OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-105207- -00004-0000
Fecha: 2011-06-30 16:53:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 178

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 07-105.207
Solicitud de patente de invención titulada: "1H-QUINAZOLIN-2,4-DIONAS Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE AMPA"
Solicitante: NOVARTIS AG.
Nuestra Ref.: P2007/000148

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente:

1. Me permito presentar una **SOLICITUD DIVISIONAL A**, para la solicitud de patente en referencia.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Solicitud Divisional.

P2007/000148A

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2007/000148A**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza.
Nacionalidad o Domicilio: SUIZA
Lugar de Constitución: SUIZA
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Diagonal 34 No. 5-28
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/003251 Fecha Abril 10, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/108591 Fecha Octubre 19, 2006

(6) **Título (54)** **1H-QUINAZOLIN-2,4-DIONAS Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECPETOR DE AMPA**

Clasificación Internacional (51) C07D 239/96, A61K 31/517, A61P 25/08, A61P 25/18, C07D 405/04, C07D 403/04, C07D 401/04, C07D 413/04, C07D 307/16, C07D 309/12, C07D 231/12, C07D 249/06, C07D 207/32, C07D 307/54, C07D 237/08.

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Abril 11, 2005	0507298.8

(9) **Comprobante de pago No.** 11- **Fecha** Junio de 2011

ANEXOS

- [x] 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.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Ver Expediente Original No. 07-105.207.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Ver Expediente Original No. 07-105.207
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos). Ver Expediente Original Nº 07-105.207.
- [ ] 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 del 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.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2006/003251

Hans ALLGEIER
Lichsenweg 20,
79541 Lörrach
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Yves AUBERSON
Traubenweg 7,
CH-4123 Allschwil
Suiza
Nacionalidad: Suiza

David CARCACHE
Bruderholzstrasse 22,
CH-4102 Binningen
Suiza
Nacionalidad: Suiza

Philipp FLOERSHEIM
Engelgasse 47,
CH-4052 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suiza

Christel GUIBOURDENCHE
Traugott Meyer Strasse 5,
CH-4147 Aesch BL
Suiza
Nacionalidad: Francesa

Wolfgang FROESTL
Holbeinstrasse 18/3,
CH-4051 Basel
Suiza
Nacionalidad: Austriaca

Jörg KALLEN
Kaltbrunnenstrasse 41,
CH-4054 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suiza

Manuel KOLLER
Fuhrenstrasse 16,
CH-3098 Schliern
Suiza
Nacionalidad: Suiza

Henri MATTES
67, rue Damberg,
F-68350 Brunstatt
Francia
Nacionalidad: Francesa

Joachim NOZULAK
In der Ziegelei 1,
79423 Heitersheim
Alemania
Nacionalidad: Alemana

David ORAIN
15, rue du Schweiberg,
F-68220 Hesingue
Francia
Nacionalidad: Francesa

Johanne RENAUD
Blauensteinerstrasse 33,
CH-4053 Basel
Suiza
Nacionalidad: Canadiense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062973

Bogotá D.C., Junio 29 de 2011 - 14:41:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	444451685	29/06/2011	4.025.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-105207- -00004-0000

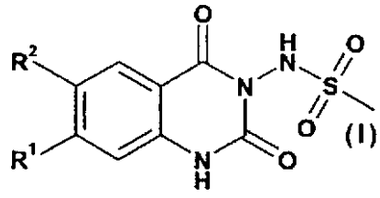
Fecha: 2011-06-30 16:53:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 178

1H-QUINAZOLIN-2,4-DIONAS Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE AMPA

Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a 1H-quinazolin-2,4-dionas, a su preparación, a su uso como productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas que las contienen.

En particular, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (I):



en donde:

R^1 representa CF_3, CHF_2, CH_2F, CH_3CHF-, CH_3CF_2-, etilo, ó iso-propilo, y

R^2 representa alquilo sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, acilo, hidroxilo, oxo (=O), alcoxilo, cicloalcoxilo, aciloxilo, alcoxi-carboniloxilo, amino, alquil-amino, dialquil-amino, formilo, acil-amino, alcoxi-carbonil-amino, ó

R^2 representa heterociclil-alquilo sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxilo, alquil-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, amino, alquil-amino,

dialquil-amino, alcoxi-carbonil-amino, ó

R^2 representa fenilo sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alcandiilo, alquendiilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, formilo, alquil-carbonilo, alcoxi-carbonilo, alquil-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, amino, alquil-amino, dialquil-amino, amino-alquilo, alquil-amino-alquilo, dialquil-amino-alquilo, alcoxi-carbonil-amino, ó

R^2 representa heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, amino-alquilo, alquil-amino-alquilo, dialquil-amino-alquilo, acilo, alcoxilo, aciloxilo, alcoxi-carboniloxilo, amino, alquil-amino, dialquil-amino, acil-amino, alcoxi-carbonil-amino, y en donde el heterociclo está enlazado al anillo de fenilo por un átomo de carbono;

y sus sales.

En la presente especificación, se aplicarán las siguientes definiciones si no se da otra definición especifica:

"Alquilo" representa un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada; de preferencia representa un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono de cadena recta o de cadena ramificada; en particular representa de preferencia un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena recta o de cadena ramificada; por ejemplo metilo, etilo, n- ó iso-propilo, n, iso-, sec-, ó ter-butilo, n-pentilo,

n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, dándose una preferencia particular a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, y terbutilo.

"Alcandiilo" representa un grupo alcandiilo de cadena recta o de cadena ramificada enlazado por dos átomos de carbono diferentes a la molécula; de preferencia representa un alcandiilo de 1 a 12 átomos de carbono de cadena recta o ramificada; de una manera particularmente preferible representa un alcandiilo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena recta o de cadena ramificada; por ejemplo metandiilo ($-CH_2-$), 1,2-etandiilo ($-CH_2-CH_2-$), 1,1-etandiilo ($(-CH(CH_3)-$), 1,1-, 1,2-, 1,3-propandiilo, y 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-butandiilo, dándose una preferencia particular a metandiilo, 1,1-etandiilo, 1,2-etandiilo, 1,3-propandiilo, 1,4-butandiilo.

Cada parte de alquilo de "alcoxilo", "alcoxi-alquilo", "alcoxi-carbonilo", "alcoxi-carbonil-alquilo", y "haloalquilo" tendrá el mismo significado que se describe en la definición anteriormente mencionada de "alquilo".

"Alquenilo" representa un grupo alquenilo de cadena recta o de cadena ramificada, de preferencia alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo, etc., y preferiblemente representa alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono.

"Alquendiilo" representa un grupo alquendiilo de cadena recta o de cadena ramificada enlazado por dos átomos de

carbono diferentes a la molécula; de preferencia representa un alquendiilo de 2 a 6 átomos de carbono de cadena recta o de cadena ramificada; por ejemplo -CH=CH-, -CH=C(CH_3)-, -CH=CH-CH_2-, -C(CH_3)=CH-CH_2-, -CH=C(CH_3)-CH_2-, -CH=CH-C(CH_3)H-, -CH=CH-CH=CH-, -C(CH_3)=CH-CH=CH-, -CH=C(CH_3)-CH=CH-, dándose una preferencia particular a -CH=CH-CH_2-, -CH=CH-CH=CH-.

"Acilo" es alquil-carbonilo, aril-carbonilo, ó aralquil-carbonilo.

"Alquinilo" representa un grupo alquinilo de cadena recta o de cadena ramificada, de preferencia alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo etenilo, propargilo, 1-propinilo, isopropenilo, 1- (2- ó 3-)butinilo, 1- (2- ó 3-)pentenilo, 1- (2- ó 3-)hexenilo, etc.; de preferencia representa alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, y de una manera particularmente preferible representa etinilo.

"Arilo" representa un grupo hidrocarburo aromático, de preferencia un grupo hidrocarburo aromático de 6 a 10 átomos de carbono; por ejemplo fenilo, naftilo, en especial fenilo.

"Aralquilo" denota un "arilo" enlazado a un "alquilo" (ambos como se definen anteriormente), y representa, por ejemplo, bencilo, α-metil-bencilo, 2-fenil-etilo, α,α-dimetil-bencilo, en especial bencilo.

"Heterociclo" representa un sistema de anillo saturado, parcialmente saturado, o aromático, que contiene cuando menos

un heteroátomo. De preferencia, los heterociclos consisten en 3 a 11 átomos del anillo, de los cuales de 1 a 3 átomos del anillo son heteroátomos. Los heterociclos pueden estar presentes como un solo sistema de anillo o como sistemas de anillo bicíclicos o tricíclicos; de preferencia como un solo sistema de anillo, o como un sistema de anillo benzo-templado. Los sistemas de anillo bicíclicos o tricíclicos se pueden formar mediante el templado de dos o más anillos, mediante un átomo de puente, por ejemplo oxígeno, azufre, nitrógeno, o mediante un grupo de puente, por ejemplo alcandiilo ó alquendiilo. Un heterociclo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxo (=O), halógeno, nitro, ciano, alquilo, alcandiilo, alquendiilo, alcoxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-carbonilo, alcoxi-carbonil-alquilo, haloalquilo, arilo, ariloxilo, aril-alquilo. Los ejemplos de las fracciones heterocíclicas son: pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, triazolina, triazolidina, tetrazol, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, furazano (oxadiazol), dioxolano, tiofeno, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, oxazol, oxazolina, oxazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, piridina, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, triazina, pirano, tetrahidropirano, tiopirano, tetrahidrotiopirano, oxazina, tiazina, dioxina, morfolina, purina, pteridina, y los heterociclos benzo-templados

correspondientes, por ejemplo indol, isoindol, cumarina, isoquinolina, quinolina, y similares.

"Heteroátomos" son átomos diferentes de carbono e hidrógeno, de preferencia nitrógeno (N), oxígeno (O), ó azufre (S).

"Halógeno" representa flúor, cloro, bromo, o yodo; de preferencia representa flúor, cloro, o bromo, y de una manera particularmente preferible representa cloro.

Los compuestos de la Fórmula (I) existen en forma libre, como una sal o como un zwiterión. En esta especificación, a menos que se indique de otra manera, se entiende que el lenguaje tal como "compuestos de la Fórmula (I)", abarca a los compuestos a en cualquier forma, por ejemplo la forma de base libre o de sal de adición de ácido. También se incluyen las sales que sean inadecuadas para usos farmacéuticos, pero que se puedan emplear, por ejemplo para el aislamiento o la purificación de los compuestos libres de la Fórmula (I), tales como picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (cuando sea aplicable, en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por consiguiente, son los preferidos. Las sales de preferencia son las sales fisiológicamente aceptables formadas, según sea aplicable, mediante la adición de un ácido o de una base.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden existir en la

forma de diferentes tautómeros. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I) pueden mostrar tautomerismo de queto-enol. En esta especificación, el dibujo de un posible tautómero incluye también a otros posibles tautómeros. Los tautómeros de los compuestos de la Fórmula (I) también son abarcados por la invención.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden existir en la forma de diferentes zwiteriones. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I) pueden mostrar grupos amino protonados y grupos carboxilo desprotonados. Además, el grupo amino de la subestructura de sulfonamida se puede desprotonar. En esta especificación, el dibujo del compuesto en la forma libre incluye también a otros posibles zwiteriones. Los zwiteriones de los compuestos de la Fórmula (I) también están abarcados por la invención.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden existir en una forma ópticamente activa, o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo en la forma de mezclas racémicas o de mezclas diaestereoméricas. En particular, puede haber átomos de carbono asimétricos presentes en los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, están abarcados por la invención.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden existir en una forma ópticamente activa, o en forma de mezclas de

atropisómeros, por ejemplo debido a la rotación impedida sobre un solo enlace. En particular, la rotación impedida entre R2 y el número de la molécula puede ser una fuente de atropisomerismo. Todos los atropisómeros y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, están abarcados por la invención.

Los sustituyentes preferidos, los intervalos preferidos de valores numéricos o intervalos preferidos de los radicales presentes en la Fórmula (I), y los compuestos intermediarios correspondientes, se definen en seguida.

R^1 representa CF_3, CHF_2, CF_2H ó isopropilo.

R^1 muy preferiblemente representa CF_3 ó isopropilo.

R^1, de una manera muy particularmente preferible, representa CF_3.

R^1 de una forma muy particularmente preferible representa isopropilo.

R^2 de preferencia representa alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, HCO, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo, hidroxilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carboniloxilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carboniloxilo, amino, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, di-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, acil-amino, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonil-amino.

R^2 de preferencia representa heterociclil-alquilo (de 1 a 4

átomos de carbono) sustituido por 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), cicloalcoxilo (de 3 a 7 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carboniloxilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carboniloxilo, amino, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, di-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonil-amino, y el heterociclilo consiste en 3 a 11 átomos del anillo, de los cuales de 1 a 3 átomos del anillo son heteroátomos.

R^2 de preferencia representa fenilo sustituido por 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, hidroxi-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcandiilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alquendiilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carboniloxilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carboniloxilo, amino, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, di-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), di-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonil-amino.

R^2 de preferencia representa heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los

sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), hidroxi-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo, amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), di-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), HCO, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), aciloxilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carboniloxilo, amino, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, di-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, acil-amino, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonil-amino; el heterociclilo consiste en 3 a 11 átomos del anillo, de los cuales de 1 a 3 átomos del anillo son heteroátomos, y en donde el heterociclo está enlazado al anillo de fenilo por un átomo de carbono.

R^2 representa de una manera particularmente preferible alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por un sustituyente, seleccionándose el sustituyente a partir del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, HCO, metil-carbonilo, etil-carbonilo, n-propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, HCONH, metil-carbonil-amino, etil-carbonil-amino, n-propil-carbonil-amino, isopropil-carbonil-amino, metoxi-carboniloxilo, etoxi-carboniloxilo, n-propoxi-carboniloxilo, isopropoxi-carboniloxilo, amino, metil-

amino, etil-amino, n-propil-amino, isopropil-amino, dimetil-amino, dietil-amino, di-(n-propil)-amino, di-(isopropil)-amino, metoxi-carbonil-amino, etoxi-carbonil-amino, n-propoxi-carbonil-amino, isopropoxi-carbonil-amino.

R^2 representa de una manera particularmente preferible heterociclil-metilo sustituido por un sustituyente, seleccionándose el sustituyente a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, metil-carboniloxilo, etil-carboniloxilo, n-propil-carboniloxilo, isopropil-carboniloxilo, metoxi-carboniloxilo, etoxi-carboniloxilo, n-propoxi-carboniloxilo, isopropoxi-carboniloxilo, amino, metil-amino, etil-amino, n-propil-amino, isopropil-amino, dimetil-amino, dietil-amino, di-(n-propil)-amino, di-(isopropil)-amino, metoxi-carbonil-amino, etoxi-carbonil-amino, n-propoxi-carbonil-amino, isopropoxi-carbonil-amino, y seleccionándose el heterociclilo a partir del grupo que consiste en pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, triazolina, triazolidina, tetrazol, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, furazano (oxadiazol), dioxolano, tiofeno, dihidrotiofeno, tetrahidro-tiofeno, oxazol, oxazolina, oxazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, piridina, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, triazina, pirano, tetrahidropirano, tiopirano, tetrahidrotiopirano, oxazina, tiazina, dioxina, morfolina, purina,

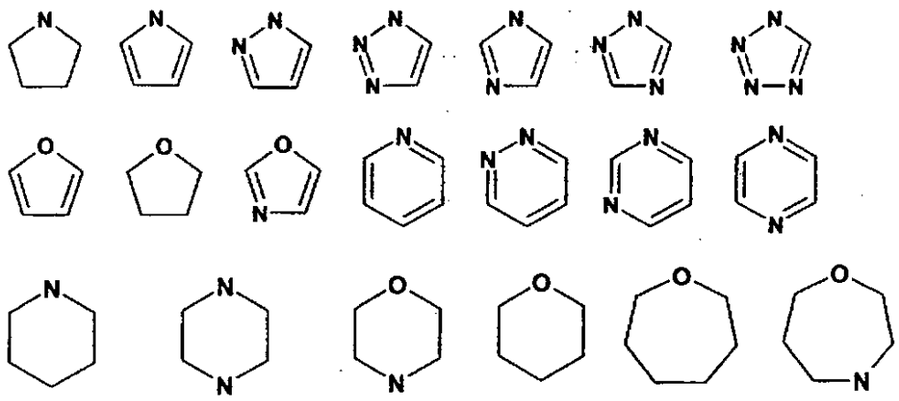
pteridina, y los heterociclos benzo-templados correspondientes, por ejemplo indol, isoindol, cumarina, isoquinolina, quinolina.

R^2 representa de una forma particularmente preferible fenilo sustituido por 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alcandiilo, alquendiilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, metil-carboniloxilo, etil-carboniloxilo, n-propil-carboniloxilo, isopropil-carboniloxilo, metoxi-carboniloxilo, etoxi-carboniloxilo, m-propoxi-carboniloxilo, isopropoxi-carboniloxilo, amino, metil-amino, etil-amino, n-propil-amino, isopropil-amino, dimetil-amino, dietil-amino, di-(n-propil)-amino, di-(isopropil)-amino, amino-metilo, metil-amino-metilo, etil-amino-metilo, n-propil-amino-metilo, isopropil-amino-metilo, dimetil-amino-metilo, dietil-amino-metilo, di-(n-propil)-amino-metilo, di-(isopropil)-amino-metilo, metoxi-carbonil-amino, etoxi-carbonil-amino, n-propoxi-carbonil-amino, isopropoxi-carbonil-amino.

R^2 representa de una forma particularmente preferible heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, hidroxi-metilo, hidroxi-etilo, hidroxi-n-propilo, hidroxi-isopropilo, metoxi-metilo, metoxi-etilo, metoxi-n-propilo, metoxi-isopropilo, amino-metilo, amino-etilo, amino-n-propilo, amino-isopropilo, metil-amino-metilo, metil-amino-etilo, metil-amino-n-propilo, metil-amino-isopropilo, dimetil-amino-metilo, dimetil-

amino-etilo, dimetil-amino-n-propilo, dimetil-amino-isopropilo, HCO, metil-carbonilo, etil-carbonilo, n-propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, HCONH, metil-carbonil-amino, etil-carbonil-amino, n-propil-carbonil-amino, isopropil-carbonil-amino, HCO, metil-carbonilo, etil-carbonilo, n-propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, metil-carboniloxilo, etil-carboniloxilo, n-propil-carboniloxilo, isopropil-carboniloxilo, metoxi-carbonil-amino, etoxi-carbonil-amino, n-propoxi-carbonil-amino, isopropoxi-carbonil-amino;

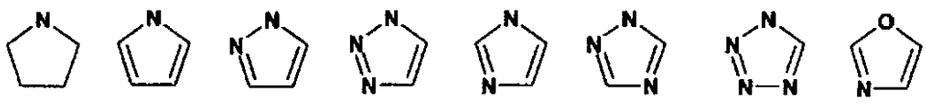
seleccionándose el heterociclilo a partir del grupo que consiste en:



y en donde el heterociclo está enlazado al anillo de fenilo por un átomo de carbono.

R^2 representa de una manera particularmente preferible heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,

seleccionándose el heterociclo a partir del grupo que consiste en:



y en donde el heterociclo está enlazado al anillo de fenilo por un átomo de carbono.

Además, se prefieren los compuestos de la Fórmula (I) en donde R^2 no representa trifluoro-metilo.

