1H), 1 60 (s, 9H), 1 34 (d, 6H)

MS 457 ($\text{M}+1$)⁺

25

G Síntesis de 1-[(6-terbutoxi-piridin-2-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona

5



10

Una solución de 120 miligramos (0.26 milimoles) del material de partida (paso F) en 3 mililitros de ácido acético, se cicla con 21 miligramos (0.315 milimoles) de cianato de sodio durante la noche, para proporcionar la quinazolinona después de la cromatografía por evaporación (hexano/acetato de etilo) p f 62-65°C

15

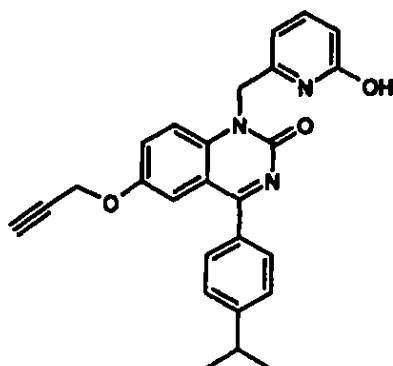
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.72 (d, 2H), 7.46 - 7.50 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.31 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.56 (s amplia, 2H), 3.03 (hept, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (d, 6H)

20

MS 482 (M+ 1)⁺

H Síntesis de 1-[(6-terpiridin-2-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona

25



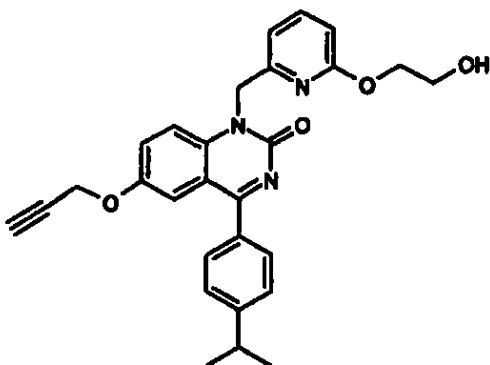
5

Una mezcla de 60 miligramos (0.13 milimoles) del terbutil-éter (paso G) en 6 mililitros de diclorometano, se trata con 15 microlitros de ácido trifluoroacético, y se agita durante la noche a temperatura ambiente. El procesamiento de extracción con una solución acuosa de bicarbonato de sodio/diclorometano, produce un sólido amarillo p f 219-222°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.76 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.32 - 7.48 (m, 5H), 6.50 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.38 (s amplia, 2H), 4.69 (d, 2H), 3.04 (hept, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.34 (d, 6H)
MS 426 (M+1)⁺

1 Síntesis de 1-[6-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il-metil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona

20



25

171

Una suspensión de 40 miligramos (0.094 milimoles) del piridil-alcohol obtenido en el paso H, 16 miligramos (0.132 milimoles) de 2-bromo-etanol, y 19 miligramos (0.141 milimoles) de carbonato de potasio, en 4 mililitros de acetona, se agita durante la noche a 70°C. El producto crudo obtenido después de la extracción con acetato de etilo/agua se purifica mediante cromatografía por evaporación (hexano/acetato de etilo), para dar un aceite amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, 2H), 7.32 - 7.56 (m, 6H), 6.92 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.53 (s amplia, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.38 - 4.52 (m, 2H), 3.91 (amplia, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.75 (amplia, OH), 2.56 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 470 (M+1)⁺

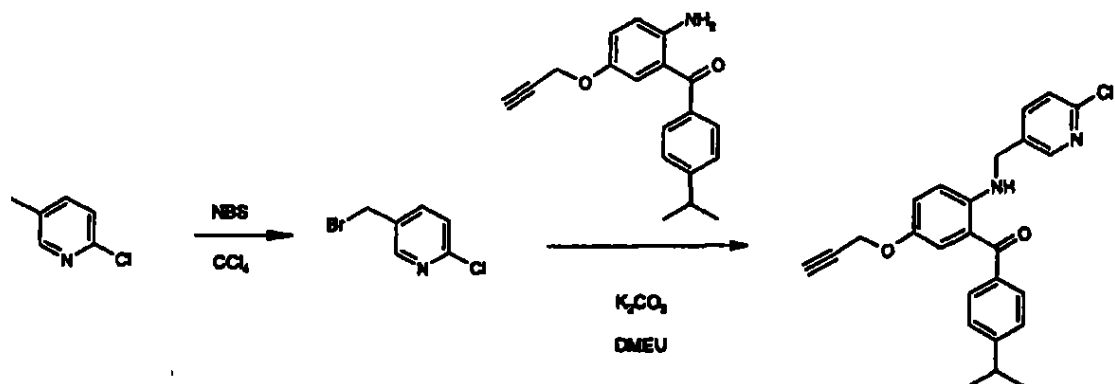
15

Ejemplo 131: 1-[6-cloro-piridin-3-il-metil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

20

25

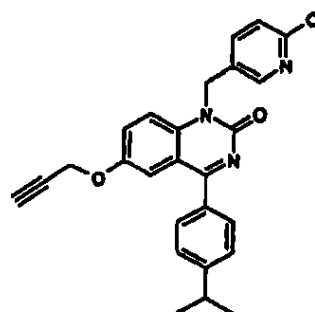
5



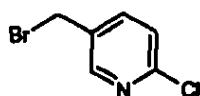
10

NaOCH
 AcOH

15



A Síntesis de 2-bromo-metil-2-cloro-piridina



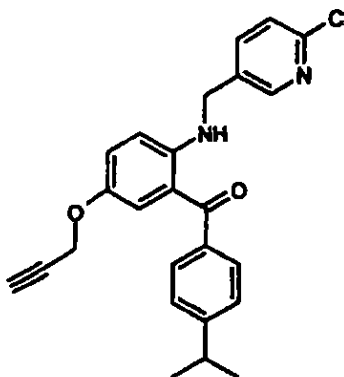
Una solución de 1.28 gramos (10.0 milimoles) de 2-cloro-5-metil-piridina en 25 mililitros de tetracloruro de carbono, se trata con 1.79 gramos (10.0 milimoles) de N-bromo-succinimida recién recristalizada y 30 miligramos de peróxido de benzoilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 17 horas, y se filtra. El filtrado se lava con agua y se concentra. La cromatografía por evaporación (hexano/acetato

de etilo) da como resultado un sólido blanco de bajo punto de fusión p f 40-43°C

MS 210 (2), 208 (100), 206 (75) (patrón de isótopo de cloro-bromo) (M+1)⁺

5 B Síntesis de {2-[(6-cloro-piridin-3-il-metil)-amino]-5-propargiloxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona

10



15 A una solución de 323 miligramos (1 10 milimoles) de (2-amino-5-propargiloxi-fenil)-4-isopropil-fenil)-metanona y 250 miligramos (1 21 milimoles) de 2-bromo-metil-2-cloro-piridina (paso A) en 2 mililitros de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMEU), se le agregan 213 miligramos (1 54 milimoles) de carbonato de potasio. La reacción se completa después de agitar durante 2 horas a 60°C. La suspensión amarilla enfriada se distribuye entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato. La cromatografía por evaporación (hexano/acetato de etilo) proporciona un sólido amarillo p f 96°C

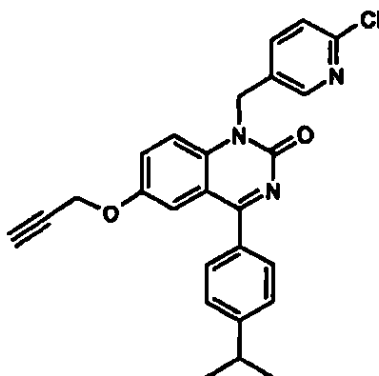
25 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8 49 (t, 1H), 8 40 (d, 1H), 7 67

(dd, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.48 (d, 2H), 2.99 (hept, 1H), 2.48 (t, 1H), 1.31 (d, 6H)

MS 419 (M+1)⁺

5 C Síntesis de 1-[(6-cloro-piridin-3-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona

10



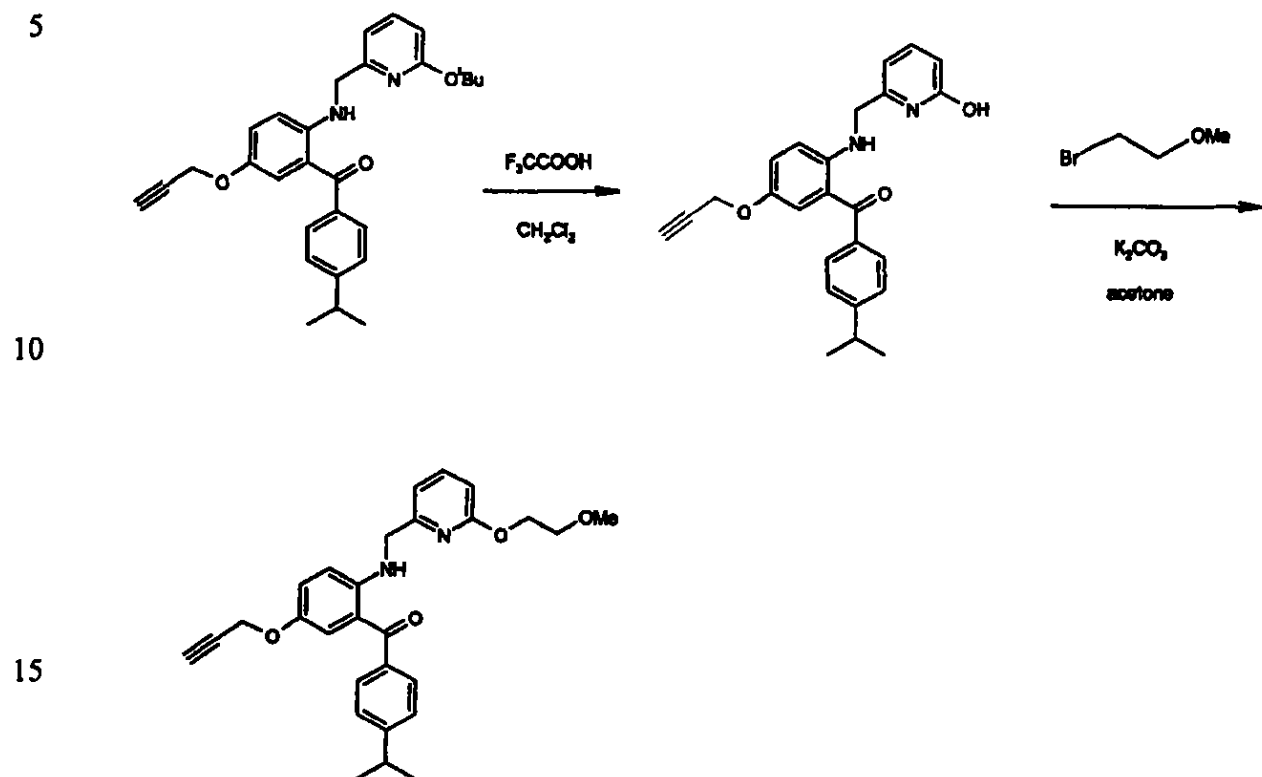
Una solución de 320 miligramos (0.764 milimoles)
 15 del material de partida (paso B) en 4 mililitros de ácido acético, se cicla con 74 miligramos (1.15 milimoles) de cianato de sodio. Resulta una suspensión espesa después de 3 horas. La distribución entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato, la concentración de la capa orgánica,
 20 y la cromatografía por evaporación (hexano/acetato de etilo) del producto crudo, producen la quinazolinona del título en la forma de un sólido amarillo p f 210°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.44 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.51 (amplia, 2H), 4.65 (d, 2m, 3.01 (hept,
 25

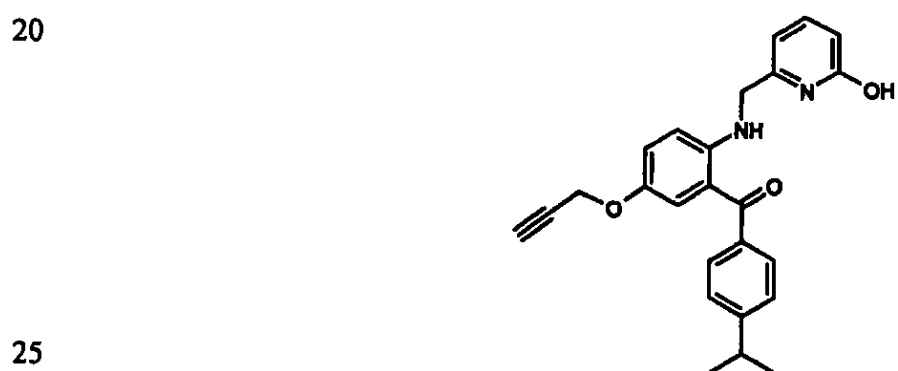
1H), 2.55 (t, 1H), 1.31 (d, 6H)

MS 444 (M+ 1)⁺

Ejemplo 132: (4-isopropil-fenil)-(2-{[6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-il-metil]-amino}-5-propargiloxi-fenil)-metanona.



A Síntesis de {2-[(6-hidroxipiridin-3-il-metil)-amino]-5-propargiloxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona

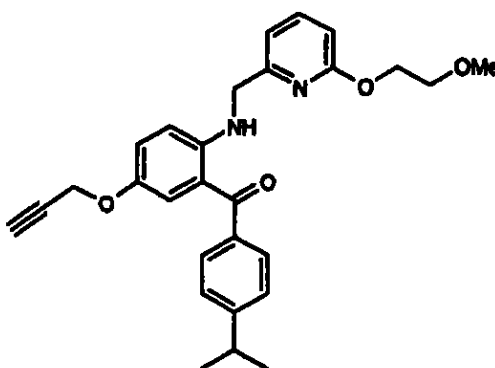


Una solución de 120 miligramos (0.263 milimoles) de {2-[(6-terbutoxi-piridin-2-il-metil)-amino]-5-propargiloxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona (ver anteriormente) en 3 mililitros de diclorometano, se trata con 30 microlitros de ácido trifluoroacético, y se agita durante la noche. El procesamiento con acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato, y la cromatografía por evaporación del producto crudo, dan como resultado un sólido amarillo p f 189-193°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.65 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.55 (d, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.49 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS 401 (M+1)⁺

B Síntesis de (4-isopropil-fenil)-(2-{[6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-il-metil]-amino}-5-propargiloxi-fenil)-metanona



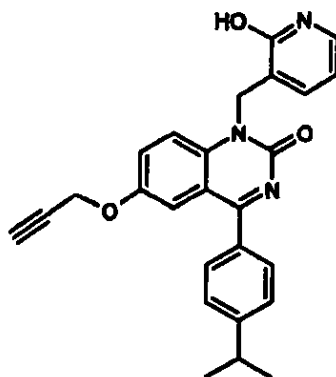
Una suspensión de 50 miligramos (0.125 milimoles) del piridil-alcohol obtenido en el paso A, 13 microlitros (0.137 milimoles) de 2-bromo-etil-metil-éter, y 26 miligramos

(0 187 milimoles) de carbonato de potasio, en 6 mililitros de acetona, se agita durante la noche a 70°C El producto crudo obtenido después de la extracción con acetato de etilo/agua se purifica mediante cromatografía por evaporación (hexano/acetato de etilo), para dar un aceite amarillo

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8 83 (t, NH), 7 62 (d, 2H), 7 52 (dd, 1H), 7 30 (d, 2H), 7 21 (d, 1H), 7 10 (dd, 1H), 6 90 (d, 1H), 6 69 (dd, 2H), 4 60 (dd, 2H), 4 53 (d, 2H), 4 48 (d, 2H), 3 78 (dd, 2H), 3 44 (s, 3H), 2 99 (hept, 1H), 2 48 (t, 1H), 1 31 (d, 6H)

MS 459 (M+1)⁺

Ejemplo 133: 1-(2-hidroxi-piridin-3-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.



Una solución de 290 miligramos (0 635 milimoles) de {2-[(2-terbutoxi-piridin-3-il-metil)-amino]-5-propargiloxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona en 7 mililitros de ácido acético, se hace reaccionar con 50 miligramos (0 762 milimoles) de cianato de sodio Después de agitar durante la

noche, la mezcla se distribuye entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato. La capa orgánica se concentra para dar el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo.

5 p f 121-123°C

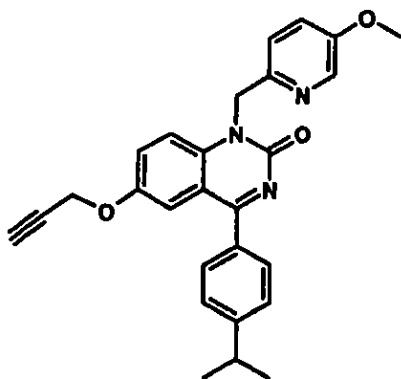
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.74 (d, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 3H), 7.32 - 7.43 (m, 4H), 6.26 (t, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.66 (t, 1H), 1.33 (d, 6H)

MS 426 (M+1)⁺

10 Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía con el ejemplo descrito anteriormente.

Ejemplo 134: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(5-metoxi-piridin-2-il-metil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

15



20

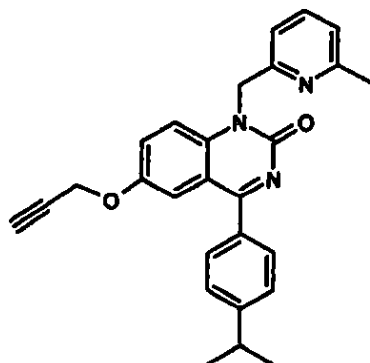
p f 136-137°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.25 (dd, 1H), 7.68 - 7.74 (m, 3H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.34 - 7.41 (m, 3H), 7.14 (dd, 1H), 5.60 (amplia, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.02 (hept, 1H), 2.65

25 (t, 1H), 1.33 (d, 6H)

MS 440 (M+1)⁺

Ejemplo 135: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(6-metil-piridin-2-il-metil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

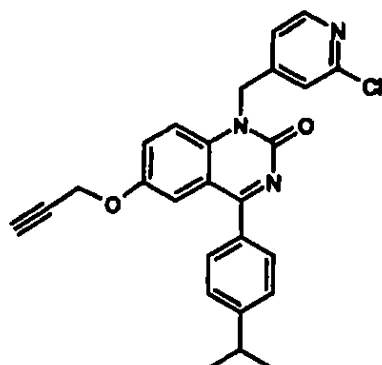


p f. 165-166°C

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.75 (d, 2H), 7.45 - 7.55 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.62 (amplia, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.55 (t, 1H), 1.33 (d, 6H)

MS 424 (M+1)⁺

Ejemplo 136: 1-(2-cloro-piridin-4-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

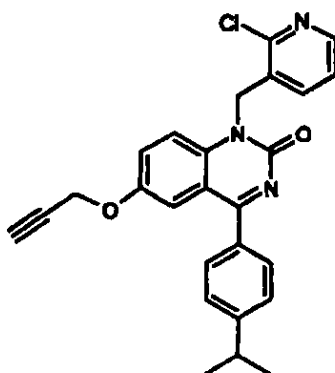


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.35 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (d,

1H), 7.06 (d, 1H), 5.62 (s amplia, 2H), 4.67 (d, 2H), 3.04 (hept, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.34 (d, 6H)

MS· 444 (M+1)⁺

Ejemplo 137: 1-(2-cloro-piridin-3-il-metil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.