En una modalidad adicional, la invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) en donde:

R^1 representa CF_3, CHF_2, CF_2H, ó isopropilo, y

R^2 representa alquilo sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, acilo, hidroxilo, alcoxilo, aciloxilo, alcoxi-carboniloxilo, amino, alquil-amino, dialquil-amino, formilo, acil-amino, alcoxi-carbonil-amino, excepto trifluoro-metilo, o

R^2 representa heterociclil-alquilo sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxilo, alquil-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, amino, alquil-amino, dialquil-amino, alcoxi-carbonil-amino, o

R^2 representa fenilo sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alcandiilo, alquendiilo,

alcoxilo, alquil-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, amino, alquil-amino, dialquil-amino, alcoxi-carbonil-amino, o

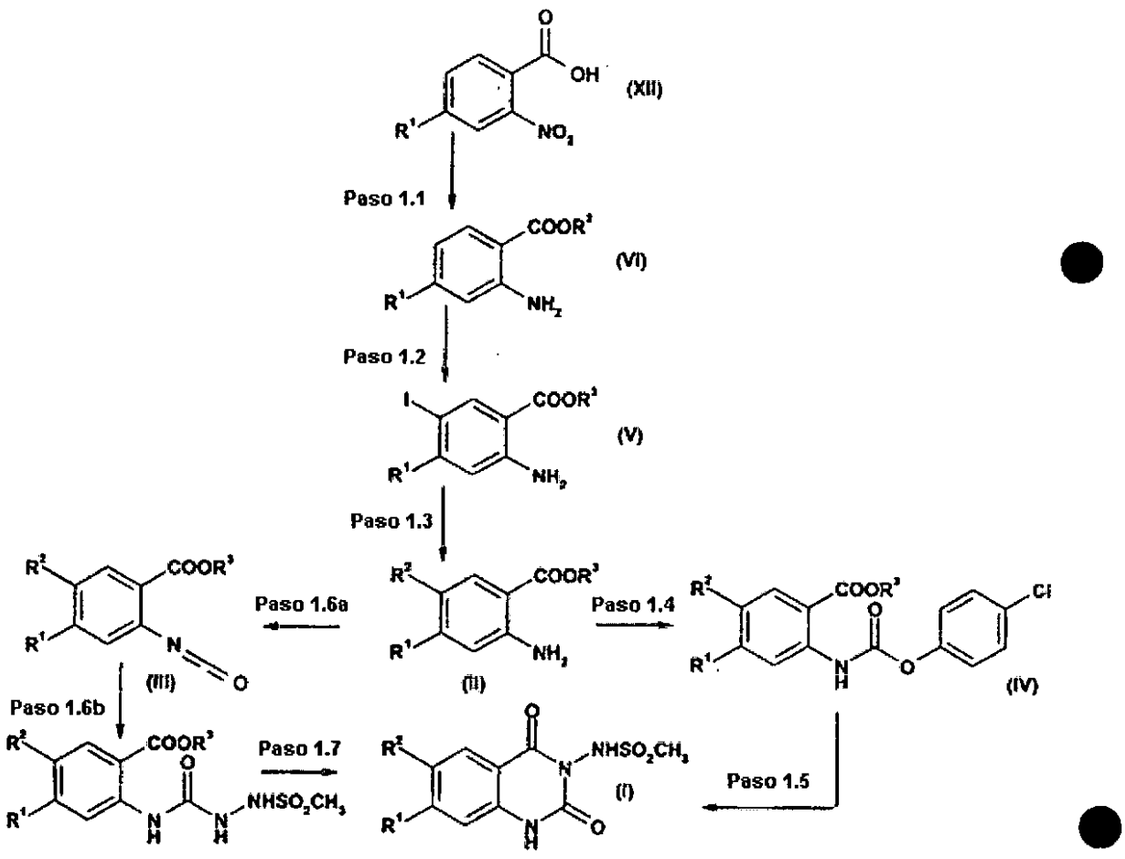
R^2 representa heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, amino-alquilo, alquil-amino-alquilo, dialquil-amino-alquilo, acilo, alcoxilo, aciloxilo, alcoxi-carboniloxilo, amino, alquil-amino, dialquil-amino, acil-amino, alcoxi-carbonil-amino, y en donde el heterociclo está enlazado al anillo de fenilo por un átomo de carbono,

y sus sales.

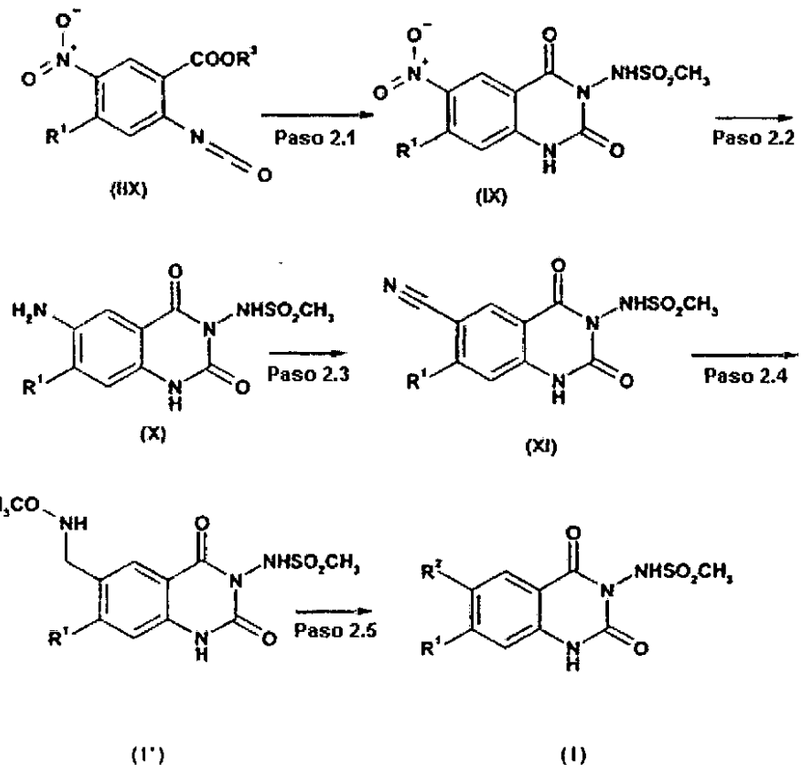
La definición de los sustituyentes se aplica a los productos finales, así como a los intermediarios correspondientes. Las definiciones de los sustituyentes se pueden combinar al gusto, es decir, los sustituyentes R^1 preferidos, y en particular los sustituyentes R^2 preferidos. Además, pueden no aplicarse definiciones seleccionadas.

En un aspecto adicional, la presente invención también proporciona procesos para la producción de los compuestos de la invención. Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden obtener de acuerdo con el Proceso 1, el cual se resume mediante el siguiente esquema de reacción.

En este proceso, paso 1.1, el sustituyente R^1 se puede transformar en otro sustituyente R^1 de acuerdo con los procedimientos convencionales.

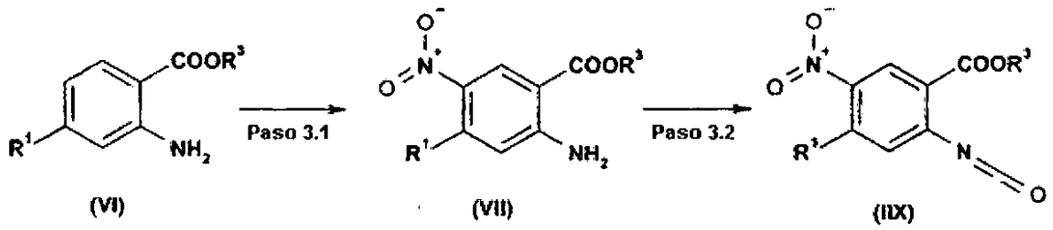


Además, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden obtener de acuerdo con el Proceso 2, el cual se resume mediante el siguiente esquema de reacción.



Dependiendo del patrón de sustitución, se puede preferir cualquiera de los Procesos 1 ó 2.

El material de partida de la Fórmula (IIX) se puede obtener de acuerdo con el Proceso 3, el cual se resume mediante el siguiente esquema de reacción.



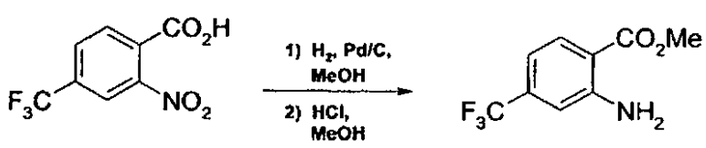
Los sustituyentes R^1 y R^2 de los compuestos de las Fórmulas (I) a (XII), y otros materiales de partida utilizados,

tienen el significado definido anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I); el sustituyente R^3 representa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia metilo.

Los procesos se describen con mayor detalle en seguida.

Paso 1.1: Un compuesto de la Fórmula (VI) se puede obtener sometiendo a un compuesto de la Fórmula (XII) a condiciones de reducción utilizando H_2 y un catalizador de paladio, por ejemplo (Valgeirsson, J.; Nielsen, E. Ø.; Peters, D.; Varming, T.; Mathiesen, C.; Kristensen, A. S.; Madsen, U. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 5834-5843), seguido por una reacción de esterificación con un alcohol R^3OH, tal como MeOH, y un ácido, tal como HCl (se prepararon productos similares, ver Hill, D. T.; Stanley, K. G.; Karoglan Williams, J. E.; Loev, B.; Fowler, P. J.; McCafferty, J. P.; Macko, E.; Berkoff, C. E.; Ladd, C. B. *J. Med. Chem.* 1983, 26, 865-869).

El siguiente esquema de reacción ilustra el paso 1.1 con mayor detalle.

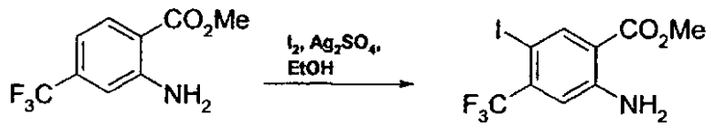


Los materiales de partida de la Fórmula (XII) son conocidos y/o se pueden obtener de acuerdo con los métodos conocidos, y/o se pueden obtener como se describe en los ejemplos.

Paso 1.2: Un compuesto de la Fórmula (V) se puede obtener mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (VI)

con yodo en la presencia de Ag_2SO_4, opcionalmente en la presencia de un solvente, por ejemplo etanol, y opcionalmente en la presencia de auxiliares de reacción adicionales.

El siguiente esquema de reacción ilustra el paso 1.2 con mayor detalle.



Paso 1.3: Un compuesto de la Fórmula (II) se puede preparar a partir de un compuesto de la Fórmula (V), sometiéndolo a reacciones catalizadas por Pd, por ejemplo, de Reacción de Stille, reacción de Suzuki, o reacción de Heck. En estos casos, podría ser adecuado proteger al grupo amino, por ejemplo, convirtiéndolo hasta un grupo acetamida.

Los reactivos de acoplamiento adecuados, tales como tributil-etoxi-vinil-estaño, tributil-(vinil)-estaño, tetrahidro-2-(2-propiniloxi)-2H-pirano, trimetil-silil-etinilo, tributil-estananilo, ó los intermediarios de (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol, el tributil-estananil-pirrol, y el ácido 3-furanborónico son conocidos.

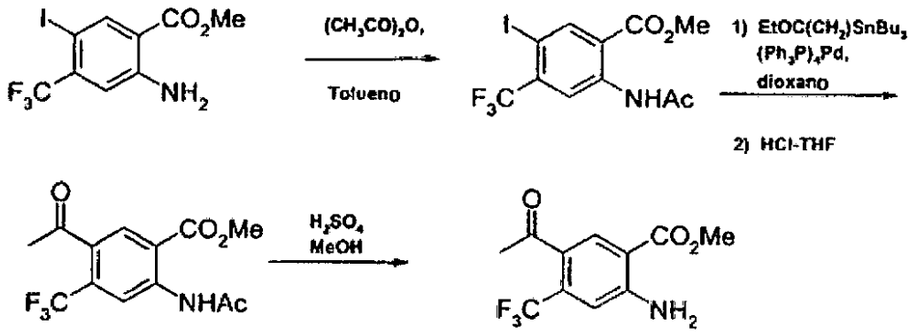
El catalizador de paladio adecuado, es decir, tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (0), cloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio (II), bis-(dibenciliden-acetona)-paladio, complejo de [1,1'-dicloro-[1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-paladio (II)/dicloro-metano, es conocido. Dependiendo del patrón de sustitución, la reacción se

puede llevar a cabo en la presencia de CuI.

Cuando se requiera, se pueden emplear bases adecuadas, tales como trietil-amina ó carbonato de potasio.

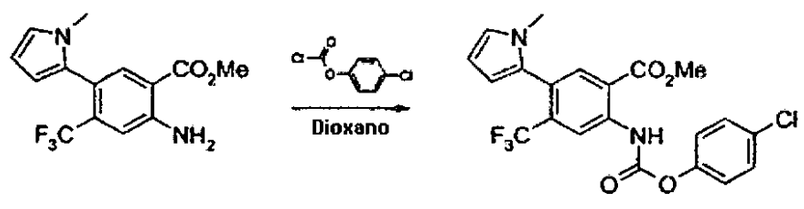
Los solventes adecuados son dicloro-metano, dioxano, tetrahidrofurano, tolueno.

El siguiente esquema de reacción ilustra el paso 1.2 con mayor detalle.



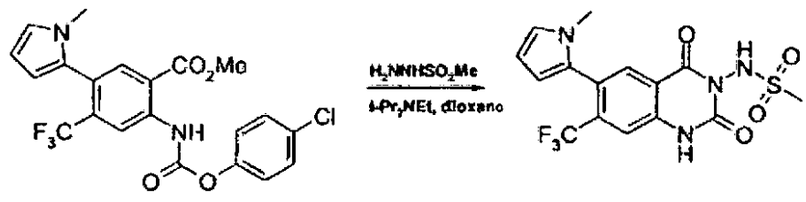
Paso 1.4: Un compuesto de la Fórmula (IV) se puede obtener mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (II) con cloroformato de 4-cloro-fenilo, opcionalmente en la presencia de un diluyente, y opcionalmente en la presencia de un auxiliar de reacción.

El siguiente esquema de reacción ilustra el paso 1.4 con mayor detalle.



Paso 1.5: Un compuesto de la Fórmula (I) se puede obtener sometiendo a un compuesto de la Fórmula (IV) a una ciclocondensación con sulfonil-hidrazina $H_2N\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}CH_3$, en un solvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano o dioxano, en la presencia de, o seguido por la adición de, una base, por ejemplo una solución acuosa de hidróxido de sodio, o una base orgánica tal como trietil-amina o base de Huenig.

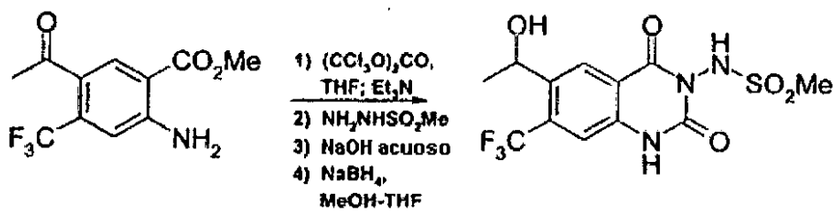
El siguiente esquema de reacción ilustra el paso 1.5 con mayor detalle.



Pasos 1.6, 1.7: Un compuesto de la Fórmula (III) se puede obtener mediante la conversión de un compuesto de la Fórmula (II) con fosgeno o trifosgeno, opcionalmente en la presencia de un diluyente, y opcionalmente en la presencia de un auxiliar de reacción. Subsecuentemente a la ciclocondensación con sulfonil-hidrazina $H_2N\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}CH_3$, opcionalmente en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano o dioxano, en la presencia de, o seguida por la adición de, una base, por ejemplo una solución acuosa de hidróxido de sodio, o una base orgánica tal como trietil-amina o base de Huenig, da como resultado la formación de un compuesto de la Fórmula (I). Los pasos 1.6 y 1.7 se pueden llevar a cabo con o sin el aislamiento de los

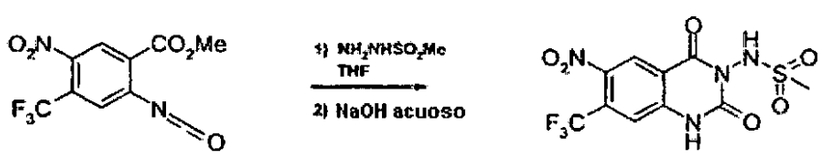
intermediarios resultantes.

El siguiente esquema de reacción ilustra los pasos 1.6 y 1.7 con mayor detalle.



Paso 2.1: Un compuesto de la Fórmula (IX) se puede obtener mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (IIX) con sulfonil-hidrazina $H_2N\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}CH_3$, opcionalmente en un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano o dioxano, en la presencia de, o seguida por la adición de, una base, por ejemplo una solución acuosa de hidróxido de sodio, o una base orgánica, tal como trietil-amina o base de Huenig, que da como resultado la formación de un compuesto de la Fórmula (I). El paso 2.1 se puede llevar a cabo con o sin el aislamiento de los intermediarios resultantes.

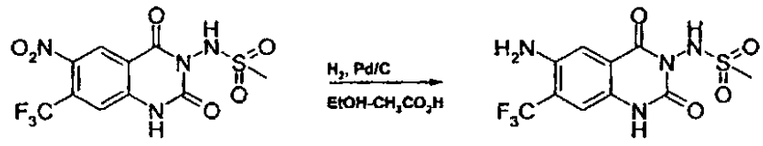
El siguiente esquema de reacción ilustra el paso 2.1 con mayor detalle.



Paso 2.2: Un compuesto de la Fórmula (X) se puede obtener mediante la reducción de un compuesto de la Fórmula (IX), por ejemplo con hidrógeno, opcionalmente en la presencia

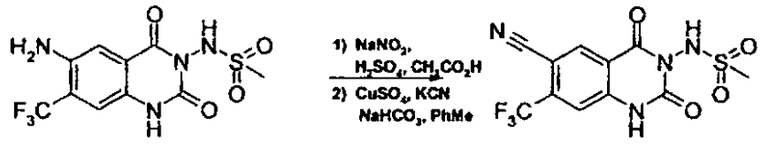
de un diluyente, tal como EtOH-CH_3COOH, y opcionalmente en la presencia de un catalizador, tal como Pd/C.

El siguiente esquema de reacción ilustra el paso 2.2 con mayor detalle.



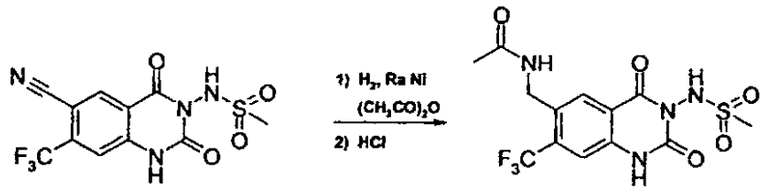
Paso 2.3: Un compuesto de la Fórmula (XI) se puede obtener por medio de una reacción de tipo Sandmeyer con un compuesto de la Fórmula (X).

El siguiente esquema de reacción ilustra el paso 2.3 con mayor detalle.



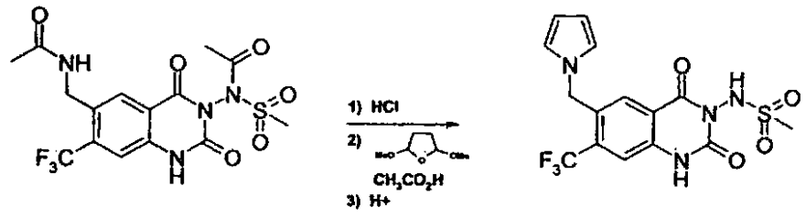
Paso 2.4: Un compuesto de la Fórmula (I') se puede obtener mediante la reducción de un compuesto de la Fórmula (XI), por ejemplo con hidrógeno, opcionalmente en la presencia de un catalizador, tal como níquel de Raney, opcionalmente en la presencia de un diluyente, y en la presencia de anhídrido acético.

El siguiente esquema de reacción ilustra el paso 2.4 con mayor detalle.



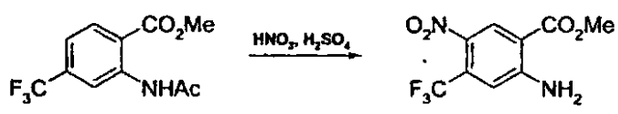
Paso 2.5: El compuesto de la Fórmula (I') - en donde R^2 representa acil-amino-metilo - se puede convertir hasta otros compuestos de la Fórmula I mediante reacciones conocidas, por ejemplo ciclación, sustitución, oxidación, y/o pasos de reducción.

El siguiente esquema de reacción ilustra el paso 2.5 con mayor detalle.



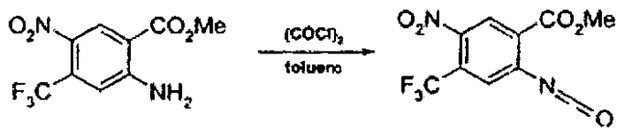
Paso 3.1: Un compuesto de la Fórmula (VII) se puede obtener mediante la nitración de un compuesto de la Fórmula (VI), por ejemplo utilizando ácido nítrico y ácido sulfúrico, opcionalmente en la presencia de un diluyente. En este caso, podría ser adecuado proteger al grupo amino, por ejemplo convertirlo hasta un grupo acetamida. El material de partida de la Fórmula (VI) se puede obtener, por ejemplo, de acuerdo con el paso 1.1.

El siguiente esquema de reacción ilustra el paso 3.1 con mayor detalle.



Paso 3.2: Un compuesto de la Fórmula (IIX) se puede obtener mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (VII) con fosgeno en un diluyente, por ejemplo tolueno.

El siguiente esquema de reacción ilustra el paso 3.2 con mayor detalle.