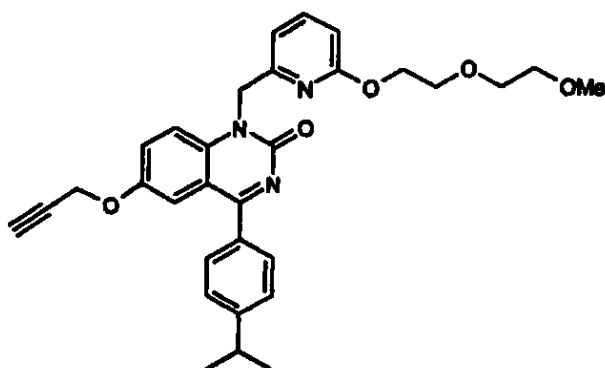
10

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.84 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.67 (d, 2H), 3.91 (amplia, 2H), 3.04 (hept, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.33 (d, 6H)

15

MS 444 (M+1)⁺

Ejemplo 138: 4-(4-isopropil-fenil)-1-{6-[2-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-il-metil]-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.



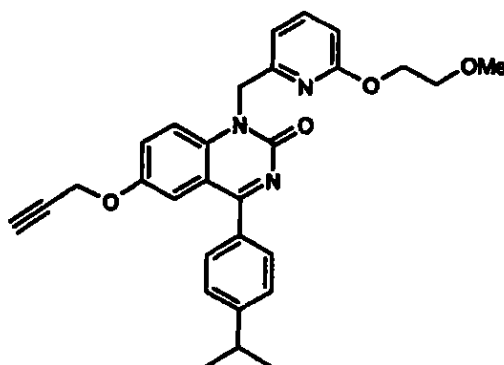
20

25

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). 7 74 (d, 2H), 7 47 - 7 65 (m, 3H), 7 38 (d, 2H), 7 35 (dd, 1H), 6 93 (d, 1H), 6 66 (d, 1H), 5 52 (amplia, 2H), 4 66 (d, 2H), 4 41 (dd, 2H), 3 78 (dd, 2H), 3 79 (dd, 2H), 3 65 - 3 71 (m, 2H), 3 54 - 3 60 (m, 2H), 3 39 (s, 3H), 3 02 (hept, 1H), 2 57 (t, 1H), 1 33 (d, 6H).

MS 528 (M+1)⁺

Ejemplo 139: 4-(4-isopropil-fenil)-1-[6-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-piridin-2-il-metil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.



15

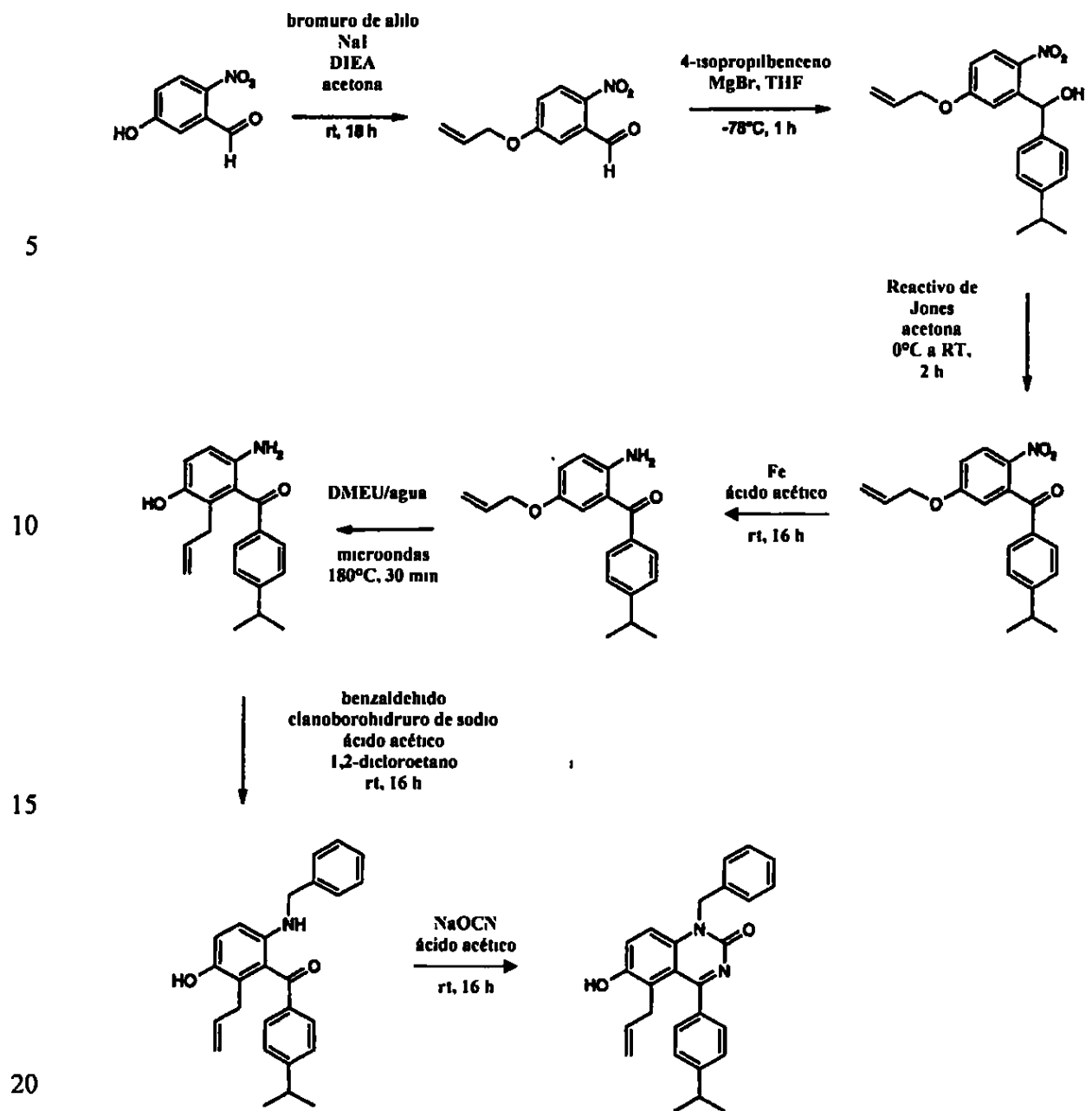
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7 74 (d, 2H), 7 47 - 7 63 (m, 3H), 7 39 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 6 92 (d, 1H), 6 69 (d, 1H), 5 53 (amplia, 2H), 4 66 (d, 2H), 4 38 - 4 43 (m, 2H), 3 66 - 3 71 (m, 2H), 3 42 (s, 3H), 3 02 (hept, 1H), 2 56 (t, 1H), 1 33 (d, 6H)

20

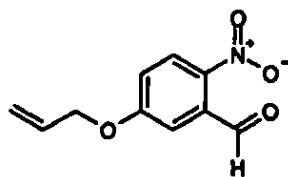
MS 484 (M+1)⁺

Ejemplo 140: 5-aliil-1-bencil-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-1H-quinazolin-2-ona.

25



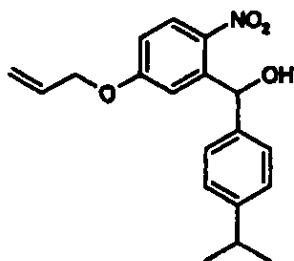
A Síntesis de 5-allyloxy-2-nitro-benzaldehído



A una solución de 25 gramos (150 milimoles) de 5-hidroxi-2-nitro-benzaldehído y 44.8 gramos (299 milimoles) de yoduro de sodio en 400 mililitros de acetona, se le agregan 51.2 mililitros (299 milimoles) de N-etil-di-isopropil-amina y 25.3 mililitros (299 milimoles) de bromuro de alilo. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra, y el solvente se evapora. La extracción del residuo con ácido clorhídrico acuoso 1 M/ diclorometano, seguida por cromatografía (hexano/acetato de etilo) produce el 5-aliloxi-2-nitro-benzaldehído.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 10.45 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.03 (ddt, 1H), 5.45 (dq, 1H), 5.37 (dq, 1H), 4.69 (dt, 2H).

B Síntesis de (5-aliloxi-2-nitro-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanol



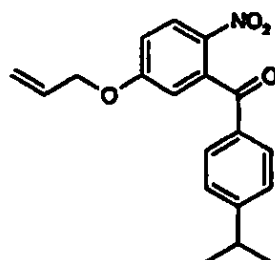
Una solución de bromuro de 4-isopropil-fenil-magnesio preparada a partir de 2.35 gramos (9.65 milimoles) de magnesio y 18.15 gramos (96.5 milimoles) de 1-bromo-4-isopropil-benceno en 80 mililitros de tetrahidrofurano, se agrega lentamente, a -78°C , a una solución de 20 gramos

(96.5 milimoles) de 5-allyloxy-2-nitro-benzaldehído en 200 mililitros de tetrahidrofurano. Después de permitir que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente, se agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La extracción con acetato de etilo, seguida por purificación cromatográfica sobre sílice (hexano/acetato de etilo), producen el (5-allyloxy-2-nitro-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanol.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.05 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.01 (ddt, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.62 (d, 2H), 2.88 (hept, 1H), 1.22 (d, 6H).

MS 310 ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$

C Síntesis de (5-allyloxy-2-nitro-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona

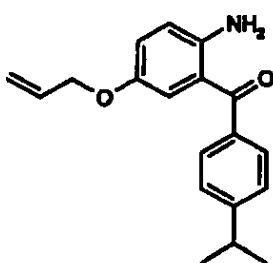


Una solución de 16.38 gramos (50 milimoles) de (5-allyloxy-2-nitro-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanol en 60 mililitros de acetona, se trata a 0°C con 20 mililitros (53.4 milimoles) de reactivo de Jones. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se agregan isopropanol, una

solución acuosa de bisulfito de sodio, y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La extracción con diclorometano proporciona la (5-aliloxy-2-nitro-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.24 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.03 (ddt, 1H), 5.43 (dq, 1H), 5.36 (dq, 1H), 4.65 (dt, 2H), 2.97 (hept, 1H), 1.27 (d, 6H)

D Síntesis de (5-aliloxy-2-amino-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona



15

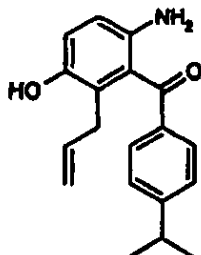
A una solución helada de 16 gramos de (5-aliloxy-2-nitro-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona en 65 mililitros de ácido acético, se le agregan 21.8 gramos de polvo de hierro. El precipitado que se forma se pone en solución mediante la adición de ácido acético adicional. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra y se basifica mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio. La extracción con diclorometano produce la (5-aliloxy-2-amino-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona.

25

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.62 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 5.98 (ddt, 1H), 5.32 (dd, 1H), 5.25 (dd, 1H), 4.39 (d, 2H), 2.99 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H)

MS 296 ($\text{M} + 1$) $^+$

5 E Síntesis de (2-aliil-6-amino-3-hidroxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona



10

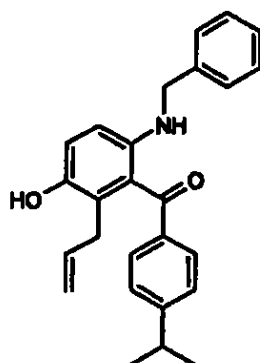
En un tubo sellado, una mezcla de 50 miligramos (0.17 milimoles) de (5-aliiloxi-2-nitro-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona, 1 mililitro de DMEU, y 1 mililitro de agua, se calienta mediante irradiación con microondas a 180°C durante 30 minutos. Se evapora el agua, y la solución resultante se purifica mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de preparación en fase inversa, para dar el producto reconfigurado.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.79 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.80 (ddt, 1H), 5.03 (dq, 1H), 5.01 (dq, 1H), 3.16 (dt, 2H), 2.97 (hept, 1H), 1.28 (d, 6H)

MS 296 ($\text{M} + 1$) $^+$

F Síntesis de (2-aliil-6-bencilamino-3-hidroxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona

25



5

A una solución de 39 miligramos (0.13 milimoles) de (2-allyl-6-amino-3-hidroxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona y 13.34 microlitros (13 milimoles) de benzaldehído en 1.3 mililitros de 1,2-dicloroetano, y 0.3 gramos de tamices moleculares (tamaño de poros de 4 Angstroms), se le agregan, después de 1 hora, 13 miligramos (0.18 milimoles) de cianoborohidruro de sodio y 7.55 microlitros de ácido acético (0.13 milimoles). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se agrega ácido clorhídrico 1 M para destruir el exceso de equivalentes de hidruro. Mediante la adición de NaOH 1 M, la mezcla se basicifica. El producto crudo obtenido mediante extracción con diclorometano se purifica mediante cromatografía de preparación en fase inversa.

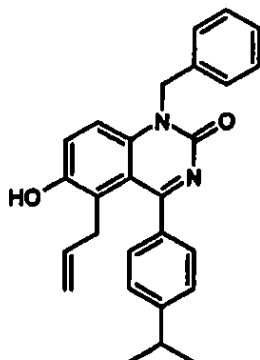
20

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.78 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.28 - 7.16 (m, 5H), 6.82 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.79 (ddt, 1H), 5.02 (dd, 1H), 5.01 (dd, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.17 (d, 2H), 2.99 (hept, 1H), 1.30 (d, 6H).

25

MS 386 ($\text{M}+1$) $^+$

G Síntesis de 5-alil-1-bencil-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-1H-quinazolin-2-ona



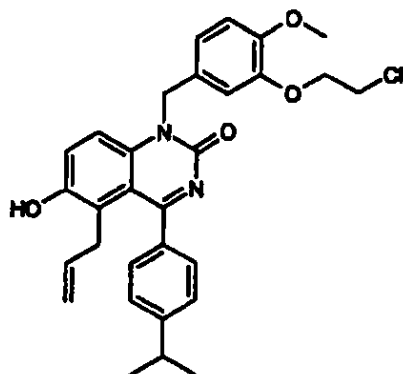
Una solución de 15 miligramos (39 micromoles) de (2-alil-6-bencil-amino-3-hidroxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona y 2.5 miligramos de cianato de sodio en 0.2 mililitros de ácido acético, se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agrega una solución acuosa de hidróxido de sodio, y el producto se extrae con diclorometano.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.48 (d, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 8H), 7.14 (d, 1H), 5.65 (ddt, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.10 (dd, 1H), 4.95 (dd, 1H), 3.20 (d, 2H), 2.97 (hept, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS 411 ($\text{M}+1$)⁺

Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía con el ejemplo descrito anteriormente.

Ejemplo 141: 5-alil-1-[3-(2-cloro-etoxi)-4-metoxi-bencil]-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-1H-quinazolin-2-ona.



5

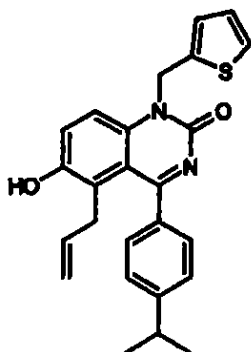
^1H -RMN (300 MHz, d_6 DMSO) 9.66 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.25 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.47 - 5.32 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.03 (d, 2H), 2.94 (hept, 1H), 1.21 (d, 6H)

10

MS 519 ($M+1$)⁺ (patrón de isótopo para un átomo de cloro)

Ejemplo 142: 5-aliil-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-1-tiofen-2-il-metil-1H-quinazolin-2-ona.

15



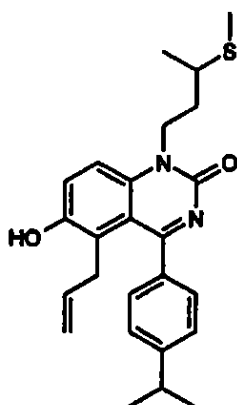
20

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.45 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 3H), 7.20 (dd, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H), 5.69 - 5.60 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.13 (dt, 1H), 5.00 (dt, 1H), 3.17 (d, 2H), 2.95 (hept, 1H), 1.26 (d, 6H)

25

MS 417 ($M+1$)⁺

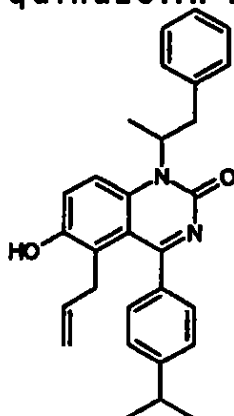
Ejemplo 143: 5-alil-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-metil-sulfanil-butil)-1H-quinazolin-2-ona.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.47 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 6.35 (s, amplia, 1H), 5.63 (ddt, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.20 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.94 (hept, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.11 - 1.87 (m, 2H), 1.88 (d, 3H), 1.25 (d, 6H)

MS: 423 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 144: 5-alil-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-1-(1-metil-2-fenil-etil)-1H-quinazolin-2-ona.

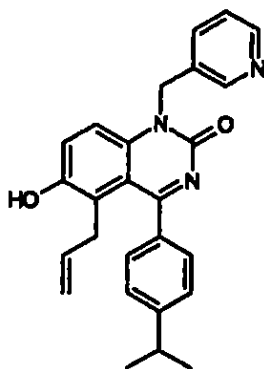


^1H RMN (300 MHz, CDCl_3). 7.47 - 7.43 (m, 3H), 7.32 - 7.11 (m, 8H), 6.88 (amplia, 1H), 5.63 (ddt, 1H), 5.00 (dd, 1H),

4 88 (m, 1H), 4 83 (dd, 1H), 3 52 (dd, 1H), 3 42 (dd, 1H),
3 22 (dd, 1H), 3 18 (dd, 1H), 2 94 (hept, 1H), 1 71 (d, 3H),
1.26 (d, 6H)

MS 439 (M+1)⁺

5 **Ejemplo 145: 5-alil-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-1-piridin-3-il-metil-1H-quinazolin-2-ona.**

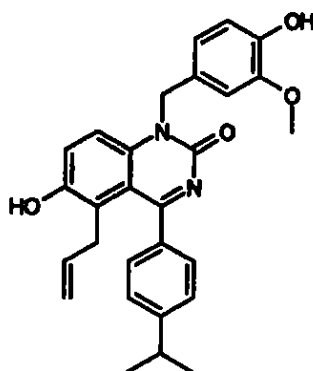


10

¹H-RMN (300 MHz, d₆DMSO) 9 74 (s, 1H), 8 56 (d, 1H), 8 46
(dd, 1H), 7 61 (dt, 1H), 7 39 - 7 31 (m, 7H), 5 51 - 5 41 (m,
15 3H), 4 70 (dd, 1H), 4 35 (dd, 1H), 3 08 (d, 2H), 2 98 (hept,
1H), 1 25 (d, 6H)

MS 412 (M+1)⁺

Ejemplo 146: 5-alil-6-hidroxi-1-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-1H-quinazolin-2-ona.



20

25

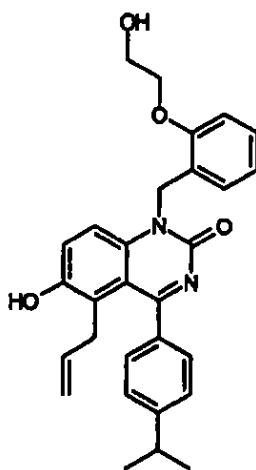
192

^1H RMN (300 MHz, d_6 DMSO) 9.71 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 6H), 6.95 (s, 1H), 6.68 - 6.57 (m, 2H), 5.44 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)

5 MS 457 (M+1)⁺

Ejemplo 147: 5-alil-6-hidroxi-1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-4-(4-isopropil-fenil)-1H-quinazolin-2-ona.