Con respecto al uso de grupos protectores a través de todos los pasos de reacción descritos, la formación de sales, por ejemplo para propósitos de purificación, y la síntesis de isómeros, se pueden aplicar las siguientes consideraciones:

Grupos protectores: En los pasos de reacción descritos anteriormente, se puede necesitar proteger a uno o más grupos funcionales, por ejemplo carboxilo, hidroxilo, amino, o mercapto, en los materiales de partida mediante grupos protectores. Los grupos protectores empleados pueden ya estar presentes en los precursores, y deben proteger a los grupos funcionales concernidos contra las reacciones secundarias indeseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan ellos mismos fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, a la remoción, típicamente mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o también mediante la actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, cuáles grupos protectores son adecuados con las

reacciones mencionadas anteriormente en la presente y más adelante en la presente. La protección de estos grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de remoción, se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides", Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Métodos de química orgánica*), Houben Weyl, 4ª Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakube y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Aminoácidos, péptidos, proteínas*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

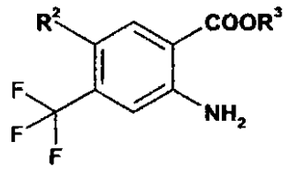
Sales: Las sales de adición de ácido se pueden producir a partir de las bases libres de una manera conocida, y *viceversa*.

Isómeros: Los compuestos de la Fórmula I en una forma ópticamente pura, se pueden obtener a partir de los racematos correspondientes de acuerdo con los procedimientos bien conocidos, por ejemplo HPLC con matriz quiral. De una

manera alternativa, se pueden utilizar materiales de partida ópticamente puros. Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo las mezclas de diaestereómeros, se pueden separar en sus isómeros correspondientes de una manera conocida por sí misma por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas diaestereoméricas, por ejemplo, se pueden separar en sus diaestereómeros individuales por medio de cristalización fraccionaria, cromatografía, distribución con solvente, y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar ya sea al nivel de un compuesto de partida, o en un compuesto de la Fórmula I mismo. Los enantiómeros se pueden separar a través de la formación de sales diaestereoméricas, por ejemplo mediante la formación de sal con un ácido quiral puro en enantiómeros, o por medio de cromatografía, por ejemplo mediante HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

Ciertos intermediarios de los pasos de reacción descritos anteriormente son novedosos y útiles para la fabricación de los compuestos de la Fórmula (I). Por consiguiente, estos compuestos están sujetos a un aspecto adicional de la invención.

Compuesto de la Fórmula (II'):



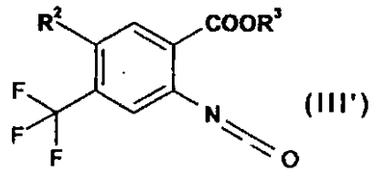
(II')

en donde:

R^2 tiene el significado dado anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I), y

R^3 representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia metilo.

Compuesto de la Fórmula (III'):



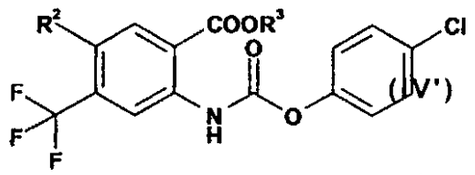
(III')

en donde:

R^2 tiene el significado dado anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I), y

R^3 representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia metilo.

Compuesto de la Fórmula (IV'):



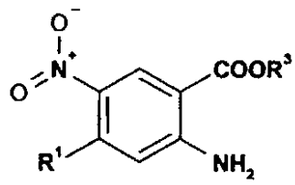
(IV')

en donde:

R^2 tiene el significado dado anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I), y

R^3 representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia metilo.

Compuesto de la Fórmula (VII):



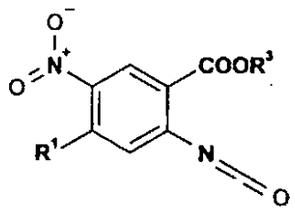
(VII)

en donde:

R^1 tiene el significado dado anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I), y

R^3 representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia metilo.

Compuesto de la Fórmula (IIX):



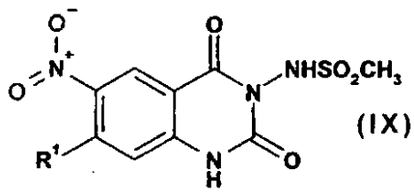
(IIX)

en donde:

R^1 tiene el significado dado anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I), y

R^3 representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia metilo.

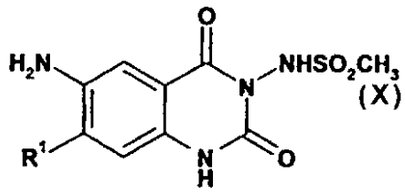
Compuesto de la Fórmula (IX):



(IX)

en donde R^1 tiene el significado dado anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I).

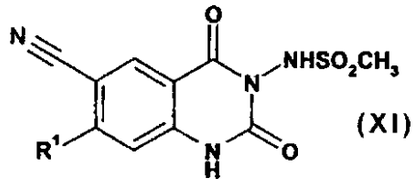
Compuesto de la Fórmula (X):



(X)

en donde R^1 tiene el significado dado anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I).

Compuesto de la Fórmula (XI):



(XI)

en donde R^1 tiene el significado dado anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I).

Los compuestos de la invención exhiben una actividad farmacológica, y, por consiguiente, son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos son potentes antagonistas del receptor de AMPA competitivos.

Los compuestos de la invención son especialmente efectivos como productos farmacéuticos en el tratamiento de epilepsia, en especial en los ataques parciales (simples, complejos, y parcial evolucionando ataques secundariamente generalizados), y en ataques generalizados [ausencia (típica y atípica), mioclónico, clónicos, tónicos, tónicos-clónicos, y atónicos].

Los compuestos de la invención también son especialmente

efectivos como productos farmacéuticos en el tratamiento de psicosis en esquizofrenia, en trastorno bipolar, en la Enfermedad de Parkinson, y en la psicosis inducida por fármacos y en la psicosis postictal, así como en la mejora de los síntomas positivos y negativos, y efectivos en los pacientes resistentes al tratamiento (cf. Kalkman HO, Loetscher EGAD67: the link between GABA-deficit hypothesis and the dopaminergic- and glutamatergic theories of psychosis. J. Neural. Transm. 2003, 1110, 803-812).

Adicionalmente, los compuestos de la invención son útiles como productos farmacéuticos en el tratamiento de cualquier patología, trastorno, o condición clínica que involucre una función alterada del receptor de AMPA, o un daño neuronal mediado por el receptor de AMPA, por ejemplo trastornos neurodegenerativos, tales como esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, en especial esquizofrenia crónica, ansiedad, depresión, trastornos de humor bipolares, trastornos de sueño, trastornos cognoscitivos, emesis, tinnitus, dolor, dolor neuronal, migraña, anestésicos, miopía, crecimiento tumoral, síntomas de abstinencia, condiciones isquémica e hipóxicas tales como embolia, hemorragia subaracnoidea, hipoxia perinatal, trauma del cerebro y de la médula espinal, lesión de la cabeza, presión intracraneal alta, y cualquier procedimiento quirúrgico potencialmente asociado con hipoxia del sistema nervioso central, y condiciones producidas

por las acciones de las neurotoxinas exógenas, del medio ambiente, incluyendo las producidas por infecciones, así como aquéllas producidas por cambios metabólicos, y encefalopatía hepática asociada con insuficiencia hepática.

Como una formulación intravenosa, los compuestos son útiles para el tratamiento del *status epilepticus* y como anestésicos, en particular para el tratamiento de trauma agudo del cerebro y otras lesiones del cerebro que requieran anestesia profunda.

Además, los agentes apropiadamente marcados son isótopos de la invención exhiben valiosas propiedades como agentes marcadores histopatológicos, agentes de formación de imágenes, y/o biomarcadores, referidos posteriormente en la presente como "marcadores", para el marcado selectivo del receptor de AMPA. De una manera más particular, los agentes de la invención son útiles como marcadores para marcar los receptores de AMPA centrales y periféricos *in vitro* ó *in vivo*. En particular, los compuestos de la invención que son apropiadamente marcados isotópicamente, son útiles como marcadores de PET. Estos marcadores de PET se marcan con uno o más átomos seleccionados a partir del grupo que consiste en ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F.

Por consiguiente, los agentes de la invención son útiles, por ejemplo, para determinar los niveles de ocupación del receptor de un fármaco que actúe en el receptor de AMPA, o para

propósitos de diagnóstico para enfermedades resultantes de un desequilibrio o disfunción de los receptores de AMPA, y para monitorear la efectividad de las farmacoterapias de estas enfermedades.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona un agente de la invención para utilizarse como un marcador para la formación de neuroimágenes.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición para marcar estructuras del cerebro y del sistema nervioso periférico que involucren a los receptores de AMPA *in vivo* e *in vitro*, la cual comprende un agente de la invención.

En todavía un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para marcar estructuras del cerebro y del sistema nervioso periférico que involucren a los receptores de AMPA *in vitro* ó *in vivo*, el cual comprende poner en contacto el tejido cerebral con un agente de la invención.

El método de la invención puede comprender un paso adicional con el objetivo de determinar si el agente de la invención marcó la estructura objetiva. Este paso adicional se puede efectuar observando la estructura objetiva utilizando tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de un solo fotón ((SPECT), o cualquier dispositivo que permita la detección de radiaciones radioactivas.

Para todas estas indicaciones, la dosificación apropiada,

por supuesto, variará dependiendo, por ejemplo, del compuesto de la invención empleado, del huésped, del modo de administración, y de la naturaleza y severidad de las condiciones que se estén tratando. Sin embargo, en general se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales con dosificaciones diarias de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo del animal. En los mamíferos superiores, por ejemplo en los seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 5 miligramos a aproximadamente 2 gramos de un compuesto de la invención convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

Los agentes activos de la invención se pueden administrar por cualquier vía convencional, en particular enteralmente, de preferencia oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona compuestos para utilizarse como un producto farmacéutico, en particular para utilizarse en el tratamiento de cualquier patología, trastorno, o condición clínica que involucre a los receptores de AMPA en su etiología, o que involucre daño neuronal mediado por el receptor de AMPA, y en especial para utilizarse en cualquiera de las indicaciones específicas citadas anteriormente en la presente.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende a los compuestos en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéutico. Estas composiciones se pueden fabricar de una manera convencional. Las formas de dosificación unitaria contienen, por ejemplo, de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 400 miligramos de un agente activo de acuerdo con la invención.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier patología, trastorno, o condición clínica que involucre a los receptores de AMPA en su etiología, o que involucre daño neuronal mediado por el receptor de AMPA.

Más aún, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de cualquier patología, trastorno, o condición clínica que involucre a los receptores de AMPA en su etiología, o que involucre daño neuronal mediado por el receptor de AMPA, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención.

Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden combinar con otros fármacos útiles para las indicaciones anteriormente mencionadas, por ejemplo en el caso de epilepsia, con otros fármacos anti-epilépticos, como barbituratos y sus

derivados, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoinas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, Lamotrigina, Levetiracetam y sus derivados, Topiramato, Pregabalina, Gabapentina, Zonisamida, Sultiam, Felbamato, y otros antagonistas de AMPA. Los compuestos de la invención también se pueden combinar con fármacos neurolépticos seleccionados a partir de la lista que consiste en fármacos anti-psicóticos atípicos, tales como clozapina, olanzapina, risperidona, y fármacos anti-psicóticos típicos tales como haloperidol. Por consiguiente, en los aspectos adicionales, la presente invención se refiere a:

- Combinaciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) y fármacos anti-epilépticos, adecuadas para el tratamiento de trastornos neurológicos.
- Combinaciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) para trastornos afectivos y de atención.
- Combinaciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) adecuadas para el tratamiento de trastornos neurológicos/psiquiátricos.
- Combinaciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) adecuadas para el tratamiento de trastornos oculares, en particular miopía.
- Combinaciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) adecuadas para el tratamiento de dolor, en especial dolor neuropático.

- Combinaciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) adecuadas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos/neurológicos, en particular esquizofrenia.
- Combinaciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) adecuadas para el tratamiento de trastornos neurológicos, en particular tinnitus.
- Combinaciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I), las cuales comprenden nootrópicos adecuados para el tratamiento de demencia.
- Combinaciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) adecuadas para el tratamiento de lesiones agudas del cerebro, por ejemplo trauma de cerebro, embolia, hipoxia.
- Combinaciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) adecuadas como anestésicos.

Estas combinaciones y sus usos se explican con mayor detalle más adelante en la presente. En cada caso, el término "antagonista del receptor de AMPA" se refiere a los compuestos definidos por la Fórmula (I). Los antagonistas del receptor de AMPA preferidos son los compuestos identificados en los ejemplos.

Combinaciones que Comprenden Fármacos Anti-epilépticos para el Tratamiento de Trastornos Neurológicos

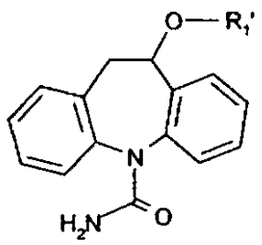
La presente invención también se refiere a combinaciones adecuadas para el tratamiento de trastornos neurológicos, en particular epilepsia. La epilepsia se caracteriza por descargas

anormales de las neuronas cerebrales, y típicamente se manifiestan como diferentes tipos de ataques. Del 20 al 30 por ciento de los pacientes de epilepsia son refractarios a la terapia actual.

De una manera sorprendente, el efecto de una combinación que comprenda dos fármacos anti-epilépticos seleccionados a partir de la lista que consiste en barbituratos y sus derivados, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, antagonistas de AMPA y otros fármacos anti-epilépticos, es mayor que el efecto aditivo de los fármacos anti-epilépticos combinados. Además, las combinaciones que se dan a conocer en la presente, se pueden utilizar para tratar epilepsia que sea refractaria a la monoterapia empleando uno de los componentes de combinación solo.

Por consiguiente, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, la cual comprende dos anti-epilépticos seleccionados a partir de la lista que consiste en barbituratos y sus derivados, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico, y otros derivados de ácidos grasos, antagonistas de AMPA y otros fármacos anti-epilépticos, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, separado, o en secuencia.

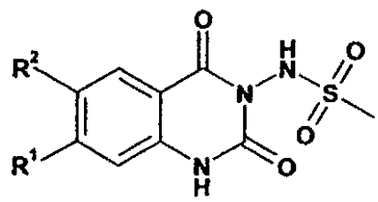
El término "barbituratos y sus derivados", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, fenobarbital, pentobarbital, mepobarbital, y primidona. El término "benzodiazepinas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, clonazepam, clobazam, diazepam, y lorazepam. El término "carboxamidas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, carbamazepina, oxcarbazepina, 10-hidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina, y los compuestos de la Fórmula (II):



(II)

en donde $R^{1'}$ representa alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-carbonilo. El término "hidantoínas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, fenitoína. El término "succinimidas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, etosuximida, fensuximida, y mesuximida. El término "ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, sal sódica del ácido valproico, monohidrato de clorhidrato de tiagabina, y vigabatrina. El término "otros fármacos anti-epilépticos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, levetiracetam, lamotrigina, gabapentina, sultiam, felbamato, los 1,2,3-1H-triazoles dados a conocer en la Patente Europea Número EP

114,347, en especial rufinamida [amida del ácido 1-(2,6-difluoro-bencil)-1H-[1,2,2]-triazol-4-carboxílico] y las 2-aril-8-oxo-dihidropurinas dadas a conocer en la Publicación Internacional Número WO99/28320. El término "antagonistas de AMPA", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, las 1H-quinazolin-2,4-dionas de la Fórmula I:



(I)

en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente, y sus sales; CX 691.EGIS 8332 (7-acetil-5-(4-amino-fenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3-]-benzodiazepin-8-carbonitrilo), GYKI 47261 (4-(8-cloro-2-metil-11H-imidazo-[1,2-c][2,3]benzo-diazepin-6-il)-bencen-amina), Irampanel (BIIR 561; N,N-dimetil-2-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenoxi]-etanamina), KRP 199 (ácido 7-[4-[[[[(4-carboxi-fenil)-amino]-carbonil]-oxi]-metil]-1H-imidazol-1-il]-3,4-dihidro-3-oxo-6-(trifluoro-metil)-2-quinoxalin-carboxílico), NS 1209 (sal monosódica del ácido 2-[[[5-[4-[(dimetil-amino)-sulfonil]-fenil]-1,2,6,7,8,9-hexahidro-8-metil-2-oxo-3H-pirrolo-[3,2-h]-isoquinolin-3-iliden]-amino]-oxi]-4-hidroxi-butanoico, por ejemplo preparado como se describe en la Publicación Internacional Número WO 98/14447), topiramato (TOPAMAX, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metil-etiliden)-beta-D-fructo-piranosa, preparación, por ejemplo, como se describe en la

27

Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 535475), talampanel ((R)-7-acetil-5-(4-amino-fenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepina, preparación, por ejemplo, como se describe en la Patente Europea Número EP 492485), y deshidrato del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-7-nitro-2,3-dioxo-5-quinoxalinil)-metil]-amino]-metil]-fosfónico.

El fenobarbital se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Luminal^{MR}, La primidona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Mylepsinum^{MR}. El clonazepam se puede administrar, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Antelepsin^{MR}. El diazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Diazepam Desitin^{MR}. El lorazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Tavor^{MR}. La carbamazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Tegretal^{MR} ó Tegretol^{MR}. La oxcarbazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Trileptal^{MR}. La oxcarbazepina es bien conocida de la literatura [ver, por ejemplo, Schuetz H. y colaboradores, Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)]. La preparación del compuesto de la Fórmula II, en donde

R_1' es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-carbonilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, se describe, por ejemplo en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,753,646. La 10-hidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina se puede preparar como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 3,637,661. La 10-hidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,316,417. La fenitoína se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Epanutin^{MR}. La etosuximida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Suxinutin^{MR}. La mesuximida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Petinutin^{MR}. La sal sódica del ácido valproico se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Leptilan^{MR}. El monohidrato de clorhidrato de tiagabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Gabitril^{MR}. La vigabatrina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Sabril^{MR}. El levetiracetam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada

Keppra[MR]. La lamotrigina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Lamictal[MR]. La gabapentina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Neurontin[MR]. El sultiam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Ospolot[MR]. El felbamato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Taloxa[MR]. El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Topamax[MR]. Los 1,2,3-1H-triazoles dados a conocer en la Patente Europea Número EP 114,347, se pueden administrar, por ejemplo, en la forma como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 6,455,556. Las 2-aril-8-oxo-dihidro-purinas dadas a conocer en la Publicación Internacional Número WO99/28320 se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se describe en la Publicación Internacional Número WO99/28320. Los compuestos de la Fórmula I, así como su proceso de producción y las composiciones farmacéuticas de los mismos, se conocen, por ejemplo, de la Publicación Internacional Número WO 98/17672.

La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck

Index", o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora a la presente como referencia. Cualquier persona experta en la materia está absolutamente capacitada para identificar a los ingredientes activos, y basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones farmacéuticas y las propiedades en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

El término "una preparación combinada", como se utiliza en la presente, define especialmente un "estuche de partes" en el sentido de que el primero y el segundo ingredientes activos, como se definen anteriormente, se pueden dosificar de una manera independiente, o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, es decir, de una manera simultánea o en diferentes puntos del tiempo. Las partes del estuche de partes se pueden administrar entonces, por ejemplo, de una manera simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos del tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. De una manera muy preferible, los intervalos de tiempo se seleccionan de tal manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de solamente cualquiera de los ingredientes activos. La proporción de las

cantidades totales del ingrediente activo 1 al ingrediente activo 2, que se vayan a administrar en la preparación combinada, se puede variar, por ejemplo, con el objeto de tratar con las necesidades de una sub-población de pacientes que se vayan a tratar, o con las necesidades del paciente individual, cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la edad, sexo, peso, peso corporal, etc., de los pacientes. De preferencia, hay cuando menos un efecto benéfico, por ejemplo, una mejora mutua del efecto del primero y segundo ingredientes activos, en particular un sinergismo, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos convenientes adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos de los primero y segundo ingredientes activos; y en especial un fuerte sinergismo de los primero y segundo ingredientes activos.

Se entenderá que, en la discusión de los métodos, las referencias a los ingredientes activos también incluyen a las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos, por ejemplo, tienen cuando menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También se pueden formar las sales de adición de ácido correspondientes teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tengan un grupo ácido (por ejemplo, COOH), también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también

se puede utilizar en la forma de un hidrato, o puede incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

Una combinación farmacéutica que comprenda a dos anti-epilépticos seleccionados a partir de la lista que consiste en barbituratos y sus derivados, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, antagonistas de AMPA y otros fármacos anti-epilépticos, en donde los ingredientes activos estén presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si está presente cuando menos un grupo formador de sal, será referida posteriormente en la presente como una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

De una manera sorprendente, la administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN da como resultado un efecto terapéutico benéfico, en especial sinérgico, u otros efectos benéficos sorprendentes, por ejemplo menos efectos secundarios, comparándose con una monoterapia que aplique solamente uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, se puede evidenciar en estudios preclínicos conocidos como tales, por ejemplo la Prueba de Ataque Audiogénico, o los métodos descritos en los Ejemplos.