10



15

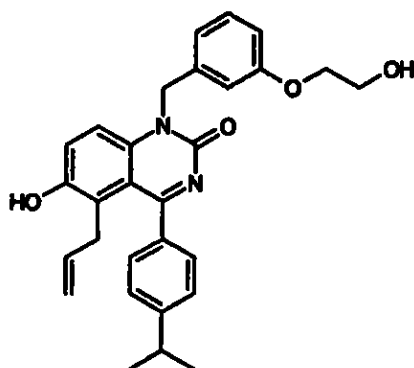
^1H RMN (300 MHz, d_6 DMSO) 9.70 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (td, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.74 (dd, 1H), 5.47 (ddt, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.96 (t, 1H), 4.70 (dd, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.79 (q, 2H), 3.09 (d, 2H), 2.98 (hept, 1H), 1.25 (d, 6H)

20

MS 471 (M+1)⁺

Ejemplo 148: 5-alil-6-hidroxi-1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-4-(4-isopropil-fenil)-1H-quinazolin-2-ona.

25



5

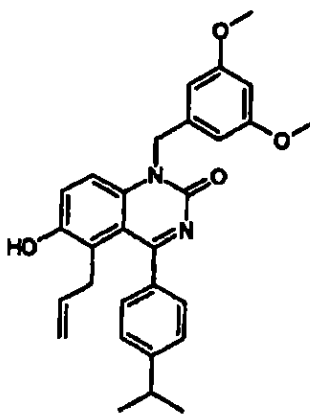
^1H RMN (300 MHz, d_6 DMSO) 9.71 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.82-6.76 (m, 3H), 5.46 (ddt, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.83 (t, 1H), 4.70 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.66 (q, 2H), 3.08 (d, 2H), 2.98 (hept, 1H), 1.25 (d, 6H)

10

MS 471 ($M+1$) $^+$

Ejemplo 149: 5-aliil-1-(3,5-dimetoxi-bencil)-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-1H-quinazolin-2-ona.

15



20

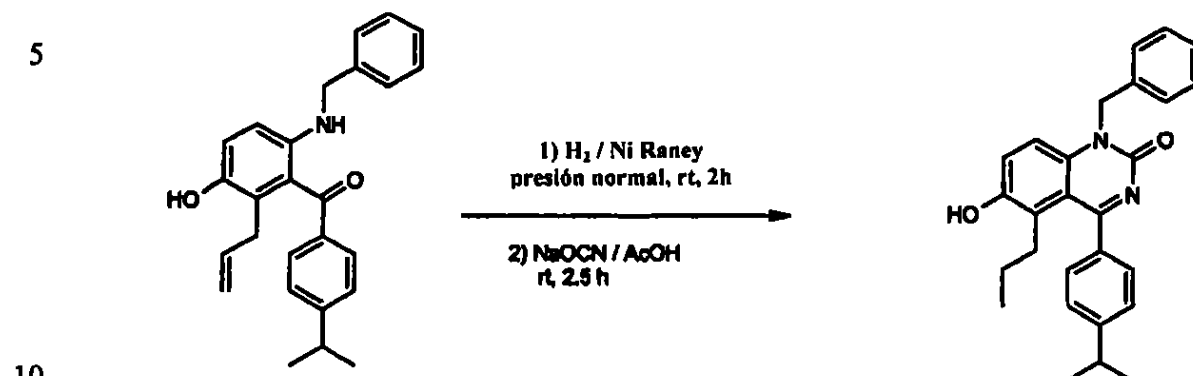
^1H RMN (300 MHz, d_6 DMSO) 9.72 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.36 (m, 3H), 5.47 (ddt, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.70 (dd, 1H), 4.34 (dd, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.08 (d, 2H), 2.98 (hept, 1H), 1.25 (d, 6H)

25

194

MS. 471 (M+1)⁺

Ejemplo 150: 1-bencil-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-5-propil-1H-quinazolin-2-ona.



Una solución de 200 miligramos (519 micromoles) de (2-allyl-6-bencil-amino-3-hidroxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona en 6 mililitros de metanol, se hidrogena en la presencia de un catalizador de níquel de Raney durante 2 horas a presión normal. El catalizador se filtra, y el filtrado se evapora. Una porción de 100 miligramos del residuo se disuelve en 0.6 mililitros de ácido acético, y se trata con 16.7 miligramos (258 micromoles) de cianato de sodio durante 2.5 horas a temperatura ambiente. El producto crudo obtenido después de la extracción con diclorometano/bicarbonato de sodio acuoso, se tritura con etil-éter y diclorometano conteniendo una pequeña cantidad de metanol.

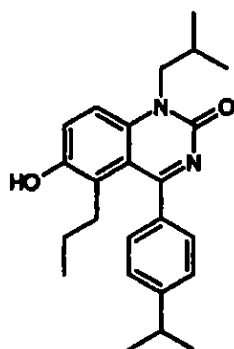
¹H-RMN (300 MHz, d₆DMSO) 9.58 (s, 1H), 7.41 - 7.16 (m, 11H), 5.43 (s, 2H), 2.99 (hept, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.18 (m, 2H), 0.36 (t, 3H).

25

MS 413 (M+1)⁺

El compuesto del siguiente ejemplo se prepara por analogía con el ejemplo descrito anteriormente

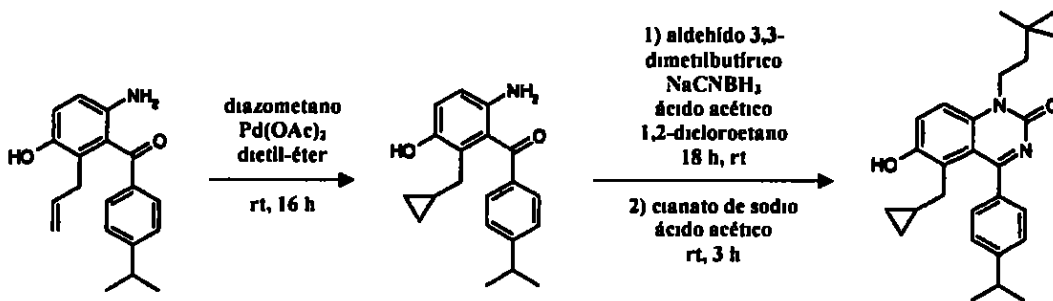
Ejemplo 151: 6-hidroxi-1-isobutil-4-(4-isopropil-fenil)-5-propil-1H-quinazolin-2-ona.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.44 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 5.7 (amplia, 1H), 4.17 (d, 2H), 2.96 (hept, 1H), 2.86 (dd, 2H), 2.26 (hept, 1H), 1.31 - 1.19 (m, 2H), 1.27 (d, 6H), 1.01 (d, 6H), 0.46 (t, 3H)

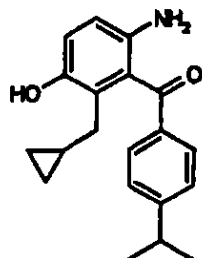
MS 379 (M+1)⁺

Ejemplo 152: 5-ciclo-propil-metil-1-(3,3-dimetil-butil)-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-1H-quinazolin-2-ona.



A Síntesis de (6-amino-2-ciclopropilmetil-3-hidroxi-

fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona



5

Se prepara fresca una solución de diazometano mediante la adición de 515 miligramos (5 milimoles) de N-nitroso-N-metil-urea en pequeñas porciones, a una mezcla agitada de 50 mililitros de dietil-éter y 17.5 mililitros de una solución acuosa de hidróxido de potasio al 40 por ciento a 5°C. Diez minutos después de la última adición, la capa orgánica se separa y se seca sobre hidróxido de potasio sólido. Esta solución de diazometano se agrega a una solución concentrada de 1.00 gramos (3.39 milimoles) de (2-allyl-6-amino-3-hidroxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona en dietil-éter conteniendo 152 miligramos (0.68 milimoles) de Pd(OAc)₂. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra, se evapora a sequedad, y se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación.

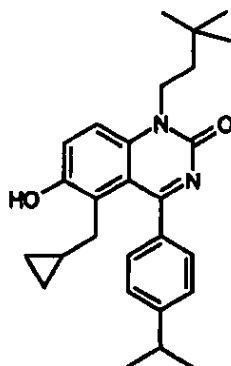
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃). 7.78 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.40 (amplia, 2H), 2.96 (hept, 1H), 2.35 (d, 2H), 1.27 (d, 6H), 0.88 (m, 1H), 0.38 (m, 2H), 0.09 (m, 2H).

25

197

MS 310 (M+1)⁺

B Síntesis de 5-ciclopropilmetil-1-(3,3-dimetil-butil)-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-1H-quinazolin-2-ona.



Una mezcla de 100 miligramos (0.32 milimoles) de (6-amino-2-ciclopropilmetil-3-hidroxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona, 40.5 microlitros (0.32 milimoles) de aldehído 3,3-dimetil-butírico, y 28.5 miligramos (0.45 milimoles) de NaCNBH₃ en 0.5 mililitros de 1,2-dicloroetano conteniendo 18.5 microlitros (0.32 milimoles) de ácido acético, se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Con el fin de destruir el exceso de hidruro, se agrega primero ácido clorhídrico 0.1 M antes de la adición de hidróxido de sodio acuoso 0.1 M, y la mezcla se hace alcalina. El intermediario se extrae con diclorometano y se purifica mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa de preparación.

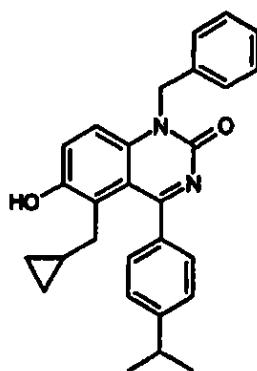
Una porción de 50 miligramos (0.13 milimoles) de este intermediario se disuelve en 0.1 mililitros de ácido acético, y se trata con 8.3 miligramos (0.13 milimoles) de

cianato de sodio. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con diclorometano y una solución acuosa de bicarbonato. El residuo obtenido después de la evaporación de las fases orgánicas se tritura con dietil-éter para obtener el compuesto del título puro.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.44 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 2.96 (hept, 1H), 2.34 (d, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.09 (s, 9H), 0.70 (m, 1H), 0.35 (m, 2H), -0.08 (m, 2H).
MS 419 ($\text{M}+1$)⁺

Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía con el ejemplo descrito anteriormente.

Ejemplo 153: 1-bencil-5-ciclopropil-metil-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-1H-quinazolin-2-ona.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.0 (amplia 1H), 7.47 (d, 2H),

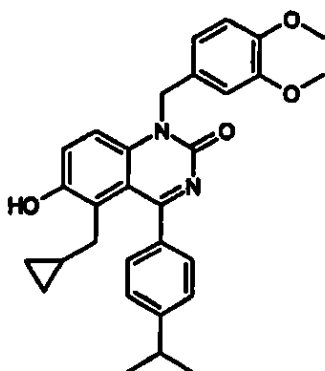
7 29 - 7 22 (m, 8H), 7 01 (d, 1H), 5 49 (s, 2H), 2 96 (hept, 1H), 2 36 (d, 2H), 1 27 (d, 6H), 0 69 (m, 1H), 0 17 (m, 2H), -0 18 (m, 2H)

MS 425 (M+1)⁺

5

Ejemplo 154: 5-ciclopropil-metil-1-(3,4-dimetoxi-bencil)-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-1H-quinazolin-2-ona.

10



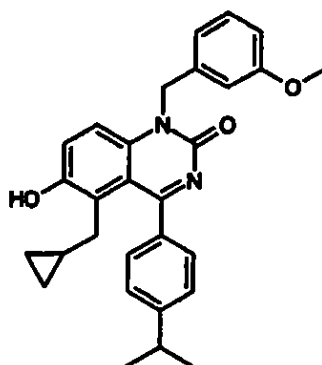
15 ¹H RMN (300 MHz, d₆DMSO) 9 58 (s, 1H), 7 33 (s, 4H), 7 27 (d, 1H), 7 24 (d, 1H), 6 98 (d, 1H), 6 84 (d, 1H), 6 69 (dd, 1H), 5 33 (s, 2H), 3 67 (s, 3H), 3 66 (s, 3H), 2 95 (hept, 1H), 2.20 (d, 2H), 1 22 (d, 6H), 0 60 (m, 1H), 0 05 (m, 2H), -0 36 (m, 2H)

20 MS 485 (M+1)⁺

Ejemplo 155: 5-ciclopropil-metil-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-metoxi-bencil)-1H-quinazolin-2-ona.

25

5

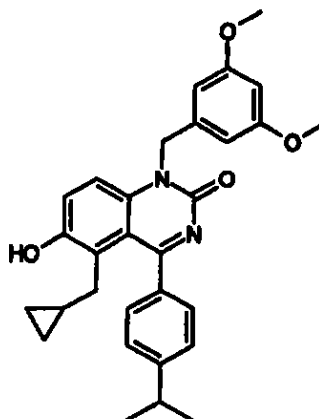


^1H -RMN (300 MHz, d_6 DMSO). 9.60 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.82 - 6.74 (m, 3H), 5.87 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.96 (hept, 1H), 2.21 (d, 2H), 1.22 (d, 6H), 0.61 (m, 1H), 0.05 (m, 2H), -0.35 (m, 2H)

MS 455 ($M+1$) $^+$

15 **Ejemplo 156: 5-ciclopropil-metil-1-(3,5-dimetoxi-bencil)-6-hidroxi-4-(4-isopropil-fenil)-1H-quinazolin-2-ona.**

20

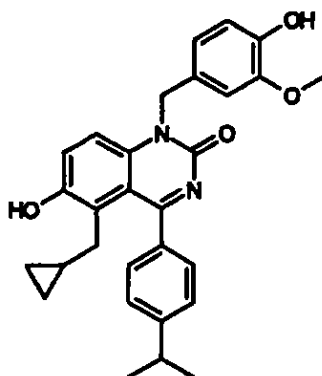


^1H RMN (300 MHz, d_6 DMSO) 9.60 (s, 1H), 7.34 (s, 4H), 7.28 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.35 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 3.65 (s, 6H),

25

MS 485 (M+1)⁺

10



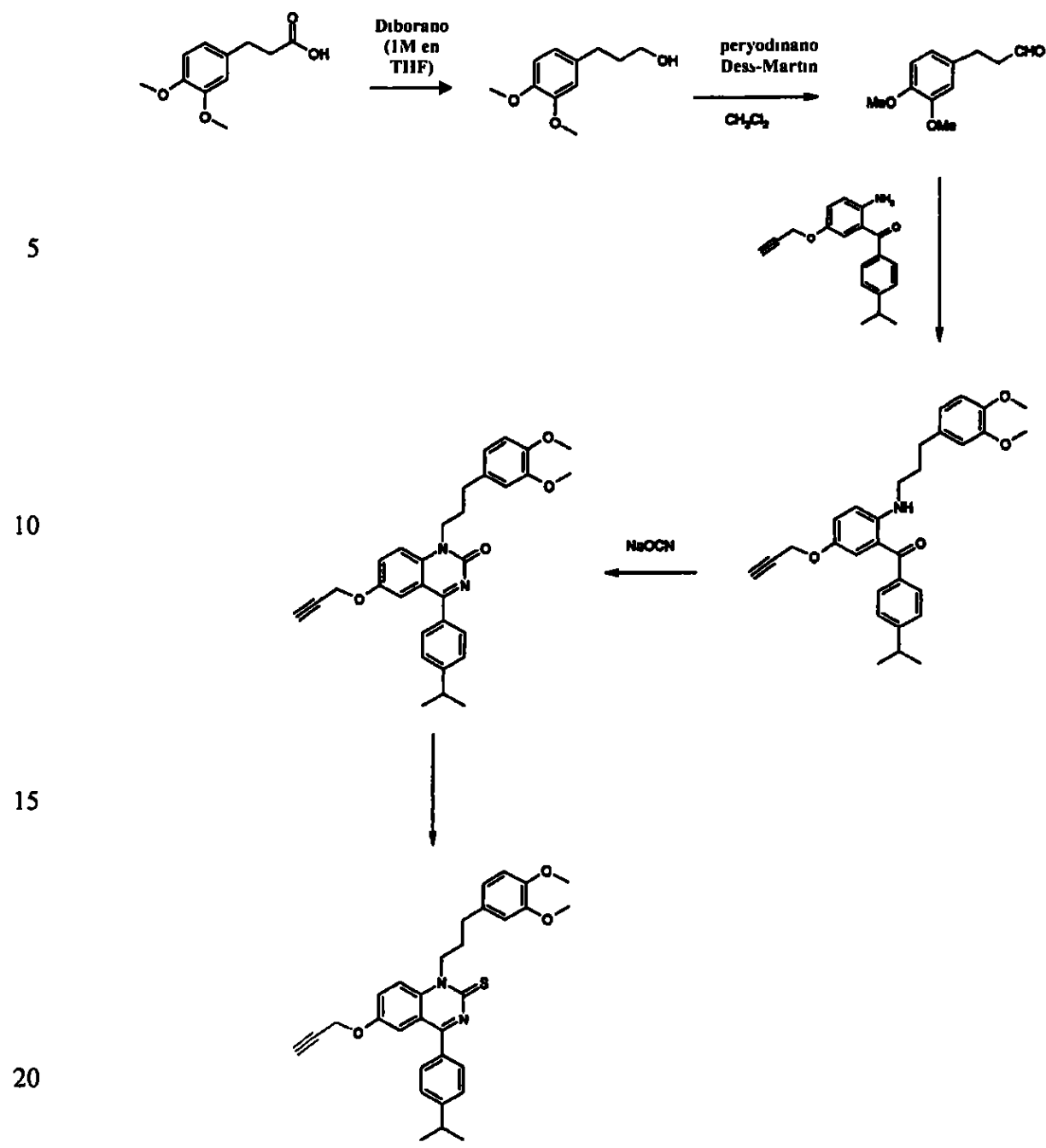
15

20

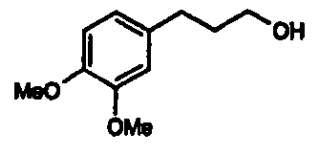
25

25

202



A Síntesis de 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propan-1-ol

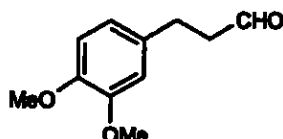


Una solución de 6.0 gramos (28.5 milimoles) de ácido 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propiónico en 120 mililitros de tetrahidrofurano anhidro, se enfría a 0°C, y se trata, dentro de 15 minutos, con 42.75 mililitros de complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1 M). La agitación se continúa durante la noche a temperatura ambiente. La solución transparente resultante se enfría con un baño de agua helada, y se hidroliza mediante la adición de 100 mililitros de una solución saturada de cloruro de amonio. El procesamiento de extracción con dietil-éter proporciona un aceite incoloro, el cual se purifica mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo), para dar un aceite incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 6.76 - 6.80 (m, 1H), 6.70 - 6.74 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (t, 2H), 2.62 - 2.69 (m, 2H), 1.82 - 1.93 (m, 2H).