La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, se puede demostrar en un estudio

clínico. Estos estudios clínicos de preferencia son estudios clínicos doble-ciegos, de selección aleatoria, en pacientes con epilepsia. Estos estudios demuestran, en particular, el sinergismo de los ingredientes activos de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN. Los efectos benéficos sobre la epilepsia se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios, o por los cambios en el diseño del estudio que sean conocidos como tales para una persona experta en la materia. En particular, los estudios son adecuados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos, y una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis más bajas de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, que las dosificaciones no solamente necesitan ser con frecuencia más pequeñas, sino que también se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar con el objeto de disminuir la incidencia de los efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que se van a tratar. Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN se pueden utilizar, en particulár, para el tratamiento de epilepsia que sea refractaria a la monoterapia.

Se prefiere más una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN que comprenda, como ingredientes activos, dos fármacos anti-epilépticos, en donde un primer anti-epiléptico se selecciona a partir de carboxamidas, en especial carbamazepina,

oxcarbazepina, 10-hidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina, un compuesto de la Fórmula II en donde R_1' representa acetoxilo, monohidrato de clorhidrato de tiagabina, fenobarbital, levetiracetam, pregabalina, brivaracetam, y lamotrigina, y un segundo anti-epiléptico sea un antagonista de AMPA.

Es un objetivo de esta invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda una cantidad, que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra epilepsia, la cual comprenda cuando menos dos anti-epilépticos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta composición, los primero y segundo ingredientes activos se pueden administrar juntos, uno después del otro, o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada, o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, y son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, las cuales comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de cuando menos un ingrediente farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en especial adecuados para aplicación enteral o parenteral. La vía de

administración preferida de las formas de dosificación de la presente invención, es oralmente.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 100 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquéllas que están en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas con azúcar, tabletas, cápsulas, o supositorios, y además ampolletas. Si no se indica de otra forma, éstas se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución, o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario del ingrediente o de los ingredientes activos contenidos en una dosis individual de cada forma de dosificación, no necesita por sí mismo constituir una cantidad efectiva, debido a que se puede alcanzar la cantidad efectiva necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, o alcoholes; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación,

lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de las preparaciones sólidas orales, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, y tabletas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más conveniente, en cuyo caso, obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN para la preparación de un medicamento para el tratamiento de epilepsia.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente que tenga epilepsia, el cual comprende administrar al animal una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN en una cantidad que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra la epilepsia, y en donde los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Más aún, la presente invención proporciona un paquete comercial que comprende, como ingredientes activos, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en el tratamiento de epilepsia.

En particular, se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN de una manera simultánea o en secuencia y en cualquier orden, y los

componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de las enfermedades de acuerdo con la invención puede comprender: (i) la administración del primer ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) la administración del segundo ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, en cantidades conjuntamente efectivas terapéuticamente, de preferencia en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en la presente. Los ingredientes activos individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se pueden administrar por separado en diferentes tiempos durante el transcurso de la terapia, o de una manera concurrente en formas de combinación dividida o individual. Además, el término "administración" también abarca el uso de un profármaco de un ingrediente activo que se convierta *in vivo* hasta el ingrediente activo. Por consiguiente, se entiende que la presente invención abarca todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternado, y el término "administración" se debe interpretar de conformidad con lo mismo.

En una modalidad preferida de la invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se utiliza para el tratamiento de epilepsia que sea refractaria a la monoterapia.

La dosificación efectiva de cada uno de los ingredientes

activos empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN puede variar dependiendo del compuesto particular o de la composición farmacéutica empleada, del modo de administración, de la severidad de la condición que se esté tratando. Por consiguiente, el régimen de dosificación para la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la vía de administración, y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria, puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales, requerida para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la condición. La precisión óptima para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produzca eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos para los sitios objetivos. Esto involucra una consideración de la distribución, equilibrio, y eliminación de los ingredientes activos.

Cuando los componentes de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se aplican en la forma de los fármacos individuales comerciados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar de acuerdo con la información proporcionada en el folleto del fármaco comerciado respectivo, con el objeto de dar como resultado el efecto benéfico descrito en la presente, si no se menciona de otra manera. En particular,

el fenobarbital se puede administrar a un paciente adulto

en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 3 miligramos/-kilogramo de peso corporal, y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 4 miligramos/kilogramo de peso corporal, divididos en dos unidades separadas.

La pirimidona se puede administrar a un paciente adulto y a niños mayores de 9 años de edad, en una dosificación diaria total de 0.75 a 1.5 gramos.

El clonazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 miligramos, y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 3 miligramos, divididos en 3 ó 4 unidades separadas.

El diazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 miligramos, y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 miligramos.

El lorazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0.044 miligramos/kilogramo de peso corporal, y aproximadamente 0.05 miligramos/kilogramo de peso corporal.

La carbamazepina se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente

600 y aproximadamente 2,000 miligramos, y a un paciente pediátrico mayor de 6 años de edad en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 400 y aproximadamente 600 miligramos.

La oxcarbazepina se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 600 y aproximadamente 2,400 miligramos, y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 46 miligramos/kilogramo de peso corporal.

La fenitoína se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 300 miligramos, y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 200 miligramos.

La etosuximida se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de aproximadamente 15 miligramos/kilogramo de peso corporal, y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de aproximadamente 20 miligramos/kilogramo de peso corporal.

La sal sódica del ácido valproico se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de aproximadamente 20 miligramos/kilogramo de peso corporal, y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de aproximadamente 30 miligramos/kilogramo de peso corporal.

El monohidrato de clorhidrato de tiagabina se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 70 miligramos.

La vigabatrina se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 gramos.

El levetiracetam se puede administrar a un paciente mayor de 16 años de edad, en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 1,000 y aproximadamente 3,000 miligramos.

La lamotrigina se puede administrar a un paciente mayor de 12 años de edad, en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 200 miligramos.

La gabapentina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 900 y aproximadamente 2,400 miligramos.

El sultiam se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 miligramos/kilogramo de peso corporal.

El felbamato se puede administrar a un paciente mayor de 14 años de edad en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2,400 y aproximadamente 3,600 miligramos.

El topiramato se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 500 miligramos.

Combinaciones para Trastornos Afectivos y de Atención

La presente invención también se refiere a combinaciones adecuadas para el tratamiento de trastornos neurológicos/psiquiátricos, en particular trastornos afectivos y de atención.

De una manera sorprendente, el efecto de una combinación que comprenda cuando menos un antagonista del receptor de AMPA y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en litio, sal sódica del ácido valproico, anti-psicóticos convencionales, anti-psicóticos atípicos, lamotrigina, metil-fenidato, anti-depresivos y anti-epilépticos, es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones que se dan a conocer en la presente se pueden utilizar para tratar trastornos afectivos y de atención que sean refractarios a la monoterapia empleando uno de los componentes de combinación solo.

Por consiguiente, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, la cual comprende cuando menos un antagonista del receptor de AMPA y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en litio, sal sódica del ácido valproico, anti-psicóticos convencionales, anti-psicóticos atípicos, lamotrigina, metil-fenidato, anti-depresivos y anti-epilépticos, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal

farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado, o en secuencia.

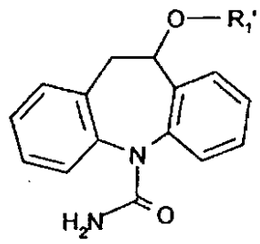
El término "trastornos afectivos y de atención", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, trastorno bipolar, por ejemplo psicosis maniaco-depresivas, manía con o sin característica psicótica, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), y otros trastornos de atención, por ejemplo autismo, así como los estados de comportamiento caracterizados por retiro social, por ejemplo síntomas negativos.

El término "litio", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, acetato de litio, carbonato de litio, cloruro de litio, citrato de litio, y sulfato de litio. El término "anti-psicóticos convencionales", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, haloperidol y flufenazina. El término "anti-psicóticos atípicos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita, olanzapina, quetiapina, y risperidona. El término "anti-depresivos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, anti-depresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recuperación de serotonina (SSRI), o inhibidores selectivos de la recuperación de serotonina y norepinefrina (SNRI). Un anti-depresivo tricíclico adecuado para la presente invención se selecciona en especial a partir de amitriptilina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dibenzepina, dotiepina, doxepina, imipramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina,

maprotilina, mianserina, y mirtazepina. Un inhibidor selectivo de la recuperación de serotonina adecuado para la presente invención se selecciona en especial a partir de fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, y escitalopram, y un inhibidor selectivo de la recuperación de serotonina y norepinefrina se selecciona a partir de venlafaxina y duloxetina.

El término "anti-epilépticos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, barbituratos y sus derivados, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, antagonistas de AMPA y otros fármacos anti-epilépticos, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado, o en secuencia.

El término "barbituratos y sus derivados", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, fenobarbital, pentobarbital, mepobarbital, y primidona. El término "benzodiazepinas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, clonazepam, diazepam, y lorazepam. El término "carboxamidas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, carbamazepina, oxcarbazepina, 10-hidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina, y los compuestos de la Fórmula II:



(II)

en donde R_1' representa alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-carbonilo. El término "hidantoínas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, fenitoína. El término "succinimidas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, etosuximida, fensuximida, y mesuximida. El término "ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, sal sódica del ácido valproico, monohidrato de clorhidrato de tiagabina, y vigabatrina. El término "otros fármacos anti-epilépticos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, levetiracetam, lamotrigina, gabapentina, sultiam, felbamato, los 1,2,3-1H-triazoles dados a conocer en la Patente Europea Número EP 114,347, en especial rufinamida [amida del ácido 1-(2,6-difluoro-bencil)-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico], y las 2-aril-8-oxodihidro-purinas dadas a conocer en la Publicación Internacional Número WO99/28320.

El acetato de litio se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Quilonorm^{MR}. El carbonato de litio se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercia, por

ejemplo bajo la marca comercial registrada Eskalith^{MR}. El citrato de litio se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Litarex^{MR}. El sulfato de litio se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Lithium-Duriles^{MR}, o, por ejemplo, mediante liberación transdérmica (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 6,375,990). La sal sódica del ácido valproico se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Divalproex Sodium^{MR}. El haloperidol se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Haloperidol STADA^{MR}. La olanzapina se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Zyprexa^{MR}. La risperidona se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Risperdal^{MR}. La quetiapina se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Seroquel^{MR}. La flufenazina se puede administrar, por ejemplo en la forma de su diclorhidrato como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Prolixin^{MR}. La lamotrigina se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Lamictal^{MR}. La fluoxetina se puede administrar, por ejemplo en la forma de su

37

clorhidrato como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Prozac[MR]. La paroxetina se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Paxil[MR]. El metil-fenidato se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Ritalin[MR].

El metil-fenidato es el medicamento psicotrópico más comúnmente prescrito para niños en los Estados Unidos, primordialmente para el tratamiento de niños diagnosticados con trastorno de déficit de atención (ADD) y Trastorno de Hiperactividad con Déficit de Atención (ADHD), y por lo tanto, está ampliamente disponible. El metil-fenidato se describe en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 2,838,519 y 2,957,880. Las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,922,736; 5,908,850; 5,773,478; 6,113,879 describen la administración del D-treo-metil-fenidato para tratar trastornos del sistema nervioso. Las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,100,401; 6,121,453; y 6,162,919 describen procesos para la preparación de sustancialmente el único enantiómero del d-treo-metil-fenidato. Las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,874,090 y 5,837,284 describen formulaciones de liberación sostenida del metil-fenidato. Todas estas citas se incluyen a la presente como referencia.

El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Topamax^{MR}. Los compuestos de la Fórmula I, así como su proceso de producción y las composiciones farmacéuticas de los mismos, se conocen, por ejemplo, de la Publicación Internacional Número WO98/17672.

La estructura de los ingredientes activos identificados por números de códigos, nombres genéricos o comerciales, y su preparación, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" (por ejemplo, M. J. O'Neil y colaboradores, editores, 'The Merck Index', 13ª Edición, Merck Research Laboratories, 2001), o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora a la presente como referencia. Cualquier persona experta en este campo está absolutamente capacitada para identificar los ingredientes activos, y, basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones farmacéuticas y las propiedades en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

El término "una preparación combinada", como se utiliza en la presente, define especialmente un "estuche de partes", en el sentido de que los primero y segundo ingredientes activos, como se definen anteriormente, se pueden dosificar de una manera independiente, o mediante el uso de diferentes combinaciones

fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, es decir, de una manera simultánea o en diferentes puntos del tiempo. . Las partes del estuche de partes se pueden administrar entonces, por ejemplo, de una manera simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos del tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. De una manera muy preferible, los intervalos de tiempo se seleccionan de tal manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de solamente cualquiera de los ingredientes activos. La proporción de las cantidades totales del ingrediente activo 1 al ingrediente activo 2, que se vayan a administrar en la preparación combinada, se puede variar, por ejemplo, con el objeto de tratar con las necesidades de una sub-población de pacientes que se vayan a tratar, o con las necesidades del paciente individual, cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la edad, sexo, peso, peso corporal, etc., de los pacientes. De preferencia, hay cuando menos un efecto benéfico, por ejemplo, una mejora mutua del efecto del primero y segundo ingredientes activos, en particular un sinergismo, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos convenientes adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos de los primero y segundo ingredientes activos, y en especial un fuerte sinergismo de los primero y segundo

ingredientes activos.

Se entenderá que, en la discusión de los métodos, las referencias a los ingredientes activos también incluyen a las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos, por ejemplo, tienen cuando menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También se pueden formar las sales de adición de ácido correspondientes teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tengan un grupo ácido (por ejemplo, COOH), también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede utilizar en la forma de un hidrato, o puede incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

Una combinación farmacéutica que comprenda cuando menos un antagonista del receptor de AMPA y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en litio, sal sódica del ácido valproico, anti-psicóticos convencionales, anti-psicóticos atípicos, lamotrigina, metil-fenidato, y anti-depresivos, en donde los ingredientes activos estén presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si está presente cuando menos un grupo formador de sal, será referida posteriormente en la presente como una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

De una manera sorprendente, la administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN da como resultado un efecto

39

terapéutico benéfico, en especial sinérgico, u otros efectos benéficos sorprendentes, por ejemplo menos efectos secundarios, comparándose con una monoterapia que aplique solamente uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

La actividad de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN en el tratamiento de trastornos afectivos es evidenciada, por ejemplo, en las pruebas preclínicas adecuadas para detectar fármacos que inviertan los efectos estimulantes psico-motores.

Prueba 1: Locomoción inducida por el antagonista de NMDA:

Se utilizan ratas machos. En principio, se forman ocho grupos de tratamiento:

1) Antagonista del receptor de AMPA seguido por el solvente 2 y el solvente 3, para estudiar los efectos del antagonista del receptor de AMPA sobre la actividad locomotora.

2) Solvente 1, componente de combinación, y solvente 3, para estudiar los efectos del componente de combinación sobre la actividad locomotora.

3) Solvente 1, solvente 2, seguido por el antagonista del receptor de NMDA competitivo de ácido (S)-2-amino-3-(2'-cloro-5-fosfono-metil-bifenil-3-il)-propiónico, referido posteriormente en la presente como SDZ 220-581 (10 miligramos/kilogramo), para estudiar la inducción de la actividad hiper-locomotora.

4) Antagonista del receptor de AMPA, seguido por el

solvente 2 y SDZ 220-581.

5) Solvente 1, seguido por el componente de combinación, y SDZ 220-581.

6) La COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN (dosis de cada ingrediente activo en las dosis cercanas al umbral), seguida por el solvente 3.

7) La COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN (dosis de cada ingrediente activo en las dosis cercanas al umbral), seguida por SDZ 220-581 (10 miligramos/kilogramo).

8) Solvente 1 - solvente 2 - solvente 3.

Las ratas se asignan aleatoriamente a tres grupos de pre-tratamiento (n=10/grupo de dosis). Los fármacos se administran subcutáneamente (s.c.), 15 minutos antes del SDZ 220-581. Inmediatamente después, los animales reciben SDZ 220-581, se colocan en el monitor de actividad durante un período de 60 minutos. Se analiza la actividad locomotora durante los 30 minutos iniciales.

La locomoción se registra con un sistema video-rastreador. Los animales están en un ciclo normal de 12/12 horas de día-noche, con la luz encendida a las 06:00 horas. Los experimentos se llevan a cabo en una habitación con iluminación desvanecida entre las 07:00 horas y las 15:00 horas. Los animales se colocan en un área redonda (diámetro de 42 centímetros, altura de 32 centímetros) hecha de plástico de poli-cloruro de vinilo gris.

Prueba 2: Ladeado y giro de la cabeza inducidos por el

bloqueador de canal de NMDA:

Se utilizan ratas machos adultas. Los animales se seleccionan aleatoriamente para los siguientes grupos de tratamiento (n=10 por grupo):

1) Antagonista del receptor de AMPA (t = -15 minutos) seguido por el solvente 2 (t = -15 minutos) y el solvente 3 (t = 0 minutos), para estudiar si se induce ladeado y giro de la cabeza mediante el antagonista del receptor de AMPA dado solo.

2) Solvente 1 (t = -15 minutos), componente de combinación (t = -15 minutos), y solvente 3 (t = 0 minutos), para estudiar si se induce el ladeado y giro de la cabeza mediante el componente de combinación dado solo.

3) Solvente 1 (t = -15 minutos), solvente 2 (t = -15 minutos), seguido por fenciclidina (PCP; un bloqueador del canal de NMDA, dosificado en 3 y 10 miligramos/kilogramo, t = 0 minutos), para inducir el giro y ladeado de la cabeza.

4) Antagonista del receptor de AMPA (t = -15 minutos) seguido por el solvente 2 (t = -15 minutos) y PCP (t = 0 minutos).

5) Solvente 1 (t = -15 minutos) seguido por el componente de combinación (t = -15 minutos) y PCP (t = 0 minutos).

6) La COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN (dosis de cada ingrediente activo en las dosis cercanas al umbral (t = -15 minutos)), seguida por el solvente 3 (t = 0 minutos).

7) La COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN (dosis de cada

ingrediente activo en las dosis cercanas al umbral (t = -15 minutos)), seguida por PCP (3 y 10 miligramos/kilogramo, t = 0 minutos).

8) Solvente 1 (t = -15 minutos), solvente 2 (t = -15 minutos), solvente 3 (t = 0 minutos).

Se administran subcutáneamente la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN (en t= -15 minutos)y PCP (en t = 0 minutos), en un volumen de 1 mililitro/kilogramo. Las video-grabaciones del comportamiento de los animales durante el período de 0 a 30 minutos en seguida de PCP, son calificadas por un observador que no está consciente del tratamiento previo de los animales. El ladeado de la cabeza (oscilación de la cabeza repetidamente por cuando menos 2 centímetros a la izquierda y a la derecha), y el giro de la cabeza (volteando alrededor utilizando las patas delanteras, mientras que las patas traseras permanecen más o menos en la posición original) se califican como presente (1) o ausente (0), cada 5 minutos, por la duración de 1 minuto. Se suman las calificaciones para los animales individuales, y se utilizan las calificaciones del grupo para el análisis estadístico (prueba-t con corrección de Bonferroni).

Las respuestas locomotoras inducidas por el antagonista de NMDA reflejan un estado de tipo psicosis/manía. El bloqueo de esta actividad indica una actividad anti-psicótico y anti-maniaca. Además, la mejora del ladeado y giro de la cabeza sugiere una desinhibición del comportamiento (= tipo ansiolítico/anti-

depresivo), y una actividad sociotrópica. Por consiguiente, los compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos afectivos, incluyen trastornos bipolares, por ejemplo psicosis maniaco-depresiva, estados psicóticos extremos, por ejemplo manía con característica psicótica y cambios de humor excesivos cuando se desea una estabilización del comportamiento. En adición, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se indica en ADHD (trastornos de hiperactividad con déficit de atención) y en otros trastornos de atención, por ejemplo autismo, así como en los estados del comportamiento caracterizados por retiro social, por ejemplo síntomas negativos.

La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN también se puede demostrar en un estudio clínico. Estos estudios clínicos de preferencia son estudios clínicos doble-ciegos de selección aleatoria, en pacientes con trastornos afectivos y de atención. Estos estudios demuestran, en particular, el sinergismo de los ingredientes activos de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN. Los efectos benéficos sobre los trastornos afectivos y de atención se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios, o mediante cambios en el diseño del estudio, que son conocidos como tales por una persona experta en este campo. En particular, los estudios son adecuados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos y una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis más bajas de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, que las dosificaciones no solamente necesitan ser con frecuencia más pequeñas, sino que también se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar con el objeto de disminuir la incidencia de los efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que se van a tratar. Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN se pueden utilizar, en particular, para el tratamiento de trastornos afectivos y de atención que sean refractarios a la monoterapia.