MS 197 (M+1)⁺

B Síntesis de 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionaldehído



Una solución de 2.0 gramos (10.2 milimoles) del aldehído preparado en el paso A, en 40 mililitros de CH₂Cl₂, se oxida en la oscuridad mediante la adición de 4.32 gramos (10.2 milimoles) de peryodinano Dess-Martin. La reacción se termina después de 30 minutos. La suspensión formada se

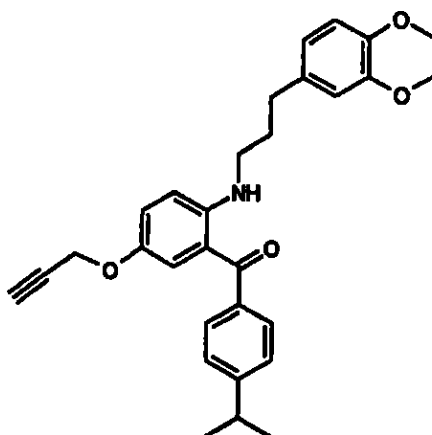
204

recupera en 50 mililitros de CH_2Cl_2 , y se lava dos veces con bicarbonato de sodio y una solución de tiosulfato de sodio al 20 por ciento. La concentración de la capa orgánica proporciona un producto beige crudo, el cual se purifica mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo), para dar un aceite amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 9.80 (t, 1H), 6.70 - 6.81 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.87 - 3.94 (m, 2H), 2.72 - 2.80 (m, 2H).

MS: 193 ($\text{M}+1$)⁺

C Síntesis de {2-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil-amino]-5-propargiloxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona



A una solución de 298 miligramos (1.02 milimoles) de 2-amino-propargiloxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona en 6 mililitros de CH_2Cl_2 , se le agregan 217 miligramos (1.12 milimoles) de 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionaldehído y 450 microlitros (1.52 milimoles) de tetra-isopropoxi-titanio. La

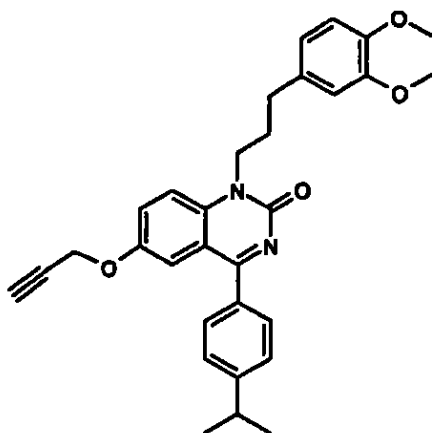
solución roja profunda se agita durante 7 horas a temperatura ambiente. Luego se agregan 323 miligramos (1.52 milimoles) de triacetoxi-borohidruro de sodio y 300 microlitros de EtOH, y se continúa la agitación durante la noche. La mezcla de
5 reacción se extrae con agua y CH₂Cl₂, y se concentra al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo), para dar un aceite amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8.24 (t amplia, NH), 7.67 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.65 - 6.80 (m, 4H),
10 4.51 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.22 (q, 2H), 2.97 (hept, 1H), 2.72 (t, 2H), 2.46 (t, 1H), 2.00 (quint, 2H), 1.28 (d, 6H).

MS 472 (M+1)⁺

D Síntesis de 1-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxy-1H-quinazolin-2-ona
15

20



25

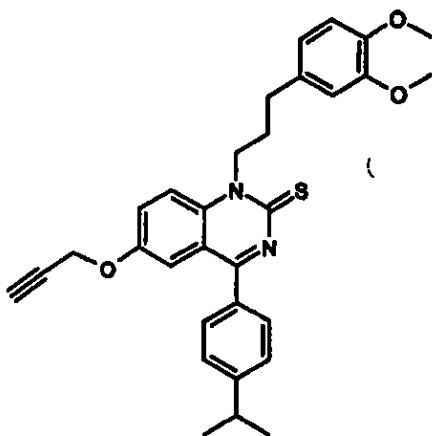
Una solución de 338 miligramos (0.72 milimoles) del producto preparado en el paso C, en 6 mililitros de ÁcOH,

se trata con 70 miligramos (1.1 milimoles) de cianato de sodio. La mezcla se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Después del procesamiento con acetato de etilo/agua, resulta un producto amarillo, el cual se purifica mediante cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH), para proporcionar una espuma amarilla.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.67 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.74 - 6.80 (m, 3H), 4.64 (d, 2H), 4.25 - 4.33 (amplia m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.99 (hept, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.55 (t, 1H), 2.14 (quint, 2H), 1.30 (d, 6H).

MS 497 (M+1)⁺

E Síntesis de 1-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-tiona



Una mezcla de 130 miligramos (0.26 milimoles) de la quinazolinona preparada en el paso D, y 122 miligramos (0.30 milimoles) de reactivo de Lawesson, en 5 mililitros de

207

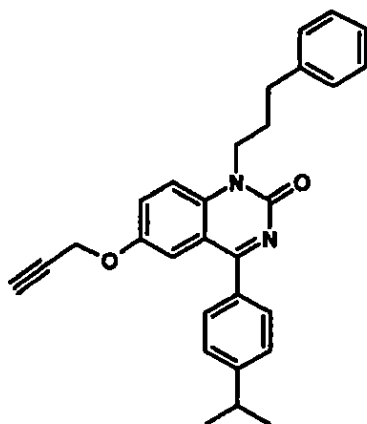
benceno, se agita durante 2 horas a 70°C. La solución se torna ligeramente roja. Se agregan cantidades iguales de reactivo de Lawesson después de un total de 3 y 5 horas, pero la reacción permanece incompleta. Después del procesamiento de extracción con acetato de etilo y agua, seguido por cromatografía del material crudo (hexano/acetato de etilo), se obtiene el intermediario como un aceite amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.71 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.67 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.99 (hept, 1H), 2.83 (t, 2H), 2.57 (t, 1H), 2.28 (amplia, 2H), 1.29 (d, 6H).

MS 513 (M+1)⁺

El compuesto del siguiente ejemplo se prepara por analogía.

Ejemplo 159: 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-fenil-propil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona.

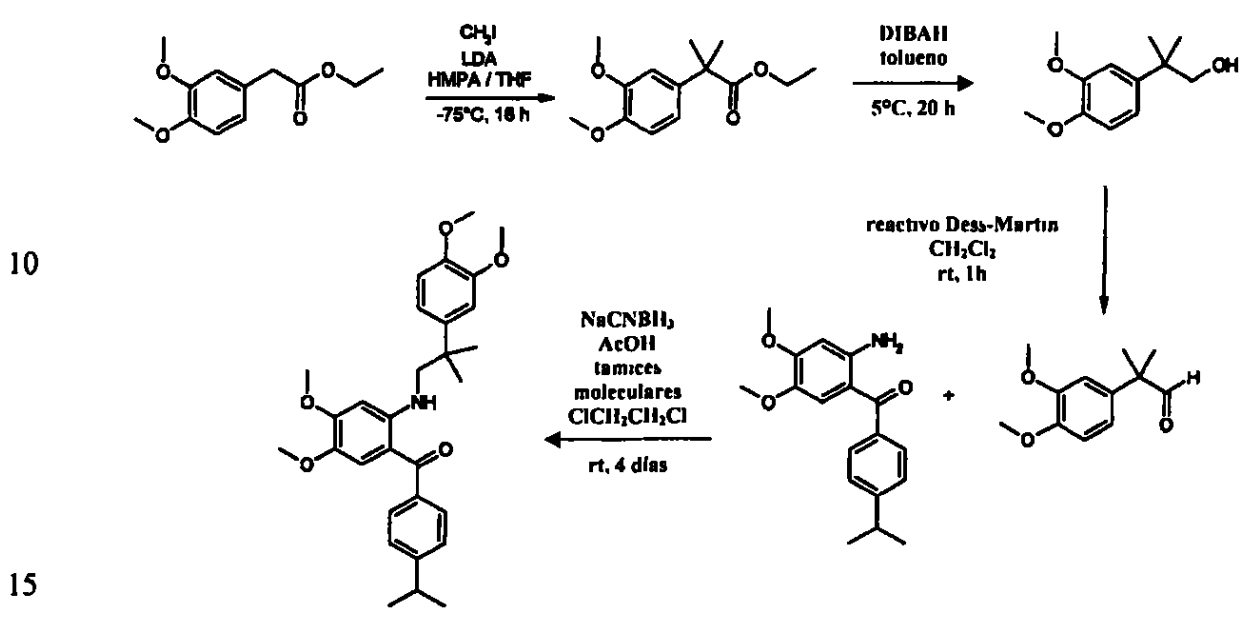


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.69 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 5H), 7.18 - 7.26 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 4.66 (d, 2H),

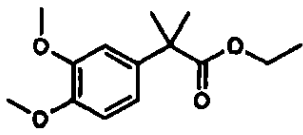
4.26 - 4.34 (m, 2H), 3.00 (hept, 1H), 2.84 (t, 2H), 2.55 (t, 1H), 2.16 (quint, 2H), 1.31 (d, 6H)

MS 437 (M+1)⁺

Ejemplo 160: {2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-propil-amino]-4,5-dimetoxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona.



A Síntesis de etil-éster del ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-propiónico

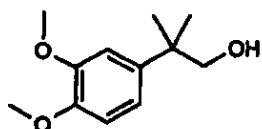


Una solución de 2.00 gramos (8.92 milimoles) de acetato de etil-3,4-dimetoxi-fenilo, 2.85 mililitros (17.84 milimoles) de HMPA, y 3.34 mililitros (53.52 milimoles) de yoduro de metilo, en 50 mililitros de tetrahydrofurano, se trata a -75°C con 51.9 mililitros (35.7 milimoles) de una solución de LDA preparada en tetrahydrofurano. Después de 18 horas de

agitación a -75°C , la mezcla de reacción fría se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrae con acetato de etilo. Después de la evaporación, se obtiene el compuesto dimetilado crudo que todavía contiene algo de HMPA, y se transforma además directamente como se describe más adelante.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.88 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.20 (t, 3H).

B. Síntesis de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-propan-1-ol

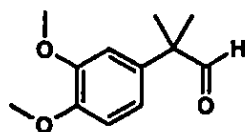


Una solución de 909 miligramos (aproximadamente 2 milimoles) del producto crudo descrito directamente antes, en 5 mililitros de tolueno, se trata dos veces con 2.69 mililitros (3.2 milimoles) de una solución de DIBAL-H 1.2 M en tolueno a 5°C . Después de agitar durante 20 horas, se agrega una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se filtra y se extrae con dietil-éter, para obtener, después de la evaporación del solvente, 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-propan-1-ol.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 6.94 - 6.91 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 1.34 (s, 6H).

C. Síntesis de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-

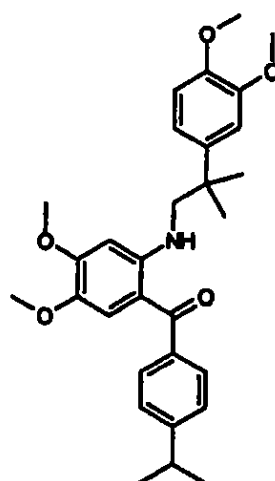
propionaldehído



5 Una solución de 100 miligramos (0 476 milimoles) de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-propan-1-ol en 1 mililitro de diclorometano, se trata con 202 miligramos (0 476 milimoles) de reactivo Dess-Martin a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se agregan soluciones acuosas de bicarbonato de sodio y tiosulfato de sodio, y el producto se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas se evaporan, y el aldehído se obtiene en una pureza suficiente para utilizarse en aminaciones reductivas.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 9 44 (s, 1H), 6 88 (d, 1H), 6 83 (dd, 1H), 6 74 (d, 1H), 3 88 (s, 6H), 1 46 (s, 6H)

D Síntesis de {2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metil-propil-amino]-4,5-dimetoxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona



Después de una hora de agitación de una mezcla de 143 miligramos (0.476 milimoles) de (2-amino-4,5-dimetoxifenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona, 98 miligramos (0.476 milimoles) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-propionaldehído, 1.1 gramos de tamices moleculares con un tamaño de poros de 4 Angstroms, 5 mililitros de 1,2-dicloroetano, y 31 microlitros (0.476 milimoles) de ácido acético, se agregan 41 miligramos (0.666 milimoles) de NaCNBH₃. Por la duración de 4 días, se agregan tres porciones adicionales de 31 microlitros de acético (0.476 milimoles) y 41 miligramos de NaCNBH₃ (0.666 milimoles). El exceso de hidruro se destruye mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla de reacción se basifica por medio de hidróxido de sodio 1 M. Se aísla la {2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-propil-amino]-4,5-dimetoxifenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona mediante filtración seguida por extracción con diclorometano y cromatografía de líquidos de alto rendimiento de preparación en fase inversa.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.50 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.13 - 7.00 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.97 (hept, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.29 (d, 6H).

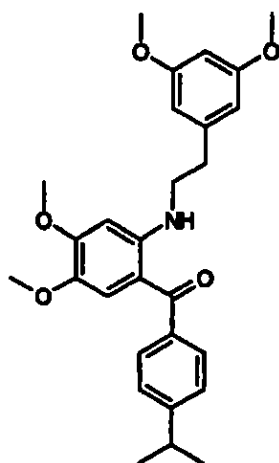
MS 492 (M+1)⁺

Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía con el ejemplo descrito anteriormente.

Ejemplo 161: {2-[2-(3,5-dimetoxifenil)-etil-amino]-4,5-

dimetoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona.

5

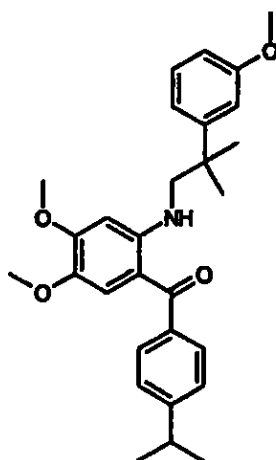


10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.53 (d, H), 7.30 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.46 (d, 2H), 6.35 (t, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 3H), 1.31 (d, 6H)

MS. 464 ($\text{M}+1$)⁺

15 **Ejemplo 162: {4,5-dimetoxi-2-[2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propil-amino]-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona.**

20



25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.51 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.25 (t,

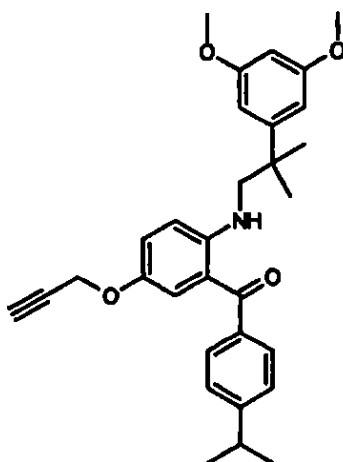
1H), 7.05 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.75 (dd, 1H),
6.30 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.40 (s,
2H), 1.53 (s, 6H), 1.30 (d, 6H)

MS 462 (M+1)⁺

5

Ejemplo 163: {2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-propil-amino]-5-prop-2-iniloxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona.

10



15

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.56 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.16
(d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.30 (s,
1H), 4.54 (d, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.36 (s, 2H), 2.98 (hept, 1H),
2.48 (t, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.30 (d, 6H)

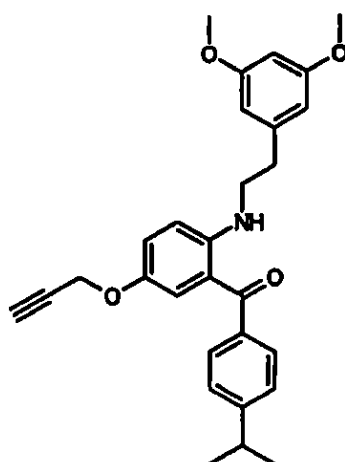
20

MS 486 (M+1)⁺

Ejemplo 164: {2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil-amino]-5-prop-2-iniloxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona.

25

5

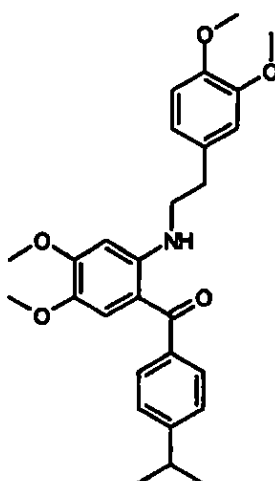


^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.59 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.44 (d, 2H), 6.84 (t, 1H), 4.55 (d, 2H) 3.79 (s, 6H), 3.48 (t, 2H) 3.03 - 2.93 (m, 3H), 2.49 (t, 1H), 1.31 (d, H)

MS. 458 ($\text{M}+1$)⁺

15 **Ejemplo 165: {2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amino]-4,5-dimetoxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona.**

20



25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.56 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.08

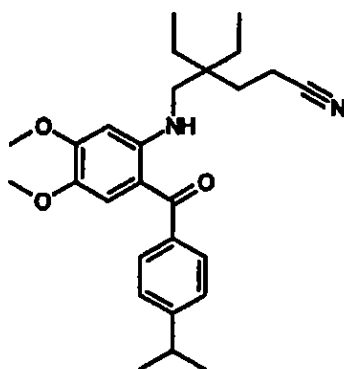
(s, 1H), 6.84 - 6.83 (m, 3H), 6.67 (amplia, 1H), 3.97 (s, 3H),
3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), (3.72 s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.08 (t,
2H), 2.99 (hept, 1H), 1.31 (d, 6H)

MS 464 (M+1)⁺

5

Ejemplo 166: 4-etil-4-{[2-(4-isopropil-benzoil)-4,5-dimetoxi-fenil-amino]-metil}-hexanonitrilo.