Es un objetivo de esta invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda una cantidad que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra los trastornos afectivos y de atención, la cual comprende cuando menos un antagonista del receptor de AMPA, cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en litio, sal sódica del ácido valproico, anti-psicóticos convencionales, anti-psicóticos atípicos, lamotrigina, metil-fenidato, y anti-depresivos, y cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta composición, los primero y segundo ingredientes activos se pueden administrar juntos, uno después del otro, o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la

invención se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, y son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, las cuales comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de cuando menos un ingrediente farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en especial adecuados para aplicación enteral o parenteral. La vía de administración preferida de las formas de dosificación de la presente invención, es oralmente.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 100 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquéllas que están en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas con azúcar, tabletas, cápsulas, o supositorios, y además ampolletas. Si no se indica de otra forma, éstas se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución, o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario del ingrediente o de los ingredientes activos contenidos en una dosis individual de cada forma de dosificación, no necesita por sí mismo constituir una

cantidad efectiva, debido a que se puede alcanzar la cantidad efectiva necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, o alcoholes; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de las preparaciones sólidas orales, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, y tabletas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más conveniente, en cuyo caso, obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos.

Además, la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos y de atención.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente que tenga trastornos afectivos y de atención, el cual comprende administrar al animal una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN en un cantidad que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra los trastornos afectivos y de atención, y en donde los compuestos pueden estar presentes en la forma de sus sales

farmacéuticamente aceptables.

Más aún, la presente invención proporciona un paquete comercial que comprende, como ingredientes activos, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en el tratamiento de trastornos afectivos y de atención.

En particular, se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN de una manera simultánea o en secuencia y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de trastornos afectivos y de atención de acuerdo con la invención puede comprender: (i) la administración del primer ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) la administración del segundo ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, en cantidades conjuntamente efectivas terapéuticamente, de preferencia en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en la presente. Los ingredientes activos individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se pueden administrar por separado en diferentes tiempos durante el transcurso de la terapia, o de una manera concurrente en formas de combinación dividida o individual.

Además, el término "administración" también abarca el uso de un profármaco de un ingrediente activo que se convierta *in vivo* hasta el ingrediente activo. Por consiguiente, se entiende que la presente invención abarca todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternado, y el término "administración" se debe interpretar de conformidad con lo mismo.

En una modalidad preferida de la invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se utiliza para el tratamiento de trastornos afectivos y de atención que sean refractarios a la monoterapia.

La dosificación efectiva de cada uno de los ingredientes activos empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN puede variar dependiendo del compuesto particular o de la composición farmacéutica empleada, del modo de administración, de la severidad de la condición que se esté tratando. Por consiguiente, el régimen de dosificación para la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la vía de administración, y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria, puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales, requerida para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la condición. La precisión óptima para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produzca eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen basado en la cinética de la

disponibilidad de los ingredientes activos para los sitios objetivos. Esto involucra una consideración de la distribución, equilibrio, y eliminación de los ingredientes activos.

Cuando los componentes de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se aplican en la forma de los fármacos individuales comerciados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar de acuerdo con la información proporcionada en el folleto del fármaco comerciado respectivo, con el objeto de dar como resultado el efecto benéfico descrito en la presente, si no se menciona de otra manera. En particular,

El topiramato se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 500 miligramos.

El haloperidol se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2.5 y aproximadamente 30 miligramos.

El litio se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 2 gramos.

La olanzapina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2.5 y aproximadamente 20 miligramos.

La quetiazina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 500 y aproximadamente 600 miligramos.

La risperidona se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 miligramos.

La sal sódica del ácido valproico se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2,000 y aproximadamente 3,000 miligramos.

La amitriptilina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 300 miligramos.

La clomipramina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 150 miligramos.

La desipramina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 25 y aproximadamente 200 miligramos.

El ácido {[(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-metil}-fosfónico se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de aproximadamente 60 a aproximadamente 400 miligramos.

Combinaciones para Ansiedad

La presente invención también se refiere a combinaciones adecuadas para el tratamiento de trastornos neurológicos/psiquiátricos, en particular trastornos de ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacentes.

De una manera sorprendente, el efecto de una combinación que comprenda cuando menos un antagonista del receptor de AMPA y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recuperación de serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de la recuperación de serotonina y norepinefrina (SNRI), buspirona, y pregabalina, es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones dadas a conocer en la presente se pueden utilizar para tratar trastornos de ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacentes, que sean refractarios a la monoterapia empleando uno de los componentes de la combinación solo.

Por consiguiente, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, la cual comprende cuando menos un antagonista del receptor de AMPA, y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recuperación de serotonina, inhibidores selectivos de la recuperación de serotonina y norepinefrina, buspirona, y pregabalina, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, separado, o en secuencia.

El término "ansiedad u otros trastornos psiquiátricos son

sintomatología de ansiedad subyacentes", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se restringe a, trastornos de ansiedad, tales como trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de tensión post-traumática, trastorno obsesivo-compulsivo, pánico y ansiedad que se presentan en seguida de dejar los psicoestimulantes o de ingerir otros psicotrópicos con potencial de abuso.

Un inhibidor selectivo de la recuperación de serotonina adecuado (SSRI, por sus siglas en inglés) para la presente invención se selecciona en especial a partir de fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, y escitalopram.

Un inhibidor selectivo de la recuperación de serotonina y norepinefrina adecuado para la presente invención se selecciona en especial a partir de venlafaxina y duloxetina.

El término "benzodiazepinas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, clonazepam, diazepam, y lorazepam.

La buspirona se puede administrar en forma libre o como una sal, por ejemplo como su clorhidrato, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Anxut^{MR}, Buspar^{MR}, ó Bespar^{MR}. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 3,717,634. El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Topamax^{MR}. Los

compuestos de la Fórmula I, así como su proceso de producción y sus composiciones farmacéuticas, son conocidos, por ejemplo, de la Publicación Internacional Número WO 98/17672. La fluoxetina se puede administrar, por ejemplo, en la forma de su clorhidrato como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Prozac^{MR}. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la Patente Canadiense Número CA 2002182. La paroxetina (((3S,4R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-metil]-4-(4-fluoro-fenil)-piperidina) se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Paxil^{MR}. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 3,912,743. La sertralina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Zoloft^{MR}. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,536,518. El clonazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Antelepsin^{MR}. El diazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Diazepam Desitin^{MR}. El lorazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Tavor^{MR}. El citalopram se puede administrar en forma libre o como una sal, por ejemplo

como su bromhidrato, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Cipramil[MR]. El escitalopram se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Cipralex[MR]. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la Patente Número AU623144. La venlafaxina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Trevilor[MR]. La duloxetina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Cymbalta[MR]. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la Patente Canadiense Número CA 1302421.

La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora a la presente como referencia. Cualquier persona experta en la materia está absolutamente capacitada para identificar a los ingredientes activos, y basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones farmacéuticas y las propiedades en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

El término "una preparación combinada", como se utiliza en

la presente, define especialmente un "estuche de partes" en el sentido de que el primero y el segundo ingredientes activos, como se definen anteriormente, se pueden dosificar de una manera independiente, o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, es decir, de una manera simultánea o en diferentes puntos del tiempo. Las partes del estuche de partes se pueden administrar entonces, por ejemplo, de una manera simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos del tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. De una manera muy preferible, los intervalos de tiempo se seleccionan de tal manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de solamente cualquiera de los ingredientes activos. La proporción de las cantidades totales del ingrediente activo 1 al ingrediente activo 2, que se vayan a administrar en la preparación combinada, se puede variar, por ejemplo, con el objeto de tratar con las necesidades de una sub-población de pacientes que se vayan a tratar, o con las necesidades del paciente individual, cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la edad, sexo, peso, peso corporal, etc., de los pacientes. De preferencia, hay cuando menos un efecto benéfico, por ejemplo, una mejora mutua del efecto del primero y segundo ingredientes activos, en particular un sinergismo, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos

convenientes adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos de los primero y segundo ingredientes activos, y en especial un fuerte sinergismo de los primero y segundo ingredientes activos.

Se entenderá que, en la discusión de los métodos, las referencias a los ingredientes activos también incluyen a las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos, por ejemplo, tienen cuando menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También se pueden formar las sales de adición de ácido correspondientes teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tengan un grupo ácido (por ejemplo, COOH), también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede utilizar en la forma de un hidrato, o puede incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

Una combinación farmacéutica que comprenda cuando menos un antagonista del receptor de AMPA y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recuperación de serotonina, inhibidores selectivos de la recuperación de serotonina y norepinefrina, buspirona, y pregabalina, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si

está presente cuando menos un grupo formador de sal, será referida posteriormente en la presente como una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

De una manera sorprendente, la administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN da como resultado un efecto terapéutico benéfico, en especial sinérgico, u otros efectos benéficos sorprendentes, por ejemplo menos efectos secundarios, comparándose con una monoterapia que aplique solamente uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

La actividad farmacológica de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN en el tratamiento de las sintomatologías de ansiedad es evidenciada, por ejemplo, en estudios preclínicos conocidos como tales, por ejemplo el modelo de hipertermia inducida por tensión.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar la invención en su alcance.

Se utilizan ratones machos. Los animales tratados se colocan en su jaula-hogar durante 1 hora. Este intervalo de tiempo puede depender del componente de combinación, y por consiguiente, puede ser más largo o más corto. Después de este tiempo de tratamiento previo, se mide la temperatura corporal nuclear utilizando una sonda rectal. Subsecuentemente, el animal se coloca de regreso en la jaula, y se repite la medición después de 15 minutos. La primera medición rectal, incluyendo el manejo,

es una situación de tensión para el animal, que hace que se eleve la temperatura corporal. Se sabe que los compuestos ansiolíticos previenen el incremento en la temperatura corporal nuclear en respuesta a la primera medición. En principio, se forman cuatro grupos de tratamiento:

1) Solvente seguido por solvente.

2) Tratamiento previo con solvente, seguido por el componente de combinación.

3) Antagonista del receptor de AMPA seguido por solvente.

4) La COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN (dosis bajas de cada ingrediente activo).

Los ratones se asignan aleatoriamente a estos grupos de tratamiento previo (n=10/grupo de dosis). Los fármacos se administran subcutáneamente (s.c.) u oralmente (p.o.), en dosis cercanas al umbral cuando se administran solos.

La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, también se puede demostrar en un estudio clínico. Estos estudios clínicos de preferencia son estudios clínicos doble-ciegos de selección aleatoria, en pacientes con ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacentes. Estos estudios demuestran, en particular, el sinergismo de los ingredientes activos de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN. Los efectos benéficos sobre la ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con

sintomatologías de ansiedad subyacentes, se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios, o mediante cambios en el diseño del estudio, que son conocidos como tales por una persona experta en la materia. Los estudios son en particular adecuados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos y una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis más bajas de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, que las dosificaciones no solamente necesitan ser con frecuencia más pequeñas, sino que también se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar con el objeto de disminuir la incidencia de los efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que se van a tratar. Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN se pueden utilizar, en particular, para el tratamiento de ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacentes que sean refractarios a la monoterapia.

Es un objetivo de esta invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda una cantidad que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra la ansiedad y otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacentes, la cual comprende cuando menos un antagonista del receptor de AMPA, cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en benzodiazepinas, inhibidores

selectivos de la recuperación de serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de la recuperación de serotonina y norepinefrina (SNRI), buspirona, y pregabalina, y cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta composición, los primero y segundo ingredientes activos se pueden administrar juntos, uno después del otro, o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, y son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, las cuales comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de cuando menos un ingrediente farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en especial adecuados para aplicación enteral o parenteral. La vía de administración preferida de las formas de dosificación de la presente invención, es oralmente.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 100 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de

combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquéllas que están en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas con azúcar, tabletas, cápsulas, o supositorios, y además ampolletas. Si no se indica de otra forma, éstas se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución, o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario del ingrediente o de los ingredientes activos contenidos en una dosis individual de cada forma de dosificación, no necesita por sí mismo constituir una cantidad efectiva, debido a que se puede alcanzar la cantidad efectiva necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, o alcoholes; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de las preparaciones sólidas orales, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, y tabletas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más conveniente, en cuyo caso, obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos.

Además, la presente invención se refiere al uso de una

COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN para la preparación de un medicamento para el tratamiento de ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacentes.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente que tenga ansiedad modelada en un paradigma particular, el cual comprende administrar al animal una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN en una cantidad que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra la ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacentes, y en donde los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Más aún, la presente invención proporciona un paquete comercial que comprende, como ingredientes activos, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en el tratamiento de ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacentes.

En particular, se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN de una manera simultánea o en secuencia y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de

ansiedad subyacentes de acuerdo con la invención puede comprender: (i) la administración del primer ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) la administración del segundo ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, en cantidades conjuntamente efectivas terapéuticamente, de preferencia en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en la presente. Los ingredientes activos individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se pueden administrar por separado en diferentes tiempos durante el transcurso de la terapia, o de una manera concurrente en formas de combinación dividida o individual. Además, el término "administración" también abarca el uso de un profármaco de un ingrediente activo que se convierta *in vivo* hasta el ingrediente activo. Por consiguiente, se entiende que la presente invención abarca todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternado, y el término "administración" se debe interpretar de conformidad con lo mismo.

En una modalidad preferida de la invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se utiliza para el tratamiento de ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacentes que sean refractarias a la monoterapia.

La dosificación efectiva de cada uno de los ingredientes activos empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN puede

variar dependiendo del compuesto particular o de la composición farmacéutica empleada, del modo de administración, de la severidad de la condición que se esté tratando. Por consiguiente, el régimen de dosificación para la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la vía de administración, y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria, puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales, requerida para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la condición. La precisión óptima para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produzca eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos para los sitios objetivos. Esto involucra una consideración de la distribución, equilibrio, y eliminación de los ingredientes activos.

Cuando los componentes de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se aplican en la forma de los fármacos individuales comerciados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar de acuerdo con la información proporcionada en el folleto del fármaco comerciado respectivo, con el objeto de dar como resultado el efecto benéfico descrito en la presente, si no se menciona de otra manera. En particular,

El topiramato se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 250 y

aproximadamente 500 miligramos.

La buspirona se puede administrar en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60 miligramos.

El clonazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 miligramos, y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 3 miligramos, divididos en 3 ó 4 unidades separadas.

El diazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 miligramos, y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 miligramos.

El lorazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0.044 miligramos/kilogramo de peso corporal y aproximadamente 0.05 miligramos/kilogramo de peso corporal.

El citalopram se puede administrar en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 60 miligramos.

La paroxetina se puede administrar en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50 miligramos.

La venlafaxina se puede administrar en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 70 y aproximadamente 150 miligramos.

El ácido {[(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-metil}-fosfónico se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de aproximadamente 60 a aproximadamente 400 miligramos.

Combinaciones para Miopía

La presente invención también se refiere a combinaciones adecuadas para el tratamiento de trastornos oculares, en particular miopía.

La miopía (visión corta) es un error del enfoque visual que hace que los objetos distantes se vean borrosos. Una persona con visión corta puede leer fácilmente el diagrama de visión de Jaeger (el diagrama para lectura de cerca), pero encuentra difícil de leer el diagrama de visión de Snellen (el diagrama para distancia). Esta visión borrosa se presenta cuando la longitud física del ojo es mayor que la longitud óptica. Por esta razón, la visión corta se desarrolla con frecuencia en los niños en edad escolar que están creciendo rápidamente o en los adolescentes, y progresa durante los años de crecimiento, requiriendo de cambios frecuentes en los anteojos o en los lentes de contacto. Normalmente se detiene el progreso cuando se termina el crecimiento a principios de los 20 años de edad. La visión corta

afecta a hombres y mujeres por igual, y aquéllos con una historia familiar de visión corta tienen más probabilidades de desarrollarla. La visión corta con frecuencia puede ser compensada mediante el uso de anteojos o lentes de contacto, que cambian el punto de enfoque para la retina. Además, existen varios procedimientos quirúrgicos que reconfiguran la córnea, cambiando el punto de enfoque desde enfrente de la retina hasta la retina. La mayoría de los ojos con visión corta son enteramente sanos, pero un pequeño número de personas con miopía desarrollan una forma de degeneración retinal.

De una manera sorprendente, el efecto de una combinación que comprenda cuando menos un antagonista del receptor de AMPA y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en pirenzepina, telenzepina, orto-metoxi-silahexociclio, ácido gamma-amino-butírico (GABA) y agonistas de GABA, es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Adicionalmente, las combinaciones dadas a conocer en la presente se pueden utilizar para tratar miopía que sea refractaria a la monoterapia empleando uno de los componentes de la combinación solo.

Por consiguiente, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, que comprende cuando menos un antagonista del receptor de AMPA y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en pirenzepina,

telenzepina, orto-metoxi-sila-hexociclio, ácido gamma-amino-butírico (GABA), y agonistas de GABA, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, separado, o en secuencia.

El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Topamax^{MR}. Los compuestos de la Fórmula I, así como su proceso de producción y sus composiciones farmacéuticas, se conocen, por ejemplo, de la Publicación Internacional Número WO 98/17672.

La piranzepina, telenzepina, y orto-metoxi-sila-hexociclio, se pueden aplicar como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,122,522.

El término "ácido gamma-amino-butírico (GABA) y antagonistas de GABA", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO03/032975.

La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora a la presente como

referencia. Cualquier persona experta en la materia está absolutamente capacitada para identificar a los ingredientes activos, y basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones farmacéuticas y las propiedades en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

El término "una preparación combinada", como se utiliza en la presente, define especialmente un "estuche de partes" en el sentido de que el primero y el segundo ingredientes activos, como se definen anteriormente, se pueden dosificar de una manera independiente, o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, es decir, de una manera simultánea o en diferentes puntos del tiempo. Las partes del estuche de partes se pueden administrar entonces, por ejemplo, de una manera simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos del tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. De una manera muy preferible, los intervalos de tiempo se seleccionan de tal manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de solamente cualquiera de los ingredientes activos. La proporción de las cantidades totales del ingrediente activo 1 al ingrediente activo 2, que se vayan a administrar en la preparación combinada, se puede variar, por ejemplo, con el objeto de tratar con las

necesidades de una sub-población de pacientes que se vayan a tratar, o con las necesidades del paciente individual, cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la edad, sexo, peso, peso corporal, etc., de los pacientes. De preferencia, hay cuando menos un efecto benéfico, por ejemplo, una mejora mutua del efecto del primero y segundo ingredientes activos, en particular un sinergismo, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos convenientes adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos de los primero y segundo ingredientes activos, y en especial un fuerte sinergismo de los primero y segundo ingredientes activos.

Se entenderá que, en la discusión de los métodos, las referencias a los ingredientes activos también incluyen a las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos, por ejemplo, tienen cuando menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También se pueden formar las sales de adición de ácido correspondientes teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tengan un grupo ácido (por ejemplo, COOH), también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede utilizar en la forma de un hidrato, o puede incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

Una combinación farmacéutica que comprenda cuando

menos un antagonista del receptor de AMPA y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en pirenzepina, telenzepina, orto-metoxi-sila-hexociclio, ácido gamma-amino-butírico (GABA) y antagonistas de GABA, en donde los ingredientes activos estén presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si está presente cuando menos un grupo formador de sal, será referida posteriormente en la presente como una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

De una manera sorprendente, la administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN da como resultado un efecto terapéutico benéfico, en especial sinérgico, u otros efectos benéficos sorprendentes, por ejemplo menos efectos secundarios, comparándose con una monoterapia que aplique solamente uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, se puede evidenciar en estudios pre-clínicos conocidos como tales, por ejemplo los métodos descritos en la presente.

La actividad contra la miopía de los compuestos, por ejemplo, se indica en pruebas convencionales, por ejemplo en el modelo de acuerdo con R. A. Stone y colaboradores [*Proc. Natl. Acad. Sci.* (EUA) 86, 704-706 (1989)], en donde se produce miopía experimental en pollos, con la administración de

aproximadamente 0.1 a aproximada-mente 1 miligramo/kilogramo de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN en gotas para los ojos.

Además, la actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, se puede demostrar en un estudio clínico. Estos estudios clínicos de preferencia son estudios clínicos doble-ciegos aleatoriamente seleccionados en pacientes con miopía. Estos estudios demuestran, en particular, el sinergismo de los ingredientes activos de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN. Los efectos benéficos sobre la miopía se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios, o mediante cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales por una persona experta en la técnica. Los estudios son en particular adecuados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos, y una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis más bajas de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, que las dosificaciones no solamente necesitan ser con frecuencia más pequeñas, sino que también se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar con el objeto de disminuir la incidencia de los efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que se van a tratar. Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN se pueden utilizar, en particular, para el tratamiento de miopía que sea refractaria a la monoterapia.