10



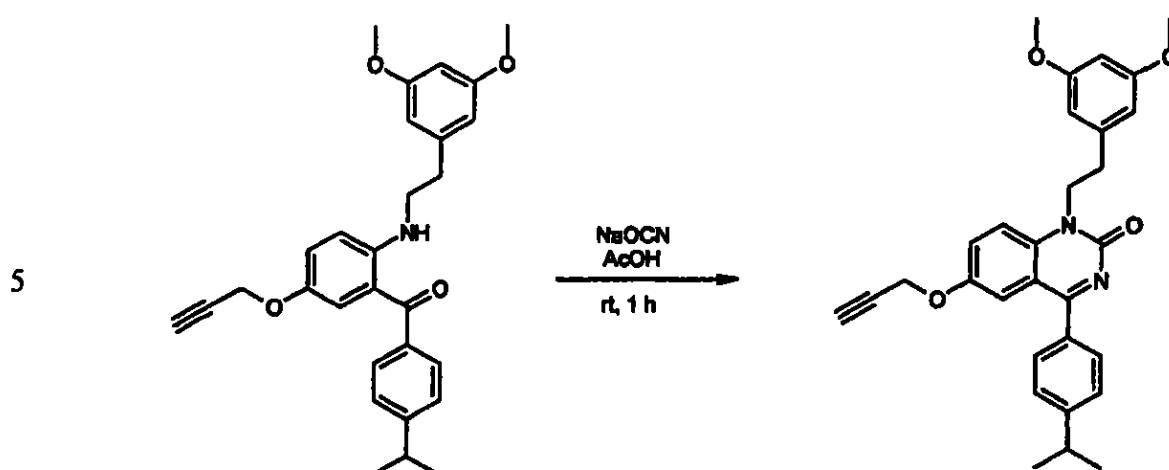
15

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 9.18 (m, amplia, 1H), 7.55 (d,
2H), 7.30 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.98 (s, 3H).
3.69 (s, 3H), 3.01 (d, 2H), 2.97 (hept, 1H), 2.34 - 2.28 (m,
2H), 1.85 - 1.80 (m, 2H), 1.49 (q, 4H), 1.29 (d, 6H), 0.88 (t,
6H)

20

Ejemplo 167: 1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

25



10 Una solución de 15 miligramos (33 micromoles) de
 {2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil-amino]-5-prop-2-iniloxi-fenil}-
 (4-isopropil-fenil)-metanona y 2 1 miligramos (33 micromoles)
 de NaOCN en 300 microlitros de ácido acético, se agita
 durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se
 evapora, y el producto se recrystaliza a partir de CH₂Cl₂/
 15 dietil-éter

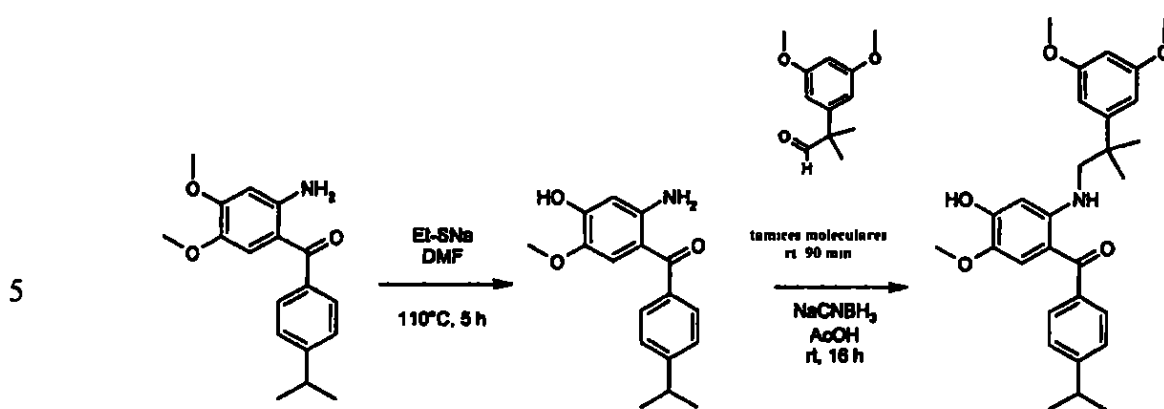
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.70 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.43
 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 6.50 (d, 2H), 6.36 (t,
 1H), 4.68 (d, 2H), 4.48 (dd, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.09 - 2.97 (m,
 3H), 2.57 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

20 MS 483 (M+1)⁺

**Ejemplo 168: {2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-propil-
 amino]-4-hidroxi-5-metoxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-
 metanona.**

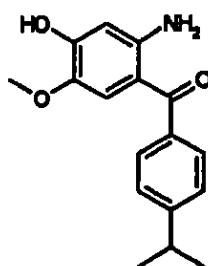
25

212



A Síntesis de (2-amino-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona

10



15

Una mezcla de 1.34 gramos (4.48 milimoles) de (2-amino-4,5-dimetoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona, 1.88 gramos de etantolato de sodio, y 10 mililitros de dimetilformamida, se calienta durante 5 horas a 110°C. Se agregan una solución acuosa saturada de bicarbonato (10 mililitros) y 100 mililitros de agua. El producto se extrae con CH₂Cl₂, y se pasa por cromatografía sobre sílice (hexano/acetato de etilo).

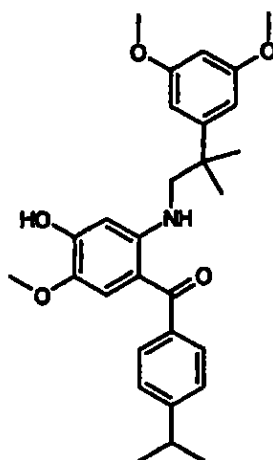
20

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). 7.56 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.30 (d, 6H).

25

MS 286 (M+1)⁺

B **Síntesis de {2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-propil-amino]-4-hidroxi-5-metoxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona**



Una mezcla de 411 miligramos (144 micromoles) de (2-amino-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona, 45 miligramos (216 micromoles) de 2-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-propionaldehído, 180 miligramos de tamices moleculares (tamaño de poros de 4 Angstroms), y 0.50 mililitros de CH_2Cl_2 , se agita durante 90 minutos antes de agregar 8.23 microlitros (144 micromoles) y 22 miligramos de NaCNBH_3 . Después de 16 horas, se destruye el exceso de agente reductor mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se basifica con una solución de hidróxido de sodio 1 M. El producto se extrae con CH_2Cl_2 y se purifica mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de preparación en fase inversa.

^1H RMN (300 MHz, $d_6\text{DMSO}$) 10.07 (s, 1H), 8.71 (t, amplia, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.56 (d, 2H),

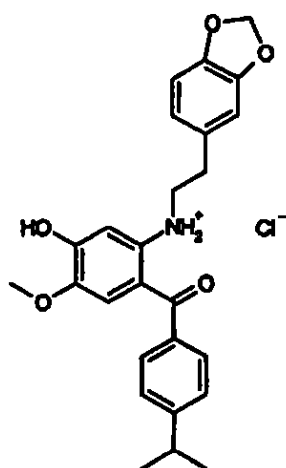
6.33 (t, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (d, 2H), 2.94 (hept, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.23 (d, 6H)

MS 478 (M+1)⁺

5 El compuesto del siguiente ejemplo se prepara por analogía con el ejemplo descrito anteriormente

Ejemplo 169: Cloruro de (2-benzo-[1,3]-dioxol-5-il-etil)-[5-hidroxi-2-(4-isopropil-benzoil)-4-metoxi-fenil]-amonio.

10



15

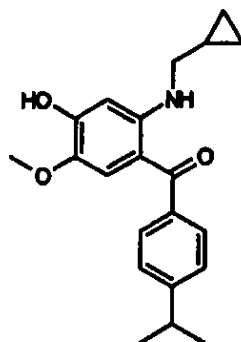
¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) 7.71 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 3.08-2.99 (m, 3H), 1.32 (d, 6H)

20

MS 434 (M+1)⁺

Ejemplo 170: [2-(ciclopropil-metil-amino)-4-hidroxi-5-metoxi-fenil]-(4-isopropil-fenil)-metanona.

25



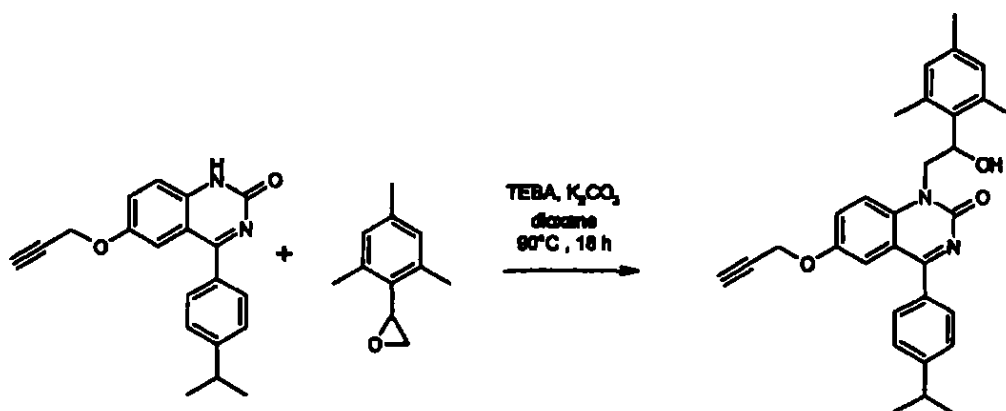
5

10

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 9.17 (amplia 1H), 7.55 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.07 (d, 2H), 2.98 (hept, 1H), 1.30 (d, 6H), 1.19 (m, 1H), 0.60 (m, 2H), 0.31 (m, 2H)

Ejemplo 171: 1-[2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetil-fenil)-etil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-1-ona.

15



20

25

Una mezcla de 0.5 gramos (1.57 milimoles) de 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, 0.254 gramos (1.57 milimoles) de metil-oxirano, 35.7 miligramos (0.157 milimoles) de cloruro de bencil-trietil-amonio, y 21.7 miligramos (0.157 milimoles) de carbonato de potasio, se agita en 1 mililitro de dioxano a 90°C durante 6 días. La

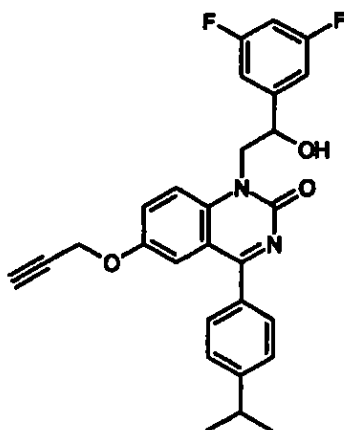
mezcla de reacción se extrae con agua/diclorometano y, después de la evaporación de las fases orgánicas, el residuo se purifica mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de preparación en fase inversa

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.72 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 6.88 (s, 2H), 5.66 (dd, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.37 (dd, 1H), 3.02 (hept, 1H), 2.60 (s, 6H), 2.57 (t, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.33 (d, 6H)

MS 481 (M+1)⁺

El compuesto del siguiente ejemplo se prepara por analogía con el ejemplo descrito anteriormente

Ejemplo 172: 1-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

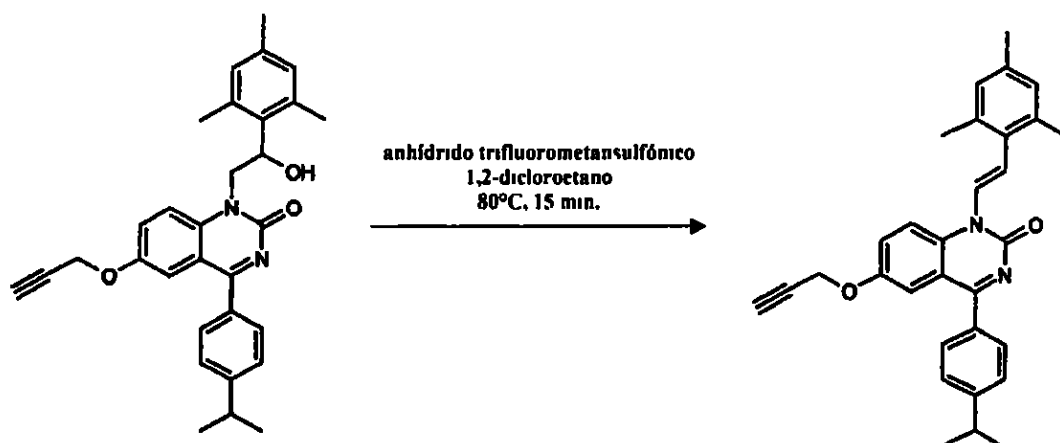


¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.67 (d, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.74 (tt, 1H), 5.81 (dd, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.51 (dd, 2H), 4.38 (dd, 2H), 3.01 (hept, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.32 (d, 6H)

MS 475 (M+1)⁺

222

Ejemplo 173: 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1-[(E)-2-(2,4,6-trimetil-fenil)-vinil]-1H-quinazolin-2-ona.



Una solución de 50 miligramos (0.104 milimoles) de 1-[2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetil-fenil)-etil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona y 34.3 microlitros (0.208 milimoles) de anhídrido trifluorometansulfónico en 0.5 mililitros de 1,2-dicloroetano, se trata a 80°C durante 15 minutos. La extracción con diclorometano/ NaHCO_3 acuoso, seguida por cromatografía de líquidos de alto rendimiento de preparación en fase inversa, proporciona el compuesto del título.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.76 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 4.69 (d, 2H), 3.03 (hept, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (d, 6H).

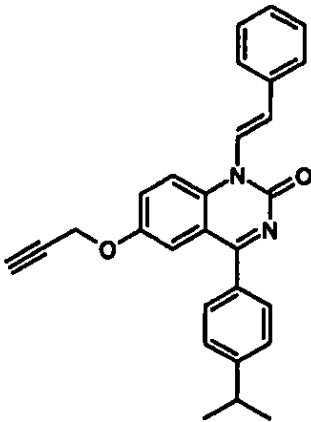
MS 463 ($\text{M}+1$)⁺

25 Los compuestos de los siguientes ejemplos se

preparan por analogía con el ejemplo descrito anteriormente

Ejemplo 174: 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1-((E)-estiril)-1H-quinazolin-2-ona.

5



10

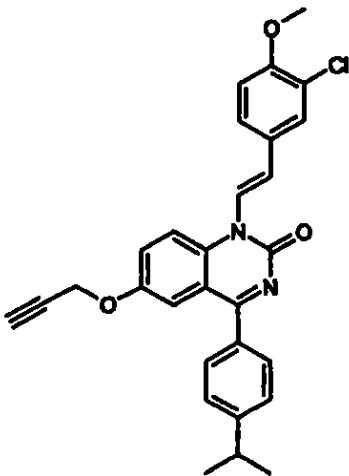
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.78 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 6H), 7.25 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.70 (d, 2H), 3.03 (hept, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.34 (d, 6H)

15

MS 421 (M+1)⁺

Ejemplo 175: 1-[(E)-2-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-vinil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

20



25

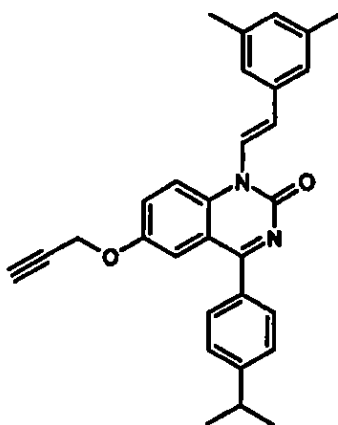
20
224

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.77 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 4H), 7.13 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.70 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.03 (hept, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.33 (d, 6H)

5 MS 487 (30), 485 (100) ($\text{M}+1$)⁺ (patrón de isótopo de cloro)

Ejemplo 176: 1-[(E)-2-(3,5-dimetil-fenil)-vinil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona.

10



15

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) 7.78 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.69 (d, 2H), 3.03 (hept, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.33 (d, 6H)

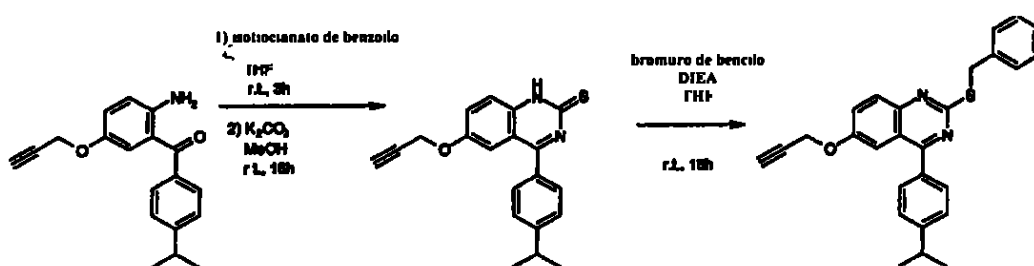
20

MS 449 ($\text{M}+1$)⁺

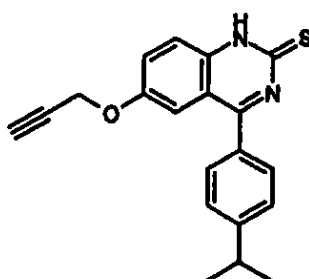
Ejemplo 177: 2-bencil-sulfanil-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-quinazolina.

25

223



A Síntesis de 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-tiona



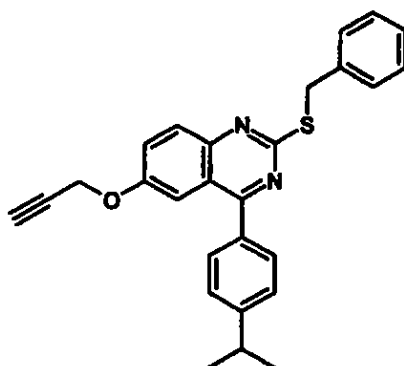
Una solución de 0.5 gramos (1.71 milimoles) de (2-amino-5-prop-2-iniloxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona y 0.23 mililitros (1.71 milimoles) de isotiocianato de benzoilo en 5 mililitros de tetrahidrofurano, se agita durante 3 horas a temperatura ambiente antes de agregar 0.235 gramos de carbonato de potasio y 5 mililitros de metanol. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 0.1 M, y se extrae con diclorometano. Después de la evaporación de las fases orgánicas, el residuo se tritura con dietil-éter, para dar el compuesto del título.

^1H RMN (300 MHz, d_6 DMSO) 13.79 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.69 (s, 1H),

2 99 (hept, 1H), 1.24 (d, 6H)

MS 335 (M+1)⁺

B Síntesis de 2-bencil-sulfanil-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-quinazolina



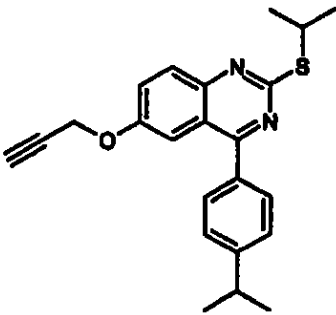
A una solución de 100 miligramos (299 micromoles) de 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-tiona en 2 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan 35 5 microlitros (299 micromoles) de bromuro de bencilo y 76 microlitros (448 micromoles) de DIEA. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con diclorometano y agua. Después de la evaporación de las capas orgánicas, se purifica el producto crudo mediante cromatografía por evaporación utilizando hexanos/acetato de etilo, 20 1, como eluyente.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7 88 (d, 1H), 7 72 (d, 2H), 7 53 - 7 48 (m, 4H), 7 40 (d, 2H), 7 32 - 7 19 (m, 3H), 4 71 (d, 2H), 4 56 (s, 2H), 3.02 (hept, 1H), 2 58 (t, 1H), 1 33 (d, 6H)

Los compuestos de los siguientes ejemplos se preparan por analogía con el ejemplo descrito anteriormente.

Ejemplo 178: 4-(4-isopropil-fenil)-2-isopropil-sulfanil-6-prop-2-iniloxi-quinazolina.

5

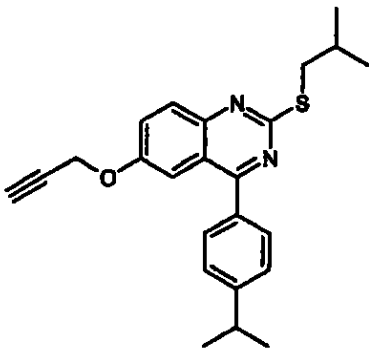


10

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.83 (dm, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.70 (d, 2H), 4.13 (hept, 1H), 3.01 (hept, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.50 (d, 6H), 1.32 (d, 6H)

Ejemplo 179: 2-isobutil-sulfanil-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-quinazolina.