En una modalidad de la invención, los antagonistas del receptor de AMPA utilizados en la presente invención, son antagonistas del receptor de AMPA competitivos.

Es un objetivo de esta invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda una cantidad que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra miopía, la cual comprende cuando menos un antagonista del receptor de AMPA, cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en pirenzepina, telenzepina, orto-metoxi-sila-hexociclio, ácido gamma-amino-butírico (GABA), y agonistas de GABA, y cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta composición, los primero y segundo ingredientes activos se pueden administrar juntos, uno después del otro, o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de cuando menos un ingrediente farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN de preferencia se aplican tópicamente al ojo en soluciones oftalmológicas de aproximadamente el 0.002 a aproximadamente 0.02 por ciento. El vehículo oftálmico es tal que la COMBINACIÓN

DE LA INVENCIÓN se mantiene en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir que penetre la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN en las regiones córnea e interna del ojo. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, un ungüento, aceite vegetal, o un material encapsulador.

Además, la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN para la preparación de un medicamento para el tratamiento de miopía.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente que tenga miopía, el cual comprende administrar al animal una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN en una cantidad que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra la miopía, y en donde los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para controlar el crecimiento post-natal de un ojo de un animal de sangre caliente en maduración, en especial un ser humano, cuyo método comprende administrar una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN en una cantidad que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente para controlar el crecimiento post-natal.

Más aún, la presente invención proporciona un paquete comercial que comprende, como ingredientes activos, la

COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en el tratamiento de miopía.

En particular, se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN de una manera simultánea o en secuencia y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de miopía de acuerdo con la invención puede comprender: (i) la administración del primer ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) la administración del segundo ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, en cantidades conjuntamente efectivas terapéuticamente, de preferencia en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en la presente. Los ingredientes activos individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se pueden administrar por separado en diferentes tiempos durante el transcurso de la terapia, o de una manera concurrente en formas de combinación dividida o individual. Además, el término "administración" también abarca el uso de un profármaco de un ingrediente activo que se convierta *in vivo* hasta el ingrediente activo. Por consiguiente, se entiende que la

presente invención abarca todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternado, y el término "administración" se debe interpretar de conformidad con lo mismo.

En una modalidad preferida de la invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se utiliza para el tratamiento de miopía que sea refractaria a la monoterapia.

La dosificación efectiva de cada uno de los ingredientes activos empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN puede variar dependiendo del compuesto particular o de la composición farmacéutica empleada, del modo de administración, de la severidad de la condición que se esté tratando. Por consiguiente, el régimen de dosificación para la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la vía de administración, y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico, oftalmólogo, o veterinario de una experiencia ordinaria, puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales, requerida para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la condición. La precisión óptima para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produzca eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos para los sitios objetivos. Esto involucra una consideración de la distribución, equilibrio, y eliminación de los ingredientes activos.

Cuando los componentes de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se aplican en la forma de los fármacos individuales comerciados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar de acuerdo con la información proporcionada en el folleto del fármaco comerciado respectivo, con el objeto de dar como resultado el efecto benéfico descrito en la presente, si no se menciona de otra manera. En particular,

el topiramato se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 500 miligramos.

Ejemplo 1: Gotas para los ojos: se preparan gotas para los ojos conteniendo los ingredientes indicados en seguida, mediante técnicas convencionales:

Composición	**mg/ml**
COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN	1.0
Glicerol	25.0
Cloruro de benzalconio	0.105
Hidroxi-propil-metil-celulosa	1.0
Agua para inyecciones	hasta 1.0 ml

Cuando los componentes de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se aplican en la forma como los fármacos individuales comerciados, su dosificación y modo de

administración pueden tener lugar de acuerdo con la información proporcionada en el folleto del fármaco comerciado respectivo, con el objeto de dar como resultado el efecto benéfico descrito en la presente, si no se menciona en la presente de otra manera.

Combinaciones para dolor neuropático

La presente invención también se refiere a combinaciones adecuadas para el tratamiento de dolor, en especial dolor neuropático.

La presente invención se refiere a combinaciones adecuadas para el tratamiento de dolor de diversa génesis o etiología.

El término "dolor de diversa génesis o etiología" incluye, pero no se limita a, dolor inflamatorio, hiperalgesia, y en particular dolor crónico, y significa en particular dolor a consecuencia de trauma, por ejemplo asociado con quemaduras, calambres, fracturas, o similares, subsecuente a intervención quirúrgica, por ejemplo como analgésicos post-operativos, así como dolor inflamatorio de diversa génesis, por ejemplo dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), dolor miofascial (por ejemplo, lesión muscular), dolor de la espalda baja, dolor inflamatorio crónico, fibromialgia, dolor neuropático crónico, por ejemplo neuropatía diabética, dolor de miembro fantasma y dolor perioperativo (cirugía general, cirugía ginecológica), así como dolor asociado, por ejemplo, con angina, menstruación, o cáncer.

El término "dolor neuropático", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se restringe a, dolor que acompaña con frecuencia a lesiones de nervios resultantes de un número de patologías, incluyendo amputación, o condiciones tales como diabetes, neuralgia post-herpética, o neuralgia trigeminal. La hiperalgesia y la alodinia asociadas con dolor neuropático, son particularmente intratables y pobremente tratadas en la clínica mediante tratamientos tales como opiatos.

De una manera sorprendente, el efecto de una combinación que comprenda cuando menos un antagonista del receptor de AMPA y cuando menos un componente de combinación seleccionado a partir del grupo que consiste en inhibidores de ciclo-oxigenasa, antagonistas del receptor vanilloide, opioides, anti-depresivos tricíclicos, anti-convulsionantes, inhibidores de catepsina S, y agonistas del receptor $GABA_b$, es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Adicionalmente, las combinaciones que se dan a conocer en la presente se pueden utilizar para tratar dolor que sea refractario a la monoterapia empleando uno de los componentes de la combinación solo.

Por consiguiente, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, que comprende cuando menos un antagonista del receptor de AMPA y cuando menos un componente de combinación seleccionado a partir del grupo que consiste en inhibidores de ciclo-oxigenasa, antagonistas del

receptor vanilloide, opioides, anti-depresivos tricíclicos, anti-convulsionantes, inhibidores de catepsina S, y agonistas del receptor $GABA_b$, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehiculo farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, separado, o en secuencia.

El término "dolor" se refiere en particular, pero no se limita a, dolor neuropático.

El término "inhibidores de ciclo-oxigenasa", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, inhibidores específicos de COX-2, por ejemplo celecoxib y rofecoxib, y fármacos anti-inflamatorios no esteroidales (NSAIDs), por ejemplo ácido acetil-salicílico y derivados del ácido propiónico.

El término "anti-depresivos tricíclicos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, Anafranil®, Asendin®, Aventyl®, Elavil®, Endep®, Norfranil®, Norpramin®, Pamelor®, Sinequan®, Surmontil®, Tipramine®, Tofranil®, Vivactil®, y Tofranil-PM®.

El término "anti-convulsionantes", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, oxcarbazepina y gabapentina.

El término "inhibidores de catepsina S", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número

WO03/020287.

El término "agonistas del receptor $GABA_b$", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, L-baclofeno.

El término "opioide", como se utiliza en la presente, se refiere a todos los fármacos, tanto naturales como sintéticos, con acciones de tipo morfina. Un opioide adecuado para la presente invención se selecciona en especial a partir del grupo que comprende alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencil-morfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclorfano, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diamprimida, dihidro-codeína, dihidro-morfina, eptazocina, etil-morfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, hidroxi-petidina, levofenacil-morfano, levorfanol, lofentanil, metil-morfina, morfina, necomorfina, normetadona, normorfina, opio, oxicodona, oximorfona, folcodina, profadol, y sufentanil.

Por ejemplo, el anfetanil se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Rapifen^{MR}; la alilprodina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Alperidine^{MR}; la anileridina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Leritine^{MR}; la bencil-morfina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Peronine^{MR}; la bezitramida se puede

administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Burgodin^{MR}; la buprenorfina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Buprenex^{MR}; el butorfanol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Torate^{MR}; la dextromoramida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Palfium^{MR}; la dezocina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Dalgan^{MR}; la dihidro-codeína se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Novicodin^{MR}; la dihidro-morfina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Paramorfan^{MR}; la eptazocina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Sedapain^{MR}; la etilmorfina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Dionin^{MR}; el fentanilo se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Fentanest^{MR} ó Leptanal^{MR}; la hidrocodona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Bekadid^{MR} ó Calmodid^{MR}; la hidromorfona se puede

administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Novolaudon^{MR}; la hidroxi-petidina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Bemidone^{MR}; El levorfanol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Dromoran^{MR}; la normetadona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Ticarda^{MR}; la oxicodona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Dihydrone^{MR}, y la oximorfona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Numorphan^{MR}.

El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Topamax^{MR}. Los compuestos de la Fórmula I, así como su proceso de producción y sus composiciones farmacéuticas, se conocen, por ejemplo, de la Publicación Internacional Número WO 98/17672.

La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido

correspondiente de las mismas se incorpora a la presente como referencia. Cualquier persona experta en la materia está absolutamente capacitada para identificar a los ingredientes activos, y basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones farmacéuticas y las propiedades en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

El término "una preparación combinada", como se utiliza en la presente, define especialmente un "estuche de partes" en el sentido de que el primero y el segundo ingredientes activos, como se definen anteriormente, se pueden dosificar de una manera independiente, o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, es decir, de una manera simultánea o en diferentes puntos del tiempo. Las partes del estuche de partes se pueden administrar entonces, por ejemplo, de una manera simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos del tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. De una manera muy preferible, los intervalos de tiempo se seleccionan de tal manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de solamente cualquiera de los ingredientes activos. La proporción de las cantidades totales del ingrediente activo 1 al ingrediente activo 2, que se vayan a administrar en la preparación combinada, se

puede variar, por ejemplo, con el objeto de tratar con las necesidades de una sub-población de pacientes que se vayan a tratar, o con las necesidades del paciente individual, cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la edad, sexo, peso, peso corporal, etc., de los pacientes. De preferencia, hay cuando menos un efecto benéfico, por ejemplo, una mejora mutua del efecto del primero y segundo ingredientes activos, en particular un sinergismo, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos convenientes adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos de los primero y segundo ingredientes activos, y en especial un fuerte sinergismo de los primero y segundo ingredientes activos.

Se entenderá que, en la discusión de los métodos, las referencias a los ingredientes activos también incluyen a las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos, por ejemplo, tienen cuando menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También se pueden formar las sales de adición de ácido correspondientes teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tengan un grupo ácido (por ejemplo, COOH), también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede utilizar en la forma de un hidrato, o puede incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

Una combinación farmacéutica que comprenda cuando menos un antagonista del receptor de AMPA y cuando menos un componente de combinación seleccionado a partir del grupo que consiste en inhibidores de ciclo-oxigenasa, antagonistas del receptor vanilloide, opioides, anti-depresivos tricíclicos, anti-convulsionantes, inhibidores de catepsina S, y agonistas del receptor $GABA_b$, en donde los ingredientes activos estén presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si está presente cuando menos un grupo formador de sal, será referida posteriormente en la presente como una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

De una manera sorprendente, la administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN da como resultado un efecto terapéutico benéfico, en especial sinérgico, u otros efectos benéficos sorprendentes, por ejemplo menos efectos secundarios, comparándose con una monoterapia que aplique solamente uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, se puede evidenciar en estudios pre-clínicos conocidos como tales, por ejemplo los métodos descritos en los Ejemplos.

La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, se puede demostrar en un estudio clínico. Estos estudios clínicos de preferencia son estudios

clínicos doble-ciegos de selección aleatoria en pacientes con dolor. Estos estudios demuestran, en particular, el sinergismo de los ingredientes activos de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN. Los efectos benéficos sobre el dolor se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios, o mediante cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales por una persona experta en este campo. Los estudios son adecuados en particular para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos, y una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis más bajas de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, que las dosificaciones no solamente necesitan ser con frecuencia más pequeñas, sino que también se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar con el objeto de disminuir la incidencia de los efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que se van a tratar. Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN se pueden utilizar, en particular, para el tratamiento de dolor que sea refractario a la monoterapia.

En una modalidad de la invención, los antagonistas del receptor de AMPA utilizados en la presente invención, son antagonistas del receptor de AMPA competitivos.

En otra modalidad de la presente invención, los antagonistas del receptor de AMPA se seleccionan a partir de

EGIS 8332 (7-acetil-5-(4-amino-fenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-8-carbonitrilo), GYKI 47261 (4-(7-cloro-2-metil-4H-3,10,10a-triaza-benzo[f]azulen-9-il)-fenil-amina), Irampanel (BIIR 561; N,N-dimetil-2-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenoxi]-etanamina), KRP 199 (ácido 7-[4-[[[[(4-carboxi-fenil)-amino]-carbonil]-oxi]-metil]-1H-imidazol-1-il]-3,4-dihidro-3-oxo-6-(trifluoro-metil)-2-quinoxalin-carboxílico), NS 1209 (sal monosódica del ácido 2-[[[5-[4-[(dimetil-amino)-sulfonil]-fenil]-1,2,6,7,8,9-hexahidro-8-metil-2-oxo-3H-pirrolo-[3,2-h]-isoquinolin-3-iliden]-amino]-oxi]-4-hidroxi-butanoico, por ejemplo preparado como se describe en la Publicación Internacional Número WO 98/14447), topiramato (TOPAMAX, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metil-etiliden)-beta-D-fructo-piranosa, preparación, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 535475), talampanel (LY-300164, (R)-7-acetil-5-(4-amino-fenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzo-diazepina, preparación, por ejemplo, como se describe en la Patente Europea Número EP 492485), YM90K (6-imidazol-1-il-7-nitro-1,4-dihidro-quinoxazolina-2,3-diona), S-34730 (ácido 7-cloro-6-sulfamoil-2-(1H)-quinolinon-3-fosfónico), Zonampanel (YM-872; (ácido 7-imidazol-1-il-6-nitro-2,3-dioxo-3,4-dihidro-2H-quinoxazolin-1-il)-acético)), GYKI-52466 (4-(8-metil-9H-1,3-dioxa-6,7-diaza-ciclohepta[f]inden-5-il)-fenil-amina), ZK-200775 (MPQX, (ácido 7-morfolin-4-il-2,3-dioxo-6-fluoro-metil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-ilmetil)-fosfónico)), CP-

465022 (3-(2-cloro-fenil)-2-[2-(6-dietil-amino-metil-piridin-2-il)-vinil]-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona), SYM-2189 (propil-amida del ácido 4-(4-amino-fenil)-6-metoxi-1-metil-1H-ftalazin-2-carboxílico), SYM-2206 (propil-amida del ácido 8-(4-amino-fenil)-5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]ftalazin-6-carboxílico), RPR-117824 (ácido (4-oxo-2-fosfono-5,10-dihidro-4H-imidazo[1,2-a]-indeno[1,2-e]-pirazin-9-il)-acético), LY-293558 (ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidro-isoquinolin-3-carboxílico), y deshidrato del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-7-nitro-2,3-dioxo-5-quinoxalinil)-metil]-amino]-metil]-fosfónico.

Es un objetivo de esta invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda una cantidad que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra el dolor, la cual comprende cuando menos un antagonista del receptor de AMPA, y cuando menos un componente de combinación seleccionado a partir del grupo que consiste en inhibidores de ciclo-oxigenasa, antagonistas del receptor vanilloide, opioides, anti-depresivos tricíclicos, anti-convulsionantes, inhibidores de catepsina S, y agonistas del receptor $GABA_b$, y cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta composición, los primero y segundo ingredientes activos se pueden administrar juntos, uno después del otro, o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, y son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, las cuales comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de cuando menos un ingrediente farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en especial adecuados para aplicación enteral o parenteral. La vía de administración preferida de las formas de dosificación de la presente invención, es oralmente.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 100 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquéllas que están en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas con azúcar, tabletas, cápsulas, o supositorios, y además ampolletas. Si no se indica de otra forma, éstas se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución, o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario del ingrediente o de los ingredientes activos contenidos en una dosis individual de cada

forma de dosificación, no necesita por sí mismo constituir una cantidad efectiva, debido a que se puede alcanzar la cantidad efectiva necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, o alcoholes; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de las preparaciones sólidas orales, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, y tabletas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más conveniente, en cuyo caso, obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos.

Además, la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dolor.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente que tenga dolor, el cual comprende administrar al animal una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN en una cantidad que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra el dolor, y en donde los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Más aún, la presente invención proporciona un paquete comercial que comprende, como ingredientes activos, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en el tratamiento de dolor.

En particular, se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN de una manera simultánea o en secuencia y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de dolor de acuerdo con la invención puede comprender: (i) la administración del primer ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) la administración del segundo ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, en cantidades conjuntamente efectivas terapéuticamente, de preferencia en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en la presente. Los ingredientes activos individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se pueden administrar por separado en diferentes tiempos durante el transcurso de la terapia, o de una manera concurrente en formas de combinación dividida o individual. Además, el término "administración" también abarca el uso de un

profármaco de un ingrediente activo que se convierta *in vivo* hasta el ingrediente activo. Por consiguiente, se entiende que la presente invención abarca todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternado, y el término "administración" se debe interpretar de conformidad con lo mismo.

En una modalidad preferida de la invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se utiliza para el tratamiento de dolor que sea refractario a la monoterapia.

La dosificación efectiva de cada uno de los ingredientes activos empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN puede variar dependiendo del compuesto particular o de la composición farmacéutica empleada, del modo de administración, de la severidad de la condición que se esté tratando. Por consiguiente, el régimen de dosificación para la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la vía de administración, y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria, puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales, requerida para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la condición. La precisión óptima para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produzca eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos para los sitios objetivos. Esto involucra una consideración de la distribución,

equilibrio, y eliminación de los ingredientes activos.

Cuando los componentes de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se aplican en la forma de los fármacos individuales comerciados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar de acuerdo con la información proporcionada en el folleto del fármaco comerciado respectivo, con el objeto de dar como resultado el efecto benéfico descrito en la presente, si no se menciona de otra manera. En particular,

el topiramato se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 500 miligramos.

La actividad farmacológica de una combinación de la invención, por ejemplo, se puede demostrar en un modelo preclínico, tal como el "modelo de dolor neuropático crónico": se anestesian ratas Wistar con enflurano, y se hace una pequeña incisión a la mitad del camino de un muslo para exponer el nervio ciático. El nervio se libera del tejido conectivo, y se liga apretadamente, de tal manera que 1/3 a 1/2 dorsal del grosor del nervio se mantenga dentro de la ligadura. El músculo y la piel se cierran son suturas y sujetadores, y se espolvorea la herida con polvo antibiótico. Este procedimiento produce una hiperalgesia mecánica que se desarrolla dentro de 2 a 3 dias, y se mantiene durante cuando menos cuatro semanas. La hiperalgesia mecánica se evalúa midiendo los umbrales de retiro de la pata tanto en la pata trasera ipsilateral (ligada) como en la contra-lateral (no

67

ligada) a un estímulo de presión creciente aplicado a la pata utilizando un medidor de analgesia (Ugo-Basile) con una sonda en forma de cuña (área de 1.75 milímetros cuadrados), y un umbral de corte de 250 gramos. El punto final se toma como el primer signo de respuesta al dolor (lucha, vocalización, o retiro de la pata). La hiperalgesia se indica por la diferencia en los umbrales de retiro ipsilateral y contra-lateral. La reversión de la hiperalgesia establecida mediante los compuestos administrados se mide de 12 a 14 días en seguida de la cirugía, utilizando seis animales por grupo de tratamiento.

Principalmente, se forman cuatro grupos de tratamiento:

1) Solvente seguido por solvente.

2) Tratamiento previo con solvente, seguido por el componente de combinación.

3) Antagonista del receptor de AMPA seguido por solvente.

4) La combinación de la invención (dosis bajas de cada uno de los ingredientes activos).

Los umbrales de retiro de la pata se miden antes de, y luego hasta 6 horas en seguida de, la administración del fármaco o del solvente. El análisis estadístico se lleva acabo sobre las lecturas de umbral de retiro utilizando ANOVA seguido por la prueba HSD de Pavo, comparando los animales tratados con fármaco y los animales tratados con vehículo con los tiempos emparejados.

Cuando los componentes de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se aplican en la forma como los fármacos individuales comerciados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar de acuerdo con la información proporcionada en el folleto del fármaco comerciado respectivo, con el objeto de dar como resultado el efecto benéfico descrito en la presente, si no se menciona de otra manera en la presente.

Combinaciones para Esquizofrenia

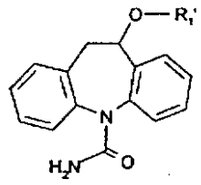
La presente invención también se refiere a combinaciones adecuadas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos/neurológicos, en particular esquizofrenia.

De una manera sorprendente, el efecto de una combinación que comprenda cuando menos un antagonista del receptor de AMPA y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en: (a) fármacos anti-epilépticos seleccionados a partir de barbituratos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, y otros fármacos anti-epilépticos, (b) anti-psicóticos convencionales, y (c) anti-psicóticos atípicos, es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones que se dan a conocer en la presente, se pueden utilizar para tratar esquizofrenia que sea refractaria a la monoterapia empleando uno de los componentes de la combinación solo.

Por consiguiente, la invención se refiere a una

combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, que comprende cuando menos un antagonista del receptor de AMPA, y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en: (a) fármacos anti-epilépticos seleccionados a partir de barbituratos y sus derivados, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, y otros fármacos anti-epilépticos, (b) anti-psicóticos convencionales, y (c) anti-psicóticos atípicos, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, separado, o en secuencia.

El término "barbituratos y sus derivados", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, fenobarbital, pentobarbital, mepobarbital, y primidona. El término "benzodiazepinas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, clonazepam, diazepam, y lorazepam. El término "carboxamidas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, carbamazepina, oxcarbazepina, 10-hidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina, y los compuestos de la Fórmula II:



(II)

en donde R_1' representa alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-carbonilo. El término "hidantoínas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, fenitoína. El término "succinimidas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, etosuximida, fensuximida, y mesuximida. El término "ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, sal sódica del ácido valproico, monohidrato de clorhidrato de tiagabina, y vigabatrina. El término "otros fármacos anti-epilépticos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, levetiracetam, lamotrigina, gabapentina, sultiam, felbamato, los 1,2,3-1H-triazoles dados a conocer en la Patente Europea Número EP 114,347, y las aril-8-oxo-dihidro-purinas que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO99/28320.

El término "anti-psicóticos convencionales", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, haloperidol, flufenazina, tiotixeno, y flupentixol.

El término "anti-psicóticos atípicos", como se utiliza en la presente, se refiere a clozaril, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, y aripiprazol.

La estructura de los ingredientes activos identificados por números de códigos, nombres genéricos o comerciales, y su preparación, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" (por ejemplo, M. J. O'Neil y colaboradores, editores, 'The Merck Index', 13ª Edición, Merck

69

Research Laboratories, 2001), o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora a la presente como referencia. Cualquier persona experta en este campo está absolutamente capacitada para identificar los ingredientes activos, y, basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones farmacéuticas y las propiedades en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

El fenobarbital se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Luminal^{MR}, La primidona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Mylepsinum^{MR}. El clonazepam se puede administrar, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Antelepsin^{MR}. El diazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Diazepam Desitin^{MR}. El lorazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Tavor^{MR}. La carbamazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Tegretal^{MR} ó Tegretol^{MR}. La oxcarbazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Trileptal^{MR}. La

oxcarbazepina es bien conocida de la literatura [ver, por ejemplo, Schuetz H. y colaboradores, Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)]. La preparación del compuesto de la Fórmula II, en donde R_1' es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-carbonilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, se describe, por ejemplo en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,753,646. La 10-hidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina se puede preparar como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 3,637,661. La 10-hidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,316,417. La fenitoína se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Epanutin^{MR}. La etosuximida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Suxinutin^{MR}. La mesuximida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Petinutin^{MR}. La sal sódica del ácido valproico se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Leptilan^{MR}. El monohidrato de clorhidrato de tiagabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Gabitril^{MR}. La vigabatrina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por

ejemplo bajo la marca comercial registrada Sabril^{MR}. El levetiracetam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Keppra^{MR}. La lamotrigina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Lamictal^{MR}. La gabapentina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Neurontin^{MR}. El sultiam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Ospolot^{MR}. El felbamato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Taloxa^{MR}. El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Topamax^{MR}. Los 1,2,3-1H-triazoles dados a conocer en la Patente Europea Número EP 114,347, se pueden administrar, por ejemplo, en la forma como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 6,455,556. Las 2-aril-8-oxo-dihidro-purinas dadas a conocer en la Publicación Internacional Número WO99/28320 se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se describe en la Publicación Internacional Número WO99/28320. El haloperidol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Haloperidol STADA^{MR}. La flufenazina se puede administrar, por ejemplo, en la forma de

su diclorhidrato como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Prolixin[MR]. El tiotixeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Navane[MR]. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 3,310,553. El flupentixol se puede administrar, por ejemplo, en la forma de su diclorhidrato por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Emergil[MR], o en la forma de su decanoato, por ejemplo en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Depixol[MR]. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la Patente Británica Número BP 925,538. El clozaril se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Leponex[MR]. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 3,539,573. La risperidona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Risperdal[MR]. La olanzapina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Zyprexa[MR]. La quetiapina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Seroquel[MR]. La ziprasidona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial

registrada Geodon^{MR}. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la Patente Británica Número GB 281,309. El aripiprazol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Abilify^{MR}. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,006,528. El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Topamax^{MR}. Los compuestos de la Fórmula I, así como su proceso de producción y sus composiciones farmacéuticas, se conocen, por ejemplo, de la Publicación Internacional Número WO 98/17672.

El término "una preparación combinada", como se utiliza en la presente, define especialmente un "estuche de partes" en el sentido de que el primero y el segundo ingredientes activos, como se definen anteriormente, se pueden dosificar de una manera independiente, o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, es decir, de una manera simultánea o en diferentes puntos del tiempo. Las partes del estuche de partes se pueden administrar entonces, por ejemplo, de una manera simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos del tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. De una manera muy preferible, los intervalos de tiempo se seleccionan de tal manera que el efecto sobre la

enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de solamente cualquiera de los ingredientes activos. La proporción de las cantidades totales del ingrediente activo 1 al ingrediente activo 2, que se vayan a administrar en la preparación combinada, se puede variar, por ejemplo, con el objeto de tratar con las necesidades de una sub-población de pacientes que se vayan a tratar, o con las necesidades del paciente individual, cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la edad, sexo, peso, peso corporal, etc., de los pacientes. De preferencia, hay cuando menos un efecto benéfico, por ejemplo, una mejora mutua del efecto del primero y segundo ingredientes activos, en particular un sinergismo, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos convenientes adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos de los primero y segundo ingredientes activos, y en especial un fuerte sinergismo de los primero y segundo ingredientes activos.

Se entenderá que, en la discusión de los métodos, las referencias a los ingredientes activos también incluyen a las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos, por ejemplo, tienen cuando menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También se pueden formar las sales de adición de ácido correspondientes teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los

72

ingredientes activos que tengan un grupo ácido (por ejemplo, COOH), también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede utilizar en la forma de un hidrato, o puede incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

Una combinación farmacéutica que comprenda cuando menos un antagonista de AMPA y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en: (a) fármacos anti-epilépticos seleccionados a partir de barbituratos y sus derivados, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, y otros fármacos anti-epilépticos, (b) anti-psicóticos convencionales, y (c) anti-psicóticos atípicos, en donde los ingredientes activos estén presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si está presente cuando menos un grupo formador de sal, será referida posteriormente en la presente como una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

De una manera sorprendente, la administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN da como resultado un efecto terapéutico benéfico, en especial sinérgico, u otros efectos benéficos sorprendentes, por ejemplo menos efectos secundarios, comparándose con una monoterapia que aplique solamente uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

El potencial anti-psicótico de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, se puede evidenciar en estudios preclínicos conocidos como tales, por ejemplo los métodos descritos en la presente.

El potencial anti-psicótico de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se indica en pruebas convencionales, por ejemplo en la prueba de hiper-locomoción inducida por anfetamina. El bloqueo de la hiper-locomoción inducida por anfetamina es bien conocido como el paradigma de rastreo para la actividad anti-esquizofrénica.

Se utilizan ratas machos. En principio, se forman cuatro grupos de tratamiento:

1) Antagonista del receptor de AMPA seguido por el solvente 2 y el solvente 3, para estudiar los efectos del antagonista del receptor de AMPA sobre la actividad locomotora.

2) Solvente 1, componente de combinación, y solvente 3, para estudiar los efectos del componente de combinación sobre la actividad locomotora.

3) Solvente 1, solvente 2, seguido por anfetamina, para estudiar la inducción de la actividad hiper-locomotora.

4) Antagonista del receptor de AMPA, seguido por el solvente 2 y anfetamina.

5) Solvente 1, seguido por el componente de combinación, y anfetamina.

6) La COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN (dosis de cada

uno de los ingredientes activos en dosis cercanas al umbral), seguida por el solvente 3.

7) La COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN (dosis de cada uno de los ingredientes activos en dosis cercanas al umbral), seguida por anfetamina.

8) Solvente 1 - solvente 2 - solvente 3.

Las ratas se asignan aleatoriamente a estos grupos de pre-tratamiento (n=10/grupo de dosis). Los fármacos se administran subcutáneamente (s.c.), 15 minutos antes del SDZ 220-581. Inmediatamente después de que los animales reciben la anfetamina, se colocan en el monitor de actividad durante un período de 60 minutos. Se analiza la actividad locomotora durante los 30 minutos iniciales.

Se utilizan las dosis umbral de cada ingrediente activo de los componentes de la combinación. La anfetamina se dosifica en 1 miligramo/kilogramo subcutáneamente. La locomoción se registra con un sistema video-rastreador. Los animales están con un ciclo normal de día-noche de 12/12 horas, con luz encendida a las 06:00 horas. Los experimentos se llevan a cabo en una habitación desvanecidamente iluminada entre las 07:00 horas y las 15:00 horas. Los animales se colocan en un área redonda (diámetro de 42 centímetros, altura de 32 centímetros) hecha de plástico de poli-cloruro de vinilo gris. La cámara se coloca de tal manera que se puedan registrar cuatro animales (uno por área) de una manera simultánea.

La comparación entre los grupos se hace con la prueba-t de Student, corregida para prueba múltiple utilizando el procedimiento de Bonferroni.

Adicionalmente, se puede demostrar la actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, en un estudio clínico. Estos estudios clínicos de preferencia son estudios clínicos doble-ciegos, de selección aleatoria, en pacientes con esquizofrenia. Estos estudios demuestran, en particular, el sinergismo de los ingredientes activos de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN. Los efectos benéficos sobre la esquizofrenia se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios, o mediante cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales por una persona experta en la materia. En particular, los estudios son adecuados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos y una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN proporcionan, en particular, beneficios en el tratamiento de síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas de humor, y/o síntomas cognoscitivos de esquizofrenia y/o psicosis. Además, algunas de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN muestran efectos benéficos en el control del comportamiento impulsivo y/o violento de los pacientes esquizofrénicos.

Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis más

bajas de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, que las dosificaciones no solamente necesitan ser con frecuencia más pequeñas, sino que también se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar con el objeto de disminuir la incidencia de los efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que se van a tratar. Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN se pueden utilizar, en particular, para el tratamiento de esquizofrenia que sea refractaria a la monoterapia.

Es un objetivo de esta invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda una cantidad que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra la esquizofrenia, la cual comprende cuando menos un antagonista de AMPA, cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo especificado anteriormente, y cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta composición, los primero y segundo ingredientes activos se pueden administrar juntos, uno después del otro, o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, y son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre

caliente), incluyendo el hombre, las cuales comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de cuando menos un ingrediente farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en especial adecuados para aplicación enteral o parenteral. La vía de administración preferida de las formas de dosificación de la presente invención, es oralmente.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 100 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquéllas que están en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas con azúcar, tabletas, cápsulas, o supositorios, y además ampolletas. Si no se indica de otra forma, éstas se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución, o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario del ingrediente o de los ingredientes activos contenidos en una dosis individual de cada forma de dosificación, no necesita por sí mismo constituir una cantidad efectiva, debido a que se puede alcanzar la cantidad efectiva necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, talès como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, o alcoholes; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de las preparaciones sólidas orales, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, y tabletas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más conveniente, en cuyo caso, obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos.

Además, la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN para la preparación de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente que tenga esquizofrenia, el cual comprende administrar al animal una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN en una cantidad que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra la esquizofrenia, y en donde los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Más aún, la presente invención proporciona un paquete comercial que comprende, como ingredientes activos, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en el tratamiento

de esquizofrenia.

En particular, se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN de una manera simultánea o en secuencia y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de esquizofrenia de acuerdo con la invención puede comprender: (i) la administración del primer ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) la administración del segundo ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, en cantidades conjuntamente efectivas terapéuticamente, de preferencia en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en la presente. Los ingredientes activos individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se pueden administrar por separado en diferentes tiempos durante el transcurso de la terapia, o de una manera concurrente en formas de combinación dividida o individual. Además, el término "administración" también abarca el uso de un profármaco de un ingrediente activo que se convierta *in vivo* hasta el ingrediente activo. Por consiguiente, se entiende que la presente invención abarca todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternado, y el término "administración" se debe

interpretar de conformidad con lo mismo.

En una modalidad preferida de la invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se utiliza para el tratamiento de esquizofrenia que sea refractaria a la monoterapia.

La dosificación efectiva de cada uno de los ingredientes activos empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN puede variar dependiendo del compuesto particular o de la composición farmacéutica empleada, del modo de administración, de la severidad de la condición que se esté tratando. Por consiguiente, el régimen de dosificación para la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la vía de administración, y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria, puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales, requerida para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la condición. La precisión óptima para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produzca eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos para los sitios objetivos. Esto involucra una consideración de la distribución, equilibrio, y eliminación de los ingredientes activos.

Cuando los componentes de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se aplican en la forma de los fármacos individuales comerciados, su dosificación y modo de

administración pueden tener lugar de acuerdo con la información proporcionada en el folleto del fármaco comerciado respectivo, con el objeto de dar como resultado el efecto benéfico descrito en la presente, si no se menciona de otra manera. En particular,

el fenobarbital se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 miligramos/-kilogramo de peso corporal, y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 4 miligramos/kilogramo de peso corporal, divididos en dos unidades separadas.

La pirimidona se puede administrar a un paciente adulto y a niños mayores de 9 años de edad, en una dosificación diaria total de 0.75 a 1.5 gramos.

El clonazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 miligramos, y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 3 miligramos, divididos en 3 ó 4 unidades separadas.

El diazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 miligramos, y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 miligramos.

El lorazepam se puede administrar a un paciente adulto en

77

una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0.044 miligramos/kilogramo de peso corporal y aproximadamente 0.05 miligramos/kilogramo de peso corporal.

La carbamazepina se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 600 y aproximadamente 2,000 miligramos, y a un paciente pediátrico mayor de 6 años de edad en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 400 y aproximadamente 600 miligramos.

La oxcarbazepina se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 600 y aproximadamente 2,400 miligramos, y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 30 y aproximadamente 46 miligramos/kilogramo de peso corporal.

La fenitoína se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 300 miligramos, y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 200 miligramos.

La etosuximida se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de aproximadamente 15 miligramos/kilogramo de peso corporal, y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de aproximadamente 20 miligramos/kilogramo de peso corporal.

La sal sódica del ácido valproico se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de aproximadamente 20 miligramos/kilogramo de peso corporal, y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de aproximadamente 30 miligramos/kilogramo de peso corporal.

El monohidrato de clorhidrato de tiagabina se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 70 miligramos.

La vigabatrina se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 gramos.

El levetiracetam se puede administrar a un paciente mayor de 16 años de edad, en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 1,000 y aproximadamente 3,000 miligramos.

La lamotrigina se puede administrar a un paciente mayor de 12 años de edad, en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 200 miligramos.

La gabapentina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 900 y aproximadamente 2,400 miligramos.

El sultiam se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 miligramos/kilogramo de peso corporal.

El felbamato se puede administrar a un paciente mayor de 14 años de edad en una dosificación diaria total de entre

78

aproximadamente 2,400 y aproximadamente 3,600 miligramos.

El topiramato se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 500 miligramos.

El clozaril se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 300 y aproximadamente 900 miligramos.

El haloperidol se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2.5 y aproximadamente 30 miligramos.

La olanzapina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2.5 y aproximadamente 20 miligramos.

La quetiapina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 500 y aproximadamente 600 miligramos.

La risperidona se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 miligramos.

El ácido {[(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-metil}-fosfónico se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de aproximadamente 60 a aproximadamente 400 miligramos.

El talampanel se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre 25 y aproximadamente 75

miligramos.

Combinaciones para Tinnitus

La presente invención también se refiere a combinaciones adecuadas para el tratamiento de trastornos neurológicos, en particular tinnitus.

El tinnitus es el término médico para el rugido, zumbido, chasquido, silbido, siseo, o campanilleo alto en los oídos o adentro de la cabeza. El tinnitus puede ser constante, o se puede presentar de una manera intermitente en uno o en ambos oídos. Aunque existen muchas teorías acerca de la manera en que se presenta el tinnitus, no hay un consenso científico sobre su origen. Algunas causas de tinnitus resultan de un golpe en la cabeza, grandes dosis de aspirina, anemia, exposición al ruido, tensión, cera impactada, hipertensión, y ciertos tipos de medicamentos y tumores.

De una manera sorprendente, el efecto de una combinación que comprenda cuando menos un antagonista del receptor de AMPA y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en fármacos contra la ansiedad, anti-depresivos, anti-histaminas, anti-convulsionantes, vasodilatadores, sales de zinc, y anestésicos, es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones que se dan a conocer en la presente, se pueden utilizar para tratar tinnitus que sea refractario a la monoterapia empleando uno de los componentes de la combinación solo.

97

Por consiguiente, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, que comprende cuando menos un antagonista del receptor de AMPA, y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en fármacos contra la ansiedad, anti-depresivos, antihistaminas, anti-convulsionantes, vasodilatadores, sales de zinc, y anestésicos, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, separado, o en secuencia.

El término "fármaco contra la ansiedad", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, alprazolam.

El término "anti-depresivos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, nortriptilina (N-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo-[a,d]-ciclohepten-5-iliden)-propil-amina).

El término "anti-convulsionantes", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, oxcarbazepina.

El término "anestésicos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, lidocaína.

El término "vasodilatadores", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, pentoxifilina.

El término "sales de zinc", como se utiliza en la presente,

incluye, pero no se limita a, sulfato de zinc.

El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Topamax[MR]. Los compuestos de la Fórmula I, así como su proceso de producción y sus composiciones farmacéuticas, se conocen, por ejemplo, de la Publicación Internacional Número WO 98/17672. El alprazolam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Xanax[MR]. La nortriptilina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Nortrilen[MR]. La oxcarbazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Trileptal[MR]. La lidocaína se puede administrar en la forma de su clorhidrato, por ejemplo, en la forma como se comercia como una solución para inyección, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Heweneural[MR]. El sulfato de zinc se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Zink-Sandoz[MR]. La pentoxifilina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Trental[MR].

La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo Patents International

(por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora a la presente como referencia. Cualquier persona experta en la materia está absolutamente capacitada para identificar a los ingredientes activos, y basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones farmacéuticas y las propiedades en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

El término "una preparación combinada", como se utiliza en la presente, define especialmente un "estuche de partes" en el sentido de que el primero y el segundo ingredientes activos, como se definen anteriormente, se pueden dosificar de una manera independiente, o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, es decir, de una manera simultánea o en diferentes puntos del tiempo. Las partes del estuche de partes se pueden administrar entonces, por ejemplo, de una manera simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos del tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. De una manera muy preferible, los intervalos de tiempo se seleccionan de tal manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de solamente cualquiera de los ingredientes activos. La proporción de las cantidades totales del ingrediente activo 1 al ingrediente activo 2,

que se vayan a administrar en la preparación combinada, se puede variar, por ejemplo, con el objeto de tratar con las necesidades de una sub-población de pacientes que se vayan a tratar, o con las necesidades del paciente individual, cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la edad, sexo, peso, peso corporal, etc., de los pacientes. De preferencia, hay cuando menos un efecto benéfico, por ejemplo, una mejora mutua del efecto del primero y segundo ingredientes activos, en particular un sinergismo, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos convenientes adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos de los primero y segundo ingredientes activos, y en especial un fuerte sinergismo de los primero y segundo ingredientes activos.

Se entenderá que, en la discusión de los métodos, las referencias a los ingredientes activos también incluyen a las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos, por ejemplo, tienen cuando menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También se pueden formar las sales de adición de ácido correspondientes teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tengan un grupo ácido (por ejemplo, COOH), también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede utilizar en la forma de un hidrato, o puede incluir otros

81

solventes utilizados para la cristalización.