15



20

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃). 7.84 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 4.72 (d, 2H), 3.22 (d, 2H), 3.03 (hept, 1H), 2.58 (t, H), 2.08 (nonet, 1H), 1.34 (d, 6H), 1.10 (d, 6H)

25

Los Agentes de la Invención, como se definen anteriormente, por ejemplo de la fórmula I ó II, en particular como se ejemplifican, en forma libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, exhiben una 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:

Con el fin de determinar la actividad antagonista en el receptor de detección de calcio de paratiroides humano (PcaR), se prueban los compuestos en ensayos funcionales midiendo la inhibición de la formación de fosfato de inositol inducida por calcio en fibroblastos CCL39 establemente transfectados con PcaR humano

Se siembran células en placas de 24 pozos y se cultivan hasta la confluencia. Luego se marcan los cultivos con [³H]inositol (74 Mbq/mililitro) en un medio exento de suero durante 24 horas. Después del marcado, las células se lavan una vez con una solución de sal regulada por Hepes modificado (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 incuban con mHBS a 37°C en la presencia de LiCl 20 mM para bloquear la actividad de la monofosfatasa de inositol. Se agregan los compuestos de prueba 3 minutos antes de estimular el PcaR con calcio 5.5 mM, y se continúan las

incubaciones durante 20 minutos adicionales. Después, las células se extraen con ácido fórmico 10 mM, y se determinan los fosfatos de inositol formados, utilizando cromatografía de intercambio de aniones y conteo con cintilación de líquidos.

5 **Ensayo para determinar el calcio libre intracelular.**

Un método alternativo para determinar el antagonismo en el PcaR consiste en medir la inhibición de las transitorias de calcio intracelular estimuladas por el calcio extracelular. Se siembran fibroblastos CCL39
10 establemente transfectados con PcaR humano, en 40,000 células/pozo, en placas Viewplate de 96 pozos, y se incuban durante 24 horas. Luego se remueve el medio y es reemplazado con medio fresco conteniendo Fluo-3 AM 2 μ M (Molecular Probes, Leiden, Países Bajos). En experimentos
15 de rutina, se incuban las células a 37°C, con CO₂ al 5 por ciento durante 1 hora. Después, las placas se lavan dos veces con mHBS, y los pozos se rellenan con 100 microlitros de mHBS conteniendo a los compuestos de prueba. La incubación se continúa a temperatura ambiente durante 15
20 minutos. Con el fin de registrar los cambios del calcio libre intracelular, las placas se transfieren a un lector de placas de toma de imágenes de fluorescencia (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, E U A). Se registra una línea base consistente en 5 mediciones de 0.4 segundos cada una
25 (excitación de láser de 488 nanómetros). Luego se estimulan

22A
22B

las células con calcio (2.5 mM final), y se registran los cambios de fluorescencia durante un período de 3 minutos

Cuando se miden en los ensayos anteriores, los Agentes de la Invención normalmente tienen IC_{50} s en el
5 intervalo de aproximadamente 50 μ M bajando hasta aproximadamente 10 nM o menos

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
10 anabólico pronunciado sobre la formación ósea. Por consiguiente, los compuestos que promueven la liberación de hormona paratiroides, tales como los Agentes de la Invención, se pueden utilizar para prevenir o tratar condiciones de los huesos que estén asociadas con un mayor agotamiento o
15 resorción de calcio, o en donde sea deseable el estímulo de la formación ósea y la fijación de calcio en el hueso

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la invención incluye un método para prevenir o tratar condiciones de los huesos que estén asociadas con un mayor
20 agotamiento o resorción de calcio, o en donde sea deseable el estímulo de la formación ósea y la fijación de calcio en el hueso, en el que se administra una cantidad efectiva de un Agente de la Invención a un paciente que necesite dicho tratamiento

25 En un aspecto todavía adicional, la invención

incluye una composición farmacéutica para prevenir o tratar condiciones de los huesos que estén asociadas con un mayor agotamiento o resorción de calcio, o en donde sea deseable el estímulo de la formación ósea y la fijación de calcio en el hueso, la cual comprende un Agente de la Invención mezclado con un excipiente, diluyente, o vehículo farmacéuticamente aceptable

De conformidad con lo anterior, los Agentes de la Invención se indican para prevenir o tratar todas las condiciones de los huesos que estén asociadas con un mayor agotamiento o resorción de calcio o en donde sea deseable el estímulo de la formación ósea y la fijación de calcio en el hueso, por ejemplo osteoporosis de diversa génesis (por ejemplo, juvenil, menopáusica, post-menopáusica, post-traumática, causada por el 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 podrían prevenirse o tratarse 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 sufrimiento 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 neuroléptico maligno, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, desórdenes de movilidad del intestino tales como diarrea y colon espástico, y desórdenes dermatológicos, por ejemplo en sanado del tejido, por ejemplo en quemaduras, ulceraciones, y heridas

Los Agentes de la Invención se indican en particular para prevenir o tratar osteoporosis de diversa 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 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 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 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 por cualquier vía convencional, por ejemplo parenteralmente, por ejemplo en la 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 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 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 farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en la preparación de una composición farmacéutica, por ejemplo

para utilizarse como en b) anterior

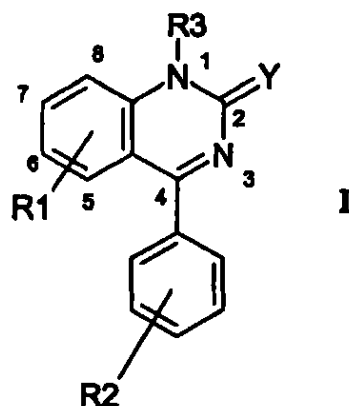
De acuerdo con una modalidad adicional de la invención, los Agentes de la Invención se pueden emplear como adjuntos o adyuvantes para otra terapia, por ejemplo una terapia que utilice un inhibidor de la resorción ósea, por ejemplo como en la terapia de osteoporosis, en particular una terapia que emplee calcio, una calcitonina, o un análogo o derivado de la misma, por ejemplo calcitonina de salmón, de anguila, o humana, una hormona esteroidal, por ejemplo un estrógeno, un agonista de estrógeno parcial o una combinación de estrógeno-gestágeno, un SERM (Modulador de Receptor de Estrógeno Selectivo), por ejemplo raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, FC1271, Tibolone (Livial®), vitamina D o un análogo de la misma, u hormona paratiroides, un fragmento de hormona paratiroides, o un derivado de hormona paratiroides, 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 en conjunto con, por ejemplo, como un adyuvante para, una terapia de inhibición de la resorción ósea, las dosificaciones del 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 que se vaya a tratar, si es una terapia curativa o preventiva, del régimen, etc

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula I

5



10

en donde Y es O ó S,

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

20

R2 representa de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, (alquilo inferior, alquenilo inferior, cicloalquilo, o alcoxilo inferior) opcionalmente sustituidos,

R3 es

A) alquilo inferior opcionalmente sustituido por 1
25 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de cicloalquilo,

alquileo inferior, alquilo inferior, Br, F, CF₃, CN, COOH, carboxilato de alquilo inferior, OH, alcoxilo inferior, u -O_x-(CH₂)_y-SO₂-alquilo inferior, en donde x es 0 ó 1, y es 0, 1, ó 2, y z es 0, 1, ó 2, ó

5 B) bencilo, el cual está

a mono- o di- (de preferencia mono-) sustituido por -O_x-(CH₂)_y-SO₂-alquilo inferior u -O_x-(CR, R')_y-COO-R, en donde x, y, y z son como se definen anteriormente, y R ó R' es H o alquilo inferior,

10 b sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de morfolino-alcóxilo inferior, aril-alcóxilo inferior, opcionalmente aril-amino-alcóxilo inferior sustituido por N-alquilo inferior,

c. sustituido en la posición 2 por alcóxilo inferior, hidroxil-alcóxilo inferior, o alcóxilo inferior-alcóxilo inferior,

d sustituido en el grupo -CH₂- del mismo, o

20 C) (aril-alquilo de 2 a 8 átomos de carbono, aril-alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, hetero-aril-metilo, o 4-hetero-aril-bencilo) opcionalmente sustituidos, o

cuando R1 es 2 sustituyentes, uno de los cuales es OH, de preferencia en la posición 6, y el otro de los cuales es (alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, o alqueno inferior) opcionalmente sustituidos, de preferencia en la posición 5, R3 es H o (alquilo inferior, arilo, aril-alquilo

inferior, aril-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquenil-alquilo inferior, heteroaril-alquilo inferior, heteroarilo, o carbonil-alquilo inferior) opcionalmente sustituidos, o

5 cuando R1 es 2-propiniloxilo y R2 es isopropilo, R3 también es bencilo, el cual está sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, halo-alquilo inferior, por ejemplo CF_3 , o

10 cuando R1 es 2-propiniloxilo y R2 es isopropilo, R3 también es bencilo, el cual está sustituido por OH, y un segundo y opcionalmente un tercer sustituyente seleccionado a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, -O-CH(H o alquilo inferior)-COO(H o alquilo inferior); o

15 cuando R1 es 2-propiniloxilo y R2 es ciclopropilo, R3 también es alquilo inferior o bencilo opcionalmente sustituidos (de preferencia R3 también es bencilo que está sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, -O-CH(H o alquilo inferior)-COO(H o alquilo inferior)), o

20

cuando Y es S y R1 es como se define anteriormente pero no es metoxilo, R3 también es bencilo opcionalmente sustituido, o

25 un compuesto seleccionado a partir de 4-(4-isopropil-fenil)-1-(3,4-diamino-bencil)-6-prop-2-iniloxi-1H-

quinazolin-2-ona, 1-(2,6-dicloro-bencil)-4-(4-iso-propil-fenil)-
 6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, 1-bencil-4-(4-iso-propil-
 fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, 1-(3,5-diterbutil-
 4-hidroxi-bencil)-4-(4-iso-propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-
 5 quinazolin-2-ona, ó 1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-4-(4-iso-
 propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona,

o un éster o sal de adición de ácido farmacéutica-
 mente aceptable y disociable del mismo, y

10 en el entendido de que cuando Y es O y R3 es
 alquilo inferior o cicloalquilo, R3 no es iso-propilo o ciclo-
 pentilo, o

en el entendido de que el compuesto de la fórmula I
 no es 4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1-piridin-3-il-metil-1 H -
 quinazolin-2-ona, 4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1-piridin-2-
 15 il-metil-1 H -quinazolin-2-ona, 1-(6-cloro-piridin-3-il-metil)-4-
 (4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1 H -quinazolin-2-ona, 4-(4-iso-
 propil-fenil)-6-metoxi-1-(5-nitro-furan-2-il-metil)-1 H -
 quinazolin-2-ona, ó 1-[2-(1 H -indol-2-il)-etil]-4-(4-iso-propil-
 fenil)-6-metoxi-1 H -quinazolin-2-ona, 4-(4-iso-propil-fenil)-6-
 20 metoxi-1-fenetil-1H-quinazolin-2-ona, 1-(2-hidroxi-2-fenil-
 etil)-4-(4-iso-propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-
 ona, 2-[4-(4-iso-propil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-
 quinazolin-1-il-metil]-fenil-éster del ácido metan-sulfónico, ó
 2-[4-(4-iso-propil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-quinazolin-
 25 1-il]-1-fenil-etil-éster del ácido acético, 5-alil-6-hidroxi-1-

CF₃, o

B) bencilo, el cual está

a mono- o di- (de preferencia mono-) sustituido por -O_x-(CH₂)_y-SO_z-alquilo inferior, en donde x es 0 ó 1, y es 0, 1, ó 2, y z es 0, 1, ó 2,

b sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de morfolino-alcoxilo inferior, aril-alcoxilo inferior, arilamino-alcoxilo opcionalmente sustituido por N-alquilo inferior,

10 c sustituido en la posición 2 por alcoxilo inferior-, hidroxil-alcoxilo inferior-, o alcoxilo inferior-alcoxilo inferior, o

C) (aril-vinilo, aril-etilo, heteroaril-metilo, o 4-heteroaril-bencilo) opcionalmente sustituidos, o

15 cuando R₁ es 2 sustituyentes, uno de los cuales es OH, de preferencia en la posición 6, y el otro de los cuales es (alquilo inferior o alqueno inferior) opcionalmente sustituidos, de preferencia en la posición 5, R₃' es H o (alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, aril-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquenoil-alquilo inferior, heteroaril-alquilo inferior, heteroarilo, o carbonil-alquilo inferior) opcionalmente sustituidos, o

20 cuando R₁ es 2-propinilo y R₂ es isopropilo, R₃' también es bencilo, el cual está sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo inferior,

25

248
249

alcoxilo inferior, halógeno, halo-alquilo inferior, por ejemplo CF_3 , $-\text{O}-\text{CH}(\text{H o alquilo inferior})-\text{COO}(\text{H o alquilo inferior})$, o

cuando R_1 es 2-propinilo y R_2 es isopropilo, R_3' también es bencilo, el cual está sustituido por OH y un
5 segundo y opcionalmente un tercer sustituyente seleccionado a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, $-\text{O}-\text{CH}(\text{H o alquilo inferior})-\text{COO}(\text{H o alquilo inferior})$, o

cuando R_1 es 2-propinilo y R_2 es ciclopropilo, R_3' también es bencilo opcionalmente sustituido (de preferencia
10 R_3 también es bencilo que está sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, $-\text{O}-\text{CH}(\text{H o alquilo inferior})-\text{COO}(\text{H o alquilo inferior})$); o

cuando X es S y R_1 es como se define anteriormente pero no es metoxilo, R_3' también es bencilo opcionalmente sustituido, o
15

un compuesto seleccionado a partir de 4-(4-iso-propil-fenil)-1-(3,4-diamino-bencil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, 1-(2,6-dicloro-bencil)-4-(4-iso-propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, 1-bencil-4-(4-iso-propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-tiona, 1-(3-diterbutil-4-hidroxi-bencil)-4-(4-iso-propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona, ó 1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-4-(4-iso-propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-tiona,
20

o un éster o sal de adición de ácido farmacéutica-
25

mente aceptable y disociable del mismo, y

en el entendido de que, cuando Y es O y R3' es alquilo inferior o cicloalquilo, R3' no es iso-propilo o ciclo-pentilo, o

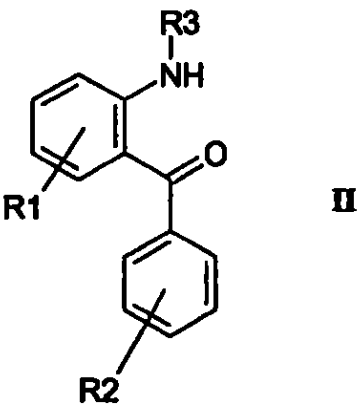
- 5 en el entendido de que el compuesto de la fórmula I' no es 4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1-piridin-3-il-metil-1 H -quinazolin-2-ona, 4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1-piridin-2-il-metil-1 H -quinazolin-2-ona, 1-(6-cloro-piridin-3-il-metil)-4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1 H -quinazolin-2-ona,
- 10 4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1-(5-nitro-furan-2-il-metil)-1 H -quinazolin-2-ona, ó 1-[2-(1 H -indol-2-il)-etil]-4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1 H -quinazolin-2-ona, 4-(4-iso-propil-fenil)-6-metoxi-1-fenetil-1H-quinazolin-2-ona, 1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-4-(4-iso-propil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-
- 15 quinazolin-2-ona, 2-[4-(4-iso-propil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-quinazolin-1-il-metil]-fenil-éster del ácido metan-sulfónico, ó 2-[4-(4-iso-propil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-quinazolin-1-il]-1-fenil-etil-éster del ácido acético, 5-alil-6-hidroxi-1-iso-propil-4-(4-iso-propil-fenil)-1 H -quinazolin-2-
- 20 ona, 1-ciclo-propil-metil-4-(o-tolil)-6-nitro-2(1H)-quinazolinona, 1-etil-4-(o-tolil)-6-cloro-2(1H)-quinazolinona, 1-ciclo-propil-metil-4-(o-tolil)-6-cloro-2(1H)-quinazolinona, 1-ciclo-propil-metil-4-(o-fluoro-fenil)-6-cloro-2(1H)-quinazolinona, 1-ciclo-propil-metil-4-(m-cloro-fenil)-6-cloro-
- 25 2(1H)-quinazolinona, 1-ciclo-propil-metil-4-(o-cloro-fenil)-6-

242
243

nitro-2(1H)-quinazolinona

3 Un compuesto de la fórmula II

5



10

en donde R1, R2, y R3 son como se definen en la reivindicación 1, o

un compuesto seleccionado a partir de {2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-bencil-amino]-5-prop-2-iniloxi-fenil}-(4-iso-propil-fenil)-metanona, o {2-[(2,3-dimetoxi-quinoxalin-6-il-metil)-amino]-5-prop-2-iniloxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona,

15

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

20

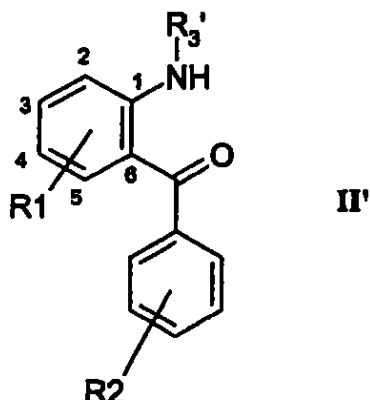
en el entendido de que el compuesto de la fórmula II no es {2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-propil-amino]-4,5-dimetoxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona, (4-isopropil-fenil)-{5-metoxi-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-metanona, (4-isopropil-fenil)-{5-metoxi-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-fenil}-metanona

25

244

4 Un compuesto de la fórmula II'

5



10

en donde R1 y R2 son como se definen en la reivindicación 1, y R3' es como se define en la reivindicación 2, o un compuesto seleccionado a partir de {2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-bencil-amino]-5-prop-2-iniloxi-fenil}-(4-iso-propil-fenil)-metanona, o {2-[(2,3-dimetoxi-quinoxalin-6-il-metil)-amino]-5-prop-2-iniloxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona;

15

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

20

en el entendido de que el compuesto de la fórmula II' no es {2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-propil-amino]-4,5-dimetoxi-fenil}-(4-isopropil-fenil)-metanona, (4-isopropil-fenil)-{5-metoxi-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-fenil}-metanona, (4-isopropil-fenil)-{5-metoxi-2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-fenil}-metanona

25

5 Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, ó 4, para utilizarse como un producto farmacéutico

6 El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, ó 4, para la fabricación de un medicamento,

5 para prevenir o tratar condiciones de los huesos que estén asociadas con un mayor agotamiento o resorción de calcio, o en donde sea deseable el estímulo de la formación ósea y la fijación de calcio en el hueso, o

10 para la prevención y el tratamiento de ataques, embolia, trauma de la cabeza, lesión de la médula espinal, daño de células nerviosas inducido por hipoxia, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson, demencia, tensión muscular, depresión, ansiedad, desorden de pánico, desorden obsesivo-compulsivo, desorden
15 de tensión post-traumática, esquizofrenia, síndrome neuroléptico maligno, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, desórdenes de movilidad del intestino, diarrea, desorden de colon espástico, desórdenes dermatológicos, quemaduras, ulceraciones, heridas, osteoporosis,
20 osteoporosis juvenil, osteoporosis menopáusica, osteoporosis post-menopáusica, osteoporosis post-traumática, fracturas, osteopatía, osteo-malacia, pérdida ósea periodontal, o pérdida ósea debida a artritis u osteoartritis, o para el tratamiento de hipoparatiroidismo