Una combinación farmacéutica que comprenda cuando menos un antagonista del receptor de AMPA y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en fármacos contra la ansiedad, anti-depresivos, anti-histaminas, anti-convulsionantes, vasodilatadores, sales de zinc, y anestésicos, en donde los ingredientes activos estén presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si está presente cuando menos un grupo formador de sal, será referida posteriormente en la presente como una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

De una manera sorprendente, la administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN da como resultado un efecto terapéutico benéfico, en especial sinérgico, u otros efectos benéficos sorprendentes, por ejemplo menos efectos secundarios, comparándose con una monoterapia que aplique solamente uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, se puede evidenciar en estudios pre-clínicos conocidos como tales, por ejemplo los métodos descritos en la presente.

La actividad en tinnitus de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, se puede demostrar en pruebas convencionales, por ejemplo en el modelo de tinnitus inducido por salicilato.

Se ha demostrado [C. A. Bauer y colaboradores, Hearing Research 147 (2000) 175-182] que la exposición crónica al salicilato provoca un aumento de la expresión de la descarboxilasa de ácido glutámico (GAD) en el colículo inferior (IC) de la rata, asociado con el desarrollo de tinnitus.

Además, los registros electrofisiológicos de las neuronas auditivas utilizando técnicas de registro con sujetador de parche [D. Peruzzi y colaboradores, *Neuroscience* 101 (2000) 403-416, X. Lin y colaboradores, *Journal of Neurophysiology* 79 (1998) 2503-2512] y los registros de una sola neurona [J. J. Eggermont y M. Kenmochi, *Hearing Research* 117 (1998) 149-160], demostraron que cambia la excitabilidad de las neuronas en seguida del tratamiento con salicilato y quinina.

La administración de salicilato o quinina provocó un aumento en las neuronas auditivas de índice de disparo, medido mediante técnicas de registro electrofisiológico extracelular. Empleando las técnicas de registro electrofisiológico *in vitro*, la súper-fusión con salicilato aumenta la excitabilidad de las neuronas registradas. Después de la administración de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN en concentraciones de aproximadamente 1 nM a 100 µM, se revirtieron los efectos del salicilato.

Adicionalmente, se puede demostrar la actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, en un estudio clínico. Estos estudios clínicos de

82

preferencia son estudios clínicos doble-ciegos, de selección aleatoria, en pacientes con tinnitus. Estos estudios demuestran, en particular, el sinergismo de los ingredientes activos de las combinaciones de la invención. Los efectos benéficos sobre tinnitus se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios, o por los cambios en el diseño del estudio, que son conocidos como tales para una persona experta en este campo. Los estudios son en particular adecuados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos, y una combinación de la invención.

Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis más bajas de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, que las dosificaciones no solamente necesitan ser con frecuencia más pequeñas, sino que también se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar con el objeto de disminuir la incidencia de los efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que se van a tratar. Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN se pueden utilizar, en particular, para el tratamiento de tinnitus que sea refractario a la monoterapia.

Es un objetivo de esta invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda una cantidad que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra el tinnitus, la cual comprende cuando menos un antagonista de AMPA, y cuando menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste

en fármacos contra la ansiedad, anti-depresivos, anti-histaminas, anti-convulsionantes, vasodilatadores, sales de zinc, y anestésicos, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta composición, los primero y segundo ingredientes activos se pueden administrar juntos, uno después del otro, o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, y son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, las cuales comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de cuando menos un ingrediente farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en especial adecuados para aplicación enteral o parenteral, o para aplicación local en el oído que muestre el tinnitus. La vía de administración preferida de las formas de dosificación de la presente invención, es oralmente.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente

83

el 100 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquéllas que están en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas con azúcar, tabletas, cápsulas, o supositorios, y además ampolletas. Si no se indica de otra forma, éstas se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución, o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario del ingrediente o de los ingredientes activos contenidos en una dosis individual de cada forma de dosificación, no necesita por sí mismo constituir una cantidad efectiva, debido a que se puede alcanzar la cantidad efectiva necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, o alcoholes; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de las preparaciones sólidas orales, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, y tabletas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma

unitaria de dosificación oral más conveniente, en cuyo caso, obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos.

Las formas de dosificación unitaria pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 2.5 miligramos a aproximadamente 500 miligramos de los ingredientes activos.

Además, la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tinnitus.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente que tenga tinnitus, el cual comprende administrar al animal una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN en una cantidad que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra el tinnitus, y en donde los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Más aún, la presente invención proporciona un paquete comercial que comprende, como ingredientes activos, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en el tratamiento de tinnitus.

En particular, se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN de una manera simultánea o en secuencia y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una

combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de tinnitus de acuerdo con la invención puede comprender: (i) la administración del primer ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) la administración del segundo ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, en cantidades conjuntamente efectivas terapéuticamente, de preferencia en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en la presente. Los ingredientes activos individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se pueden administrar por separado en diferentes tiempos durante el transcurso de la terapia, o de una manera concurrente en formas de combinación dividida o individual. Además, el término "administración" también abarca el uso de un profármaco de un ingrediente activo que se convierta *in vivo* hasta el ingrediente activo. Por consiguiente, se entiende que la presente invención abarca todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternado, y el término "administración" se debe interpretar de conformidad con lo mismo.

En una modalidad preferida de la invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se utiliza para el tratamiento de tinnitus que sea refractario a la monoterapia.

La dosificación efectiva de cada uno de los ingredientes activos empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN puede

variar dependiendo del compuesto particular o de la composición farmacéutica empleada, del modo de administración, de la severidad de la condición que se esté tratando. Por consiguiente, el régimen de dosificación para la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la vía de administración, y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria, puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales, requerida para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la condición. La precisión óptima para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produzca eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos para los sitios objetivos. Esto involucra una consideración de la distribución, equilibrio, y eliminación de los ingredientes activos.

Cuando los componentes de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se aplican en la forma de los fármacos individuales comerciados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar de acuerdo con la información proporcionada en el folleto del fármaco comerciado respectivo, con el objeto de dar como resultado el efecto benéfico descrito en la presente, si no se menciona de otra manera. En particular,

El topiramato se puede administrar a un paciente adulto en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 250 y

aproximadamente 500 miligramos. El ácido {[(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-metil}-fosfónico se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de aproximadamente 60 a aproximadamente 400 miligramos.

Combinaciones que Comprenden Nootrópicos Adecuados para el Tratamiento de Demencia

La presente invención también se refiere a combinaciones que comprenden nootrópicos adecuados para el tratamiento de demencia.

De una manera sorprendente, la demencia se puede tratar mediante la administración de un antagonista del receptor de AMPA en combinación con nootrópicos. Por consiguiente, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención de demencia, el cual comprende el paso de administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que lo necesite, una cantidad efectiva de un antagonista del receptor de AMPA en combinación con nootrópicos.

El término "demencia", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se restringe a, demencia de Alzheimer con o sin síntomas psicóticos. En particular, los métodos y materiales descritos en la presente son adecuados para el tratamiento de alteraciones del comportamiento observadas con estos tipos de demencia.

El término "nootrópicos", como se utiliza en la presente,

incluye, pero no se limita a, extractos de plantas nootrópicas, antagonistas de calcio, inhibidores de colinesterasa, dihidroergotoxina, nisergolina, piracemato, derivados de purina, piritinol, vincamina, y vinpocetina. En una modalidad preferida de la invención, el componente de la combinación es un inhibidor de colinesterasa.

El término "extractos de plantas nootrópicas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, extractos de hojas de Ginkgo. El término "antagonistas de calcio", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, cinarizina y nimodipina. El término "inhibidores de colinesterasa", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, clorhidrato de donepezil, rivastigmina, y bromhidrato de galantamina. El término "derivados de purina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, pentifilina.

Los extractos de hojas de Ginkgo se pueden administrar, por ejemplo, en la forma como se comercian, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Ginkodilat^{MR} de acuerdo con la información proporcionada en el inserto del paquete. La cinarizina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Cinnarizin forte-ratiopharm^{MR}. La nimodipina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Nimotop^{MR}. El clorhidrato de donepezil se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia,

por ejemplo bajo la marca comercial registrada Aricept[MR]. La rivastigmina se puede preparar como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,602,176. Se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Excelon[MR]. El bromhidrato de galantamina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Reminyl[MR]. La dihidroergotoxina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Hydergin[MR]. La nicergolina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Sermion[MR]. El piracetam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Cerebroforte[MR]. La pentifilina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Cosaldon[MR]. El piritinol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Encephabol[MR]. La vinpocetina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada Cavinton[MR].

La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales mencionados en la presente, se puede tomar de la edición actual

del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora a la presente como referencia. Cualquier persona experta en la materia está absolutamente capacitada para identificar a los ingredientes activos, y basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones farmacéuticas y las propiedades en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, la cual comprende cuando menos un antagonista del receptor de AMPA, y cuando menos un nootrópico, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, separado, o en secuencia.

El término "una preparación combinada", como se utiliza en la presente, define especialmente un "estuche de partes" en el sentido de que el primero y el segundo ingredientes activos, como se definen anteriormente, se pueden dosificar de una manera independiente, o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, es decir, de una manera simultánea o en diferentes puntos del tiempo. Las

partes del estuche de partes se pueden administrar entonces, por ejemplo, de una manera simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos del tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. De una manera muy preferible, los intervalos de tiempo se seleccionan de tal manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de solamente cualquiera de los ingredientes activos. La proporción de las cantidades totales del ingrediente activo 1 al ingrediente activo 2, que se vayan a administrar en la preparación combinada, se puede variar, por ejemplo, con el objeto de tratar con las necesidades de una sub-población de pacientes que se vayan a tratar, o con las necesidades del paciente individual, cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la edad, sexo, peso, peso corporal, etc., de los pacientes. De preferencia, hay cuando menos un efecto benéfico, por ejemplo, una mejora mutua del efecto del primero y segundo ingredientes activos, en particular un sinergismo, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos convenientes adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos de los primero y segundo ingredientes activos, y en especial un fuerte sinergismo de los primero y segundo ingredientes activos.

Se entenderá que, en la discusión de los métodos, las

referencias a los ingredientes activos también incluyen a las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos, por ejemplo, tienen cuando menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También se pueden formar las sales de adición de ácido correspondientes teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tengan un grupo ácido (por ejemplo, COOH), también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede utilizar en la forma de un hidrato, o puede incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

Una combinación farmacéutica que comprenda cuando menos un antagonista del receptor de AMPA, y cuando menos un nootrópico, en donde los ingredientes activos estén presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si está presente cuando menos un grupo formador de sal, será referida posteriormente en la presente como una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

También se puede demostrar la actividad farmacológica de un antagonista del receptor de AMPA ó una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, en un estudio clínico. Estos estudios clínicos de preferencia son estudios clínicos doble-ciegos, de selección aleatoria, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer. Estos estudios demuestran, en particular, el sinergismo de los ingredientes activos de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN.

Los efectos benéficos sobre la Enfermedad de Alzheimer se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios, o por los cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales por una persona experta en la materia. Los estudios son en particular adecuados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos, y una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.

Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis más bajas de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, que las dosificaciones no solamente necesitan ser con frecuencia más pequeñas, sino que también se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar con el objeto de disminuir la incidencia de los efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que se van a tratar. Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN se pueden utilizar, en particular, para el tratamiento de demencia que sea refractaria a la monoterapia.

Es un objetivo de esta invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda una cantidad que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra la demencia, la cual comprende cuando menos un antagonista del receptor de AMPA, cuando menos un nootrópico, y cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta composición, los primero y segundo ingredientes activos se pueden administrar juntos, uno después del otro, o por separado en una forma de dosificación

unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, y son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, las cuales comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de cuando menos un ingrediente farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en especial adecuados para aplicación enteral o parenteral. La vía de administración preferida de las formas de dosificación de la presente invención, es oralmente.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 100 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquéllas que están en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas con azúcar, tabletas, cápsulas, o supositorios, y además ampolletas. Si no se indica de otra forma, éstas se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla,

granulación, recubrimiento con azúcar, disolución, o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario del ingrediente o de los ingredientes activos contenidos en una dosis individual de cada forma de dosificación, no necesita por sí mismo constituir una cantidad efectiva, debido a que se puede alcanzar la cantidad efectiva necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, o alcoholes; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de las preparaciones sólidas orales, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, y tabletas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más conveniente, en cuyo caso, obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN para la preparación de un medicamento para el tratamiento de demencia.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente que tenga demencia, el cual comprende administrar al animal una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN en una cantidad que sea

conjuntamente efectiva terapéuticamente contra la demencia, y en donde los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Más aún, la presente invención proporciona un paquete comercial que comprende, como ingredientes activos, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en el tratamiento de demencia.

En una modalidad preferida de la invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se utiliza para el tratamiento de demencia que sea refractaria a la monoterapia.

En particular, se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN de una manera simultánea o en secuencia y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de demencia de acuerdo con la invención puede comprender: (i) la administración del primer ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) la administración del segundo ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, en cantidades conjuntamente efectivas terapéuticamente, de preferencia en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosificaciones diarias

correspondientes a las cantidades descritas en la presente. Los ingredientes activos individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se pueden administrar por separado en diferentes tiempos durante el transcurso de la terapia, o de una manera concurrente en formas de combinación dividida o individual. Además, el término "administración" también abarca el uso de un profármaco de un ingrediente activo que se convierta *in vivo* hasta el ingrediente activo. Por consiguiente, se entiende que la presente invención abarca todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternado, y el término "administración" se debe interpretar de conformidad con lo mismo.

La dosificación efectiva de cada uno de los ingredientes activos empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN puede variar dependiendo del compuesto particular o de la composición farmacéutica empleada, del modo de administración, de la severidad de la condición que se esté tratando. Por consiguiente, el régimen de dosificación para la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la vía de administración, y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria, puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales, requerida para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la condición. La precisión óptima para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produzca eficacia

sin toxicidad, requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos para los sitios objetivos. Esto involucra una consideración de la distribución, equilibrio, y eliminación de los ingredientes activos.

Cuando los componentes de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se aplican en la forma de los fármacos individuales comerciados, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar de acuerdo con la información proporcionada en el folleto del fármaco comerciado respectivo, con el objeto de dar como resultado el efecto benéfico descrito en la presente, si no se menciona de otra manera. En particular,

La cinarizina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 75 y aproximadamente 150 miligramos.

La nimodipina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 60 y aproximadamente 120 miligramos.

El clorhidrato de donepezil se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 miligramos y 10 miligramos.

La rivastigmina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 12 miligramos.

La galantamina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 12 y

aproximadamente 24 miligramos, por ejemplo 12 miligramos dos veces al día.

La dihidroergotoxina se puede administrar en la forma de su metansulfonato a un paciente, en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 4 miligramos y 10 miligramos, por ejemplo de aproximadamente 8 miligramos.

La nicergolina se puede administrar en la forma de su tartrato, mediante inyección intramuscular a un paciente, en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 4 miligramos y 8 miligramos.

El piracetam se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 1,200 y 5,000 miligramos, por ejemplo 4,800 miligramos/día.

La pentifilina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 400 y 800 miligramos.

El piritinol se puede administrar en la forma de su clorhidrato a un paciente, en una dosificación diaria total de aproximadamente 600 miligramos.

La vinpocetina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 10 y 15 miligramos.

Los siguientes Ejemplos ilustran, sin limitación, la invención como se describe a través de toda esta especificación.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

CNQX	7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-carbonitrilo.
d	día
DAST	Trifluoruro de (dietil-amino)-azufre.
DCM	Dicloro-metano.
DME	1,2-dimetoxi-etano.
DMSO	Sulfóxido de dimetilo.
equiv	Equivalente.
ESI-MS	Espectro de masas con jonización por electropulverización.
EtOAc	Acetato de etilo.
EtOH	Etanol.
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-etan-sulfónico.
H	Hora.
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento.
IR	Espectroscopía infrarroja.
MeOH	Metanol.
min	Minuto.
p.f.	Punto de fusión.
MPLC	Cromatografía de líquidos a presión media.
m/z	Proporción de la masa a la carga.
RP	Fase inversa.
rt	Tiempo de retención.
r.t.	Temperatura ambiente.

92

SPL Nivel de presión de sonido.

TFA Ácido trifluoro-acético.

Ejemplo 1: N-(6-acetil-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.

Ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución de ácido 2-nitro-4-trifluoro-metil-benzoico (100 gramos, 425 milimoles) en MeOH (600 mililitros) se trató con paladio sobre carbón (10 por ciento), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo hidrógeno (7 bar). Luego la mezcla se filtró y se concentró al vacío, para dar el ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-benzoico (87.2 gramos, 425 milimoles, 100 por ciento) como un sólido amarillo, p.f. 172-173°C, ESI-MS: *m/z* 206 $[M+H]^+$.

Metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-benzoico.



A una solución del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-benzoico (72.0 gramos, 351 milimoles) en MeOH (1,000 mililitros), se le agregó por goteo ácido sulfúrico concentrado (50 mililitros). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas bajo nitrógeno, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se concentró al

vacío hasta 1/4 de su volumen. La mezcla se recuperó en EtOAc, y se lavó con agua, una solución acuosa al 10 por ciento de carbonato de sodio, y salmuera. Luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, hexanos/EtOAc, 9:1) proporcionó el metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-benzoico (57.8 gramos, 264 milimoles, 75 por ciento) como un polvo blanco, p.f. 59°C, ESI-MS: *m/z* 218 $[M+H]^+$.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico.



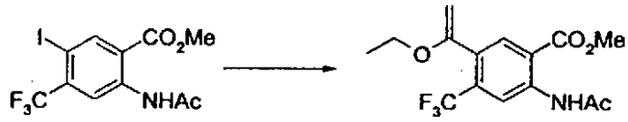
Una mezcla del metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-benzoico (51.5 gramos, 235 milimoles), yodo (55.1 gramos, 217 milimoles), y sulfato de plata (73.3 gramos, 234 milimoles) en EtOH (1,560 mililitros), se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego la suspensión se filtró, y el filtrado se diluyó con EtOAc, y se lavó una vez con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 por ciento. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para dar el metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (67.5 gramos, 196 milimoles, 83 por ciento) como un sólido color café, p.f. 101-103°C, ESI-MS: *m/z* 346 $[M+H]^+$.

Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (42.0 gramos, 122 milimoles) en tolueno (400 mililitros), se trató con anhídrido acético (12.8 mililitros, 135 milimoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas bajo nitrógeno. Luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con agua. La mezcla se hizo neutra mediante la adición de pequeñas porciones de carbonato ácido de sodio, y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo se recristalizó en hexanos, para dar el metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (43.4 gramos, 112 milimoles, 92 por ciento) como un polvo blanco, p.f. 96-98°C, ESI-MS: *m/z* 388 $[M+H]^+$.

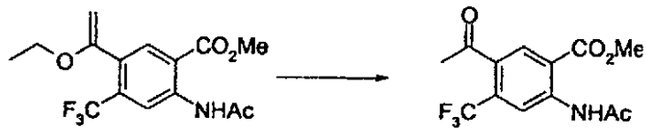
Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(1-etoxi-vinil)-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (17.8 gramos, 46.1 milimoles),

tetraquis(trifenil-fosfina)-paladio (2.67 gramos, 2.30 milimoles), y tributil-(etoxi-vinil)-estaño (25.0 gramos, 69.2 milimoles) en dioxano (100 mililitros), se calentó a 110°C durante 20 horas bajo nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, hexanos/EtOAc, 3:1), para dar el metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(1-etoxi-vinil)-4-trifluoro-metil-benzoico crudo como un sólido color naranja, p.f. 65-73°C, ESI-MS: *m/z* 332 $[M+H]^+$. Este producto crudo se utilizó sin mayor purificación en el siguiente paso.

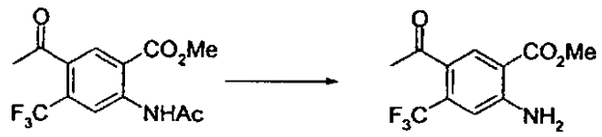
Metil-éster del ácido 5-acetil-2-acetil-amino-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(1-etoxi-vinil)-4-trifluoro-metil-benzoico crudo del anterior, en tetrahidrofurano (100 mililitros), se trató con ácido clorhídrico acuoso (1N, 50 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo nitrógeno. Luego la mezcla se vertió en EtOAc, y se lavó una vez con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, hexanos/EtOAc, 2:1), para dar el metil-éster del

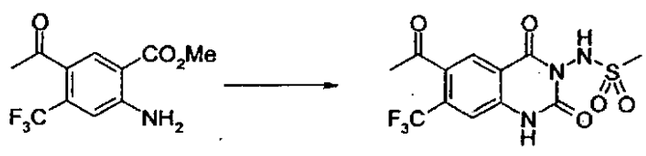
ácido 5-acetil-2-acetil-amino-4-trifluoro-metil-benzoico (10