25 7 Un método,

para prevenir o tratar condiciones de los huesos que estén asociadas con un mayor agotamiento o resorción de calcio, o en donde sea deseable el estímulo de la formación ósea y la fijación de calcio en el hueso, o

5 para la prevención y el tratamiento de ataques, embolia, trauma de la cabeza, lesión de la médula espinal, daño de células nerviosas inducido por hipoxia, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad de
10 Parkinson, demencia, tensión muscular, depresión, ansiedad, desorden de pánico, desorden obsesivo-compulsivo, desorden de tensión post-traumática, esquizofrenia, síndrome neuroléptico maligno, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, desórdenes de movilidad del intestino, diarrea,
15 desorden de colon espástico, desórdenes dermatológicos, quemaduras, ulceraciones, heridas, osteoporosis, osteoporosis juvenil, osteoporosis menopáusica, osteoporosis post-menopáusica, osteoporosis post-traumática, fracturas, osteopatía, osteo-malacia, pérdida ósea periodontal, o
20 pérdida ósea debida a artritis u osteoartritis, o para el tratamiento de hipoparatiroidismo,

en donde se administra una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, ó 4 a un paciente que necesite dicho tratamiento

25 8 Una composición farmacéutica,

281
247

para prevenir o tratar condiciones de los huesos que estén asociadas con un mayor agotamiento o resorción de calcio, o en donde sea deseable el estímulo de la formación ósea y la fijación de calcio en el hueso, o

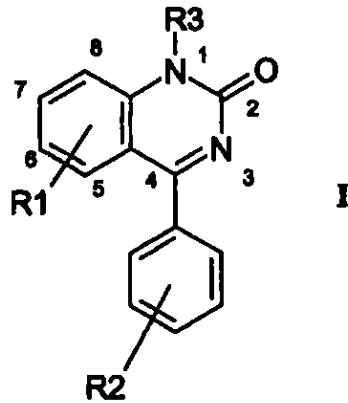
5 para la prevención y el tratamiento de ataques, embolia, trauma de la cabeza, lesión de la médula espinal, daño de células nerviosas inducido por hipoxia, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad de
10 Parkinson, demencia, tensión muscular, depresión, ansiedad, desorden de pánico, desorden obsesivo-compulsivo, desorden de tensión post-traumática, esquizofrenia, síndrome neuroléptico maligno, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, desórdenes de movilidad del intestino, diarrea,
15 desorden de colon espástico, desórdenes dermatológicos, quemaduras, ulceraciones, heridas, osteoporosis, osteoporosis juvenil, osteoporosis menopáusica, osteoporosis post-menopáusica, osteoporosis post-traumática, fracturas, osteopatía, osteo-malacia, pérdida ósea periodontal, o
20 pérdida ósea debida a artritis u osteoartritis, o para el tratamiento de hipoparatiroidismo,

la cual comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, ó 4, mezclado con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable

25 9 Un proceso para la preparación de un

compuesto de acuerdo con la reivindicación I

5

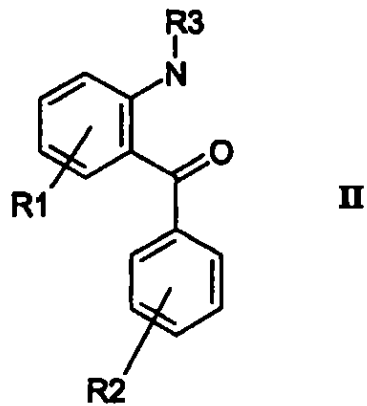


10

en donde los símbolos son como se definen en la reivindicación 1, el cual comprende

a) ciclar un compuesto de la fórmula II

15

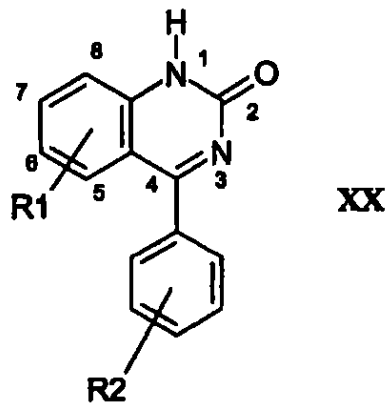


20

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

25

b) para un Agente de la Invención de la fórmula I, en donde R3 es aril-alquilo inferior opcionalmente sustituido, la alquilación de un compuesto de la fórmula XX

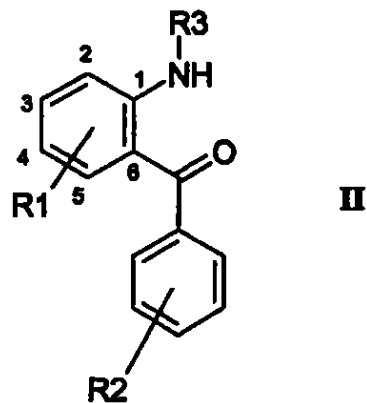


5

en la posición 1, con el aril-haluro de alquilo inferior opcionalmente sustituido correspondiente; 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 I

10 Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula II

15

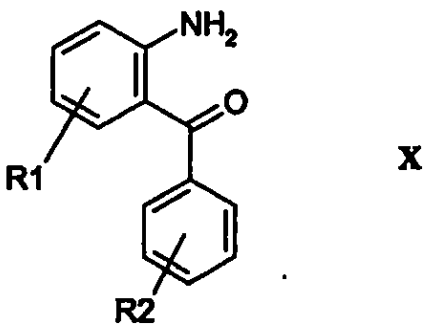


20

en donde R1, R2, y R3 son como se definen en la reivindicación 1, el cual comprende la alquilación del compuesto de amino-benzofenoná correspondiente de la fórmula X

25

5



10

en donde R1 y R2 son como se definen en la
reivindicación 1, 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 II

15

20

25

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) International Publication Date
8 July 2004 (08.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/056365 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/498,
C07D 403/06 239/82, 403/10, 409/06 405/06, 417/06,
401/06 413/06, 401/12, 239/78 C07C 49/84, A61P 5/18

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/014741

(22) International Filing Date:
22 December 2003 (22 12 2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0230015 0 23 December 2002 (23 12 2002) GB

8, CH-4616 Kappel (CH) RENAUD, Johanne [CA/CH]
Nussbaumweg 24, CH-4103 Bottmingen (CH) WEILER,
Sven [DE/DE] Adlegasschen 6 79539 Lorrach (DE)
WIDLER, Leo [CH/CH], Melchior-Bern Strasse 11,
CH-4142 Muenchenstein (CH)

(74) Agent: GRUBB, Philip Novartis AG Corporate Intellec-
tual Property, CH-4002 Basel (CH)

(81) Designated States (*national*): AE AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NO-
VARTIS AG [CH/CH], Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH)

(84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR)

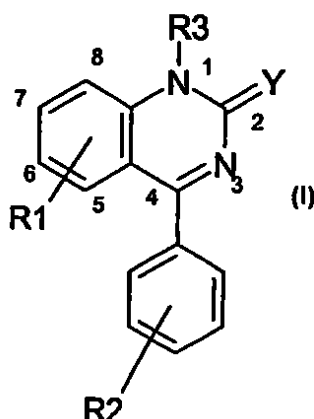
(71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT], Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT)

Published:
— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): ALTMANN,
Eva [CH/CH], Tannenweg 5, CH-4153 Reinach (CH)
BEERLI, René [CH/CH], Kirchweg 29, CH-4102 Binnin-
gen (CH) GERSPACHER, Marc [CH/CH], Grossmatt

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: ARYL-QUINAZOLINE/ARYL-2-AMINO-PHENYL METHANONE DERIVATIVES



(57) Abstract: A compound of formula (I) wherein R1, R2, R3 and Y are as defined herein, or a pharmaceutically-acceptable and -cleavable ester or acid addition salt thereof, useful 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 2004/056365 A2



(10) International Publication Number
WO 2004/056365 A3

(1)

(57) Abstract: A compound of formula (I) wherein R₁, R₂, R₃ and Y are as defined herein, or a pharmaceutically-acceptable and -cleavable ester, or acid addition salt thereof, useful 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14741

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/498 C07D403/06 C07D239/82 C07D403/10 C07D409/06
C07D405/06 C07D417/06 C07D401/06 C07D413/06 C07D401/12
C07D239/78 C07C49/84 A61P5/18

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 C07C

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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	RUSSELL, R. K. ET AL: "Synthesis and renal vasodilator activity of substituted '4-alkyl(aryl)-2-oxoquinazolin-1-yl'alkanoic acids" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 27, no. 3, 1992, pages 277-284, XP002935850	1,2
A	page 284, left-hand column; examples 30,31	3-8
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002280288 retrieved from STN accession no. 1306 Database accession no. 1980:121782 rn:73052-29-6 abstract -/--	1,2



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

E earlier document but published on or after the international filing date

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 (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 2004

Date of making of the international search report

18/06/2004

Name and mailing address of the ISA

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

Gavriliu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/14741

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
	& MIYAGISHI, AKIRA ET ALL: "General pharmaceutical studies on ciproquazone (SL-573) and its metabolites" OYO YAKURI, vol. 18, no. 1, 1979, pages 9-22,	
X	MASAI, NARUHITO ET AL: "Carbon-13 nuclear magnetic resonance studies of anti-inflammatory 2(1H)-quinazolinones" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 25, no. 11, 1977, pages 3018-3022. XPO09000437 examples 3,4,6-10,12	1,2
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XPO02280289 retrieved from STN accession no. 1406 Database accession no. 1982:503745 rn:37554-38-4 abstract & S. MARDENTE, C. BICCHI, M.G.NANO: "GLC-ECD determination of 1-(2-hydroxyethyl)-3-hydroxy-7-chloro-1,3-dihydro-5-(O-fluorophenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (SAS 643) in plasma and urine and identification of its main biotransformation products" THERAPEUTIC DRUG MONITORING, vol. 3, no. 4, 1981, pages 351-356,	1,2
X	US 4 387 223 A (YAMAMOTO MICHIMIRO ET AL) 7 June 1983 (1983-06-07) column 4, lines 5,36	1,2
A	column 2, lines 12-17	5-8
X	CH 612 186 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 13 July 1979 (1979-07-13) page 4, left-hand column, lines 1,7,32; claim 1	1,2
X	US 3 812 257 A (INABA S ET AL) 21 May 1974 (1974-05-21) column 9, lines 10-70	1,2
A	column 3, line 67 column 4, lines 1,3,6,52	3-8
X	GB 1 353 789 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 22 May 1974 (1974-05-22)	1,2
A	page 2, left-hand column, lines 25-39 page 4, right-hand column, lines 68,71,74 page 5, lines 47,76,82	3-8
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14741

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002280290 retrieved from STN accession no. 1142 Database accession no. 1994:244939 rn:154374-68-2P, 154374-67-1 abstract & M.I. JAEDA AT ALL: "Synthesis of some novel 2(1H)-quinazolinones and 2-thioxo analogs from newly synthesized 1-acyl-3-alkoxyphenylureas and tioureas" JOURNAL OF CHEMICAL TECHNOLOGY AND BIOTECHNOLOGY, vol. 58, no. 4, 1993, pages 391-394,	1,2
X	US 5 773 663 A (REHNIG ANNEROSE EDITH ELISE ET AL) 30 June 1998 (1998-06-30)	3,4
A	column 36, line 60 - column 40, line 65; example 115 column 1, line 35 - column 2, line 30	1,2,5-8
X	US 5 856 503 A (MAERKI HANS-PETER ET AL) 5 January 1999 (1999-01-05)	3,4
A	column 16, line 53 - column 20, line 45; example 35	1,2,4-8
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002280291 retrieved from STN accession no. 1277 Database accession no. 1981:461773 rn:78350-38-6 abstract & JP 55 143959 A (SHIONOGI AND CO.) 10 November 1980 (1980-11-10)	3,4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002280292 Database accession no. 6810088 abstract & B.BERGER, M.BOLTE: ACTA CRYSTALLOGR. SECT.C: CRYST. STRUCT. COMMUN, vol. 50, 1994, pages 773-775,	3,4
A	US 3 925 548 A (HANS OH, PFEFFINGEN) 9 December 1975 (1975-12-09) column 10, line 52 - column 12, line 15; claims; examples 9,15 ----- -/--	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/14741

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 02/24683 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV ;ANGIBAUD PATRICK RENE (FR); VENET MARC G) 28 March 2002 (2002-03-28) page 72-compounds 'B6!', 'B20! page 77, lines 2-12; claims -----	1-8
A	US 6 211 244 B1 (DELMAR ERIC G ET AL) 3 April 2001 (2001-04-03) claims; figures -----	1-8
P,X	WO 02/102782 A (NOVARTIS AG, SWITZ.;NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B H) 27 December 2002 (2002-12-27) the whole document -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 03/14741

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons

1. ☒ Claims Nos
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
Although claim 7 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 7 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: -

Present Claims 1 and 3 relate to an extremely large number of possible compounds. In fact, Claims 1 and 3 contain so many options, variables, possible permutations that a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the above-mentioned claims impossible. The claims 1 and 3 can in no way be considered to be a reasonable generalisation of the actual examples since it include numerous possibilities which cannot be considered as equivalents, homologues or analogues of the examples. Consequently, the search was carried out for those parts of the application which do appear to be clear (concise and supported by the examples), namely for the compounds for which R1 is a 2-propynyloxy, methoxy or hydroxy moiety and R3 is an optionally substituted alkyl, alkenyl or benzyl. All the examples have been searched.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14741

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
CH 612186	A	13-07-1979	JP 51008287 A	23-01-1976
			JP 54016506 B	22-06-1979
			AT 342600 B	10-04-1978
			AT 525775 A	15-08-1977
			CA 1046063 A1	09-01-1979
			CH 612186 A5	13-07-1979
			DK 318075 A ,B,	14-01-1976
			HU 170223 B	28-04-1977
			NL 7507921 A	15-01-1976
			SE 414404 B	28-07-1980
			SE 7507922 A	14-01-1976
US 3812257	A	21-05-1974	NONE	
GB 1353789	A	22-05-1974	JP 51018423 B	09-06-1976
			AT 319919 B	10-01-1975
			AU 448048 B2	09-05-1974
			AU 3634071 A	07-06-1973
			BE 776332 A1	04-04-1972
			CA 1002046 A1	21-12-1976
			CH 558800 A	14-02-1975
			DD 95841 A5	20-02-1973
			DE 2159655 A1	22-06-1972
			FR 2117301 A5	21-07-1972
			HU 163952 B	28-11-1973
			NL 7116769 A	12-06-1972
			SE 397518 B	07-11-1977
			SU 517242 A3	05-06-1976
			US 4096144 A	20-06-1978
US 5773663	A	30-06-1998	US 5922919 A	13-07-1999
			US 5866722 A	02-02-1999
US 5856503	A	05-01-1999	BR 9605906 A	18-08-1998
			CA 2190708 A1	09-06-1997
			CN 1161328 A ,B	08-10-1997
			EP 0778271 A2	11-06-1997
			JP 9176123 A	08-07-1997
			TR 970475 A2	21-06-1997
JP 55143959	A	10-11-1980	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14741

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3925548	A	09-12-1975	US B313531 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
WO 0224683	A	28-03-2002	AU 9382901 A	02-04-2002
			WO 0224683 A1	28-03-2002
			EP 1322636 A1	02-07-2003
			JP 2004509884 T	02-04-2004
			US 2004048882 A1	11-03-2004
US 6211244	B1	03-04-2001	US 6011068 A	04-01-2000
			AT 264292 T	15-04-2004
			AU 709303 B2	26-08-1999
			AU 4195796 A	15-05-1996
			AU 702629 B2	25-02-1999
			AU 8087294 A	08-05-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14741

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6211244	B1		BR 9509411 A	30-12-1997
			CA 2202879 A1	02-05-1996
			CN 1220658 A	23-06-1999
			CZ 9701182 A3	17-09-1997
			CZ 292709 B6	12-11-2003
			DE 69433714 D1	19-05-2004
			EP 1203761 A2	08-05-2002
			EP 1275635 A1	15-01-2003
			EP 0724561 A1	07-08-1996
			EP 0787122 A2	06-08-1997
			JP 11130737 A	18-05-1999
			JP 9504032 T	22-04-1997
			JP 2882882 B2	12-04-1999
			JP 10513436 T	22-12-1998
			NZ 297157 A	30-08-1999
			PL 319812 A1	01-09-1997
			WO 9612697 A2	02-05-1996
			US 6001884 A	14-12-1999
			US 6313146 B1	06-11-2001
			US 6031003 A	29-02-2000
			US 5688938 A	18-11-1997
			US 5962314 A	05-10-1999
			HU 77980 A2	01-02-1999
			RU 2195446 C2	27-12-2002
			US 5858684 A	12-01-1999
			US 5763569 A	09-06-1998
WO 2002102782	A	27-12-2002	CA 2449234 A1	27-12-2002
			WO 02102782 A2	27-12-2002
			EP 1401451 A2	31-03-2004
			NZ 529716 A	19-12-2003

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

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 PA/4-32832A	
International application No PCT/EP 03/14741	International filing date (day/month/year) 22 December 2003 (22.12.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 23 December 2002 (23.12.02)	
Title of invention Aryl-quinazoline/Aryl-2-amino-phenyl methanone 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) ALTMANN, Eva Tannenweg 5 4153 Reinach CH			
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence CH	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

262
259

Sheet No 2

International application No
PCT/EP 03/14741

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)

BEERLI, René
Kirchweg 29
4102 Binningen
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)

GERSPACHER, Marc
Grossmatt 8
4616 Kappel
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)

RENAUD, Johanne
Nussbaumweg 24
4103 Bottmingen
CH

State (that is, country) of nationality
CA

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)

WEILER, Sven
Adlergässchen 6
79539 Lörrach
DE

State (that is, country) of nationality
DE

State (that is, country) of residence
DE

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

24
260

Continuation of Box No. II APPLICANT(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand</i>	
Name and address <i>(Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation The address must include postal code and name of country)</i> WIDLER, Leo Melchior-Berri Strasse 11 4142 Muenchenstein CH	
State <i>(that is, country)</i> of nationality CH	State <i>(that is, country)</i> of residence CH
Name and address <i>(Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation The address must include postal code and name of country)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality	State <i>(that is, country)</i> of residence
Name and address <i>(Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation The address must include postal code and name of country)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality	State <i>(that is, country)</i> of residence
Name and address <i>(Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation The address must include postal code and name of country)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality.	State <i>(that is, country)</i> of residence
☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet	

261

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The following person is ☒ agent ☐ common representative and ☒ 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) GRUBB, Philip Novartis AG Corporate Intellectual Property 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 the applicable time limit under Rule 69 1(d) 4 ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis 1(a) * 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 STATES	
The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.	

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 ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4 ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any | 8 ☐ other (specify) |

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



29.06.2004

GRUBB, Philip 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 time limit 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

6 ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.

7 ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis 1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.

8 ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis 1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on

262
263

CHAPTER II

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No PCT/EP 03/14741	For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference PA/4-32832A	Date stamp of the IPEA	
Applicant Novartis AG et al.		
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES		
1 Preliminary examination fee	EUR 1530.--	P
2 Handling fee (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)	EUR 129.--	H
3 Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EUR 1659.--	
	TOTAL	
MODE OF PAYMENT		
☒ 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 (This mode of payment may not be available at all IPEAs)		
☒ Authorization to charge the total fees indicated above	IPEA/ <u>EP</u>	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	Deposit Account No <u>2811 0031</u>	
	Date <u>29.06.2004</u>	
	Name <u>Novartis AG</u>	
	Signature <u>E. Ruben</u>	

PATENT COOPERATION TREATY

ASP 2004

From the RECEIVING OFFICE

PCT

To

Grubb, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION NUMBER AND OF THE
INTERNATIONAL FILING DATE

JP (PCT Rule 20.5(c))

Date of mailing
(day/month/year)

27.01.2004

Applicant's or agent's file reference

4-32832A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP03/14741 ✓

International filing date (day/month/year)

22/12/2003 ✓

Priority date (day/month/year)

23/12/2002 ✓

Applicant

NOVARTIS AKTIENGESELLSCHAFT

Title of the invention

- 1 The applicant is hereby notified that the international application has been accorded the international application number and the international filing date indicated above.
- 2 The applicant is further notified that the record copy of the international application was transmitted to the International Bureau on the above date of mailing

3

☐

Other

* The International Bureau monitors the transmittal of the record copy by the receiving Office and will notify the applicant (with Form PCT/IB/301) of its receipt. Should the record copy not have been received by the expiration of 14 months from the priority date, the International Bureau will notify the applicant (Rule 22.1(c)).

Name and mailing address of the Receiving Office



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

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 03 / 1 4 7 4 1
International Application No

(22 12 2003) 22 DEC 2003
International Filing Date

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS
DEMANDE INTERNATIONALE PCT
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4-32832A

Box No. I TITLE OF INVENTION

Aryl-quinazoline/Aryl-2-amino-phenyl methanone 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 Pharma GmbH
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)

GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
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

220
266

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)			
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request</i>			
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation) <i>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.</i> ALTMANN, Eva Tannenweg 5 4153 Reinach CH		This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below)	
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) <i>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.</i> BEERLI, René Kirchweg 29 4102 Binningen CH		This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below)	
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) <i>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.</i> GERSPACHER, Marc Grossmatt 8 4616 Kappel CH		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below)	
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) <i>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.</i> RENAUD, Johanne Nussbaumweg 24 4103 Bottmingen CH		This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below)	
State (that is, country) of nationality CA		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			

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request</i>	
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	
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. 	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	State (that is, country) of residence
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. 	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	State (that is, country) of residence
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. 	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	State (that is, country) of residence
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, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, HU Hungary, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, RO Romania, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, 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 | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HU Hungary | ☒ PG Papua New Guinea |
| ☒ AL Albania | ☒ ID Indonesia | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ IL Israel | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IN India | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IS Iceland | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ JP Japan | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ KE Kenya | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BB Barbados | ☒ KG Kyrgyzstan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LK Sri Lanka | ☒ SY Syrian Arab Republic |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☐ LR Liberia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☐ LS Lesotho | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LT Lithuania | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LU Luxembourg | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LV Latvia | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DE Germany | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Denmark | ☐ MG Madagascar | ☐ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ US United States of America |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ EC Ecuador | ☐ MW Malawi | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ EE Estonia | ☒ MX Mexico | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ ES Spain | ☐ MZ Mozambique | ☒ YU Serbia and Montenegro |
| ☒ FI Finland | ☒ NI Nicaragua | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GD Grenada | ☒ NZ New Zealand | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |
| ☐ GM Gambia | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet

- ☒ EG Egypt ☒ BW Botswana

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.)

Supplemental 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 Pharma GmbH 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

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 or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application* receiving Office
item (1) 23 December 2002 (23 12 02)	0230015.0	GB		
item (2)				
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) in paper form, the following number of sheets	1 ☒ fee calculation sheet	1
request (including declaration sheets) 7	2 ☒ original separate power of attorney	1
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) 179	3 ☐ original general power of attorney	
claims 10	4 ☒ copy of general power of attorney, reference number, if any: AV 36671 + 46171	2
abstract 1	5 ☐ statement explaining lack of signature	
drawings	6 ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s) (1)	1
Sub-total number of sheets 197	7 ☐ translation of international application into (language)	
sequence listings	8 ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	
tables related thereto	9 ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)	
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form, see (c) below)	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	
Total number of sheets 197	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	
(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column	
(i) ☐ sequence listings	10 ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)	
(ii) ☐ tables related thereto	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	
(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))	(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)	
(i) ☐ sequence listings	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	
(ii) ☐ tables related thereto	11 ☐ other (specify):	
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the		
☐ sequence listings		
☐ tables related thereto		
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		

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

03.12.2003

GRUBB Philip AV 36671 + 46171

For receiving Office use only

1 Date of actual receipt of the purported international application	(22.12.03) 22 DEC 2003	2. Drawings ☐ received ☐ not received
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	

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property			
22. Juli 2004			
F/F	M/D	F/L	Copy

From the
INTERN: 19.09.2004
PA/4 -32832A
Adrian Spillmann

FFACT
PCT
EP03/14741

PCT

272

To GRUBB, Philip NOVARTIS AG Corporate Intell. Property CH-4002 Basel SUISSE		WRITTEN OPINION (PCT Rule 66) 2004056365	
Applicant's or agent's file reference 4-32832A		Date of mailing (day/month/year) 19/07/2004	
REPLY DUE within 2 / 00 months/days from the above date of mailing			
International application No PCT/EP03/14741	International filing date (day/month/year) 22/12/2003	Priority date (day/month/year) 23/12/2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/498			
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)

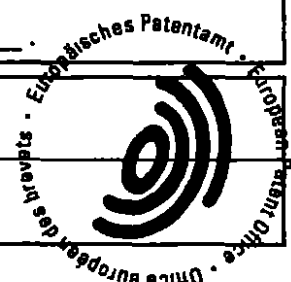
How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66 8 and 66.9.

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 6

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 23/04/2005

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
--	--



I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report)

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

- 1 To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out.
- 2 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, which have been the subject of an international search report, 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).
- 3 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.

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44 1)

To

NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn. Grubb, Philip
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

Date of mailing
(day/month/year)

18/06/2004

Applicant's or agent's file reference

4-32832A

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No

PCT/EP 03/14741

International filing date
(day/month/year)

22/12/2003

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 19 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 19 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

Federico Bonomelli

220
275

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 latter 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 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.

220
276

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 Office, 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.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32832A	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 03/14741	International filing date (day/month/year) 22/12/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23/12/2002
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 10 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

DERIVATIVES OF ARYL-QUINAZOLINE /ARYL-2AMINO-PHENYL METHANONE 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 03/14741

222
278

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/498 C07D403/06 C07D239/82 C07D403/10 C07D409/06
C07D405/06 C07D417/06 C07D401/06 C07D413/06 C07D401/12
C07D239/78 C07C49/84 A61P5/18

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 C07C

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, CHEM ABS Data, WPI Data

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No
X	RUSSELL, R. K. ET AL: "Synthesis and renal vasodilator activity of substituted '4-alkyl(aryl)-2-oxoquinazolin-1-yl'alkanoic acids" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 27, no. 3, 1992, pages 277-284, XP002935850	1,2
A	page 284, left-hand column; examples 30,31	3-8
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002280288 retrieved from STN accession no. 1306 Database accession no. 1980:121782 rn:73052-29-6 abstract -/--	1,2

☒ 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
E earlier document but published on or after the international filing date
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 (as specified)
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 2004

Date of mailing of the international search report

18/06/2004

Name and mailing address of the ISA

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

Gavriliu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14741

229

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
	& MIYAGISHI, AKIRA ET ALL: "General pharmaceutical studies on ciproquazone (SL-573) and its metabolites" OYO YAKURI, vol. 18, no. 1, 1979, pages 9-22, -----	
X	MASAI, NARUHITO ET AL. "Carbon-13 nuclear magnetic resonance studies of anti-inflammatory 2(1H)-quinazolinones" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 25, no. 11, 1977, pages 3018-3022, XP009000437 examples 3,4,6-10,12 -----	1,2
X	DATABASE CAPLUS 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002280289 retrieved from STN accession no. 1406 Database accession no. 1982-503745 rn:37554-38-4 abstract & S. MARDENTE, C. BICCHI, M.G.NANO: "GLC-ECD determination of 1-(2-hydroxyethyl)-3-hydroxy-7-chloro-1,3-dihydro-5-(0-fluorophenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (SAS 643) in plasma and urine and identification of its main biotransformation products" THERAPEUTIC DRUG MONITORING, vol. 3, no. 4, 1981, pages 351-356, -----	1,2
X	US 4 387 223 A (YAMAMOTO MICHIIHIRO ET AL) 7 June 1983 (1983-06-07) column 4, lines 5,36 -----	1,2
A	column 2, lines 12-17 -----	5-8
X	CH 612 186 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 13 July 1979 (1979-07-13) page 4, left-hand column, lines 1,7,32; claim 1 -----	1,2
X	US 3 812 257 A (INABA S ET AL) 21 May 1974 (1974-05-21) column 9, lines 10-70 -----	1,2
A	column 3, line 67 column 4, lines 1,3,6,52 -----	3-8
X	GB 1 353 789 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 22 May 1974 (1974-05-22) -----	1,2
A	page 2, left-hand column, lines 25-39 page 4, right-hand column, lines 68,71,74 page 5, lines 47,76,82 -----	3-8
	----- -/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14741

280

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002280290 retrieved from STN accession no. 1142 Database accession no. 1994:244939 rn:154374-68-2P; 154374-67-1 abstract & M.I. JAEDA AT ALL: "Synthesis of some novel 2(1H)-quinazolinones and 2-thioxo analogs from newly synthesized 1-acyl-3-alkoxyphenylureas and thioureas" JOURNAL OF CHEMICAL TECHNOLOGY AND BIOTECHNOLOGY, vol. 58, no. 4, 1993, pages 391-394,	1,2
X	US 5 773 663 A (REHNIG ANNEROSE EDITH ELISE ET AL) 30 June 1998 (1998-06-30) column 36, line 60 - column 40, line 65; example 115	3,4
A	column 1, line 35 - column 2, line 30	1,2,5-8
X	US 5 856 503 A (MAERKI HANS-PETER ET AL) 5 January 1999 (1999-01-05) column 16, line 53 - column 20, line 45; example 35	3,4
A		1,2,4-8
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002280291 retrieved from STN accession no. 1277 Database accession no. 1981:461773 rn:78350-38-6 abstract & JP 55 143959 A (SHIONOGI AND CO.) 10 November 1980 (1980-11-10)	3,4
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002280292 Database accession no. 6810088 abstract & B.BERGER, M.BOLTE: ACTA CRYSTALLOGR. SECT.C: CRYST. STRUCT. COMMUN, vol. 50, 1994, pages 773-775,	3,4
A	US 3 925 548 A (HANS OH, PFEFFINGEN) 9 December 1975 (1975-12-09) column 10, line 52 - column 12, line 15; claims; examples 9,15	1-8
	-/--	

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 02/24683 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV ;ANGIBAUD PATRICK RENE (FR); VENET MARC G) 28 March 2002 (2002-03-28) page 72-compounds 'B6!', 'B20! page 77, lines 2-12; claims -----	1-8
A	US 6 211 244 B1 (DELMAR ERIC G ET AL) 3 April 2001 (2001-04-03) claims; figures -----	1-8
P,X	WO 02/102782 A (NOVARTIS AG, SWITZ.;NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H) 27 December 2002 (2002-12-27) the whole document -----	1-4

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 7 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: -

Present Claims 1 and 3 relate to an extremely large number of possible compounds. In fact, Claims 1 and 3 contain so many options, variables, possible permutations that a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the above-mentioned claims impossible. The claims 1 and 3 can in no way be considered to be a reasonable generalisation of the actual examples since it include numerous possibilities which cannot be considered as equivalents, homologues or analogues of the examples. Consequently, the search was carried out for those parts of the application which do appear to be clear (concise and supported by the examples), namely for the compounds for which R1 is a 2-propynyloxy, methoxy or hydroxy moiety and R3 is an optionally substituted alkyl, alkenyl or benzyl. All the examples have been searched.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 03/14741

283

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons

- 1 ☒ Claims Nos
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
Although claim 7 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos. -
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
- 3 ☐ Claims Nos :
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14741

284

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	
CH 612186	A	13-07-1979	JP 51008287 A 23-01-1976
		JP 54016506 B 22-06-1979	
		AT 342600 B 10-04-1978	
		AT 525775 A 15-08-1977	
		CA 1046063 A1 09-01-1979	
		CH 612186 A5 13-07-1979	
		DK 318075 A ,B, 14-01-1976	
		HU 170223 B 28-04-1977	
		NL 7507921 A 15-01-1976	
		SE 414404 B 28-07-1980	
		SE 7507922 A 14-01-1976	
US 3812257	A	21-05-1974	NONE
GB 1353789	A	22-05-1974	JP 51018423 B 09-06-1976
		AT 319919 B 10-01-1975	
		AU 448048 B2 09-05-1974	
		AU 3634071 A 07-06-1973	
		BE 776332 A1 04-04-1972	
		CA 1002046 A1 21-12-1976	
		CH 558800 A 14-02-1975	
		DD 95841 A5 20-02-1973	
		DE 2159655 A1 22-06-1972	
		FR 2117301 A5 21-07-1972	
		HU 163952 B 28-11-1973	
		NL 7116769 A 12-06-1972	
		SE 397518 B 07-11-1977	
		SU 517242 A3 05-06-1976	
		US 4096144 A 20-06-1978	
US 5773663	A	30-06-1998	US 5922919 A 13-07-1999
			US 5866722 A 02-02-1999
US 5856503	A	05-01-1999	BR 9605906 A 18-08-1998
		CA 2190708 A1 09-06-1997	
		CN 1161328 A ,B 08-10-1997	
		EP 0778271 A2 11-06-1997	
		JP 9176123 A 08-07-1997	
		TR 970475 A2 21-06-1997	
JP 55143959	A	10-11-1980	NONE

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14741

285

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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
WO 0224683	A	28-03-2002	AU 9382901 A	02-04-2002
			WO 0224683 A1	28-03-2002
			EP 1322636 A1	02-07-2003
			JP 2004509884 T	02-04-2004
			US 2004048882 A1	11-03-2004
US 6211244	B1	03-04-2001	US 6011068 A	04-01-2000
			AT 264292 T	15-04-2004
			AU 709303 B2	26-08-1999
			AU 4195796 A	15-05-1996
			AU 702629 B2	25-02-1999
			AU 8087294 A	08-05-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14741

286

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 6211244	B1	BR 9509411 A	30-12-1997	
		CA 2202879 A1	02-05-1996	
		CN 1220658 A	23-06-1999	
		CZ 9701182 A3	17-09-1997	
		CZ 292709 B6	12-11-2003	
		DE 69433714 D1	19-05-2004	
		EP 1203761 A2	08-05-2002	
		EP 1275635 A1	15-01-2003	
		EP 0724561 A1	07-08-1996	
		EP 0787122 A2	06-08-1997	
		JP 11130737 A	18-05-1999	
		JP 9504032 T	22-04-1997	
		JP 2882882 B2	12-04-1999	
		JP 10513436 T	22-12-1998	
		NZ 297157 A	30-08-1999	
		PL 319812 A1	01-09-1997	
		WO 9612697 A2	02-05-1996	
		US 6001884 A	14-12-1999	
		US 6313146 B1	06-11-2001	
		US 6031003 A	29-02-2000	
		US 5688938 A	18-11-1997	
		US 5962314 A	05-10-1999	
		HU 77980 A2	01-02-1999	
		RU 2195446 C2	27-12-2002	
		US 5858684 A	12-01-1999	
		US 5763569 A	09-06-1998	
WO 2002102782	A	27-12-2002	CA 2449234 A1	27-12-2002
			WO 02102782 A2	27-12-2002
			EP 1401451 A2	31-03-2004
			NZ 529716 A	19-12-2003

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property			
14. Okt. 2004			
F/F	M/D	F/L	AP Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

28x

To. GRUBB, Philip NOVARTIS AG Corporate Intell. Property CH-4002 Basel SUISSE
--

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Applicant's or agent's file reference 4-32832A		Date of mailing (day/month/year) 12/10/2004	
International application No. PCT/EP03/14741		International filing date (day/month/year) 22/12/2003	
		Priority date (day/month/year) 23/12/2002	
Applicant NOVARTIS AG et al.			

1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application

2 A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices

3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims

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 LODOLO F Tel (+49-89) 2399 2828
---	--



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 4-32832A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No PCT/EP03/14741	International filing date (day/month/year) 22/12/2003	Priority date (day/month/year) 23/12/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/498		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

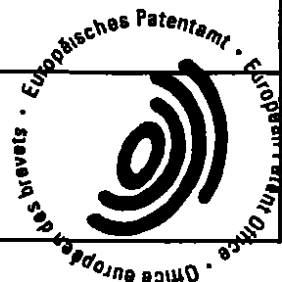
- 1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36
- 2 This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet
- ☐ This report is also accompanied by 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.

- 3 This report contains indications relating to the following items
- I ☒ Basis of the report
- 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 Article 35(2) 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

Date of submission of the demand 30/06/2004	Date of completion of this report 07/10/2004
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

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



289

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66 1(e) PCT), see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

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, which have been the subject of an international search report, 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).

290
296

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	A	USUARIO	RADICADOR
<u>PATENTE DE INVENCION</u>	MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente.		()	()
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.		()	()
Descripcion de la invencion.		()	()
Dibujos de ser estos pertinentes		()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.			

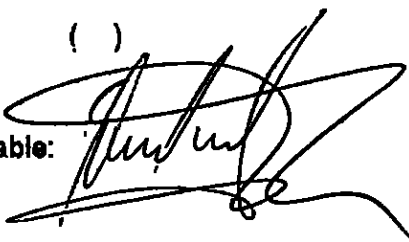
COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()
----------	-----	------------	-----	-----

DISEÑO INDUSTRIAL	()			
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()	
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.		()	()	
Representacion grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseno.		()	()	
Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()	

COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()
----------	-----	------------	-----	-----

ESQUEMA DE TRAZADO	()			
Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado.		()	()	
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.		()	()	
Representacion grafica del esquema de trazado.		()	()	
Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()	

COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()
----------	-----	------------	-----	-----

Firma Responsable: 

Fecha: _____

SUBDIRECCION GENERAL DE INTELIGENCIA	
Recepcion: 00000700 00000000	Polices: 250
Fecha (Año): 2005-07-07 16:00:04	
Tramite: 011 PAT INVENT 3/3 FASE PAI 411 PRESEMIAL	
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVOS CREATIVOS	

Folio 297

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 – 66756

Fecha 16 de septiembre de 2005

Se certifica que

Desde fecha 16 de abril de 1997,

del folio 90 643 al folio 90 650 del libro de Protocolo N°

311 , obra el poder N° 17.398 confendo por

NOVARTIS AG (NOVARTISSA) (NOVARTIS INC.)

domiciliado(a) en Basilea - Suiza al doctor JIMENA

ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR

URIBE

Representante en Santafé de Bogotá D C. Los mismos

Facultad para desistir y sustituir SI

Revisado 202027.

292

Folio 298

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a) y/o Representante
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No	05 66756
	Solicitud Internacional	PCT/EP2003/014741
	Fecha límite inicio fase Nacional	23 - 07 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	865
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

23 SET. 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 34-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220 Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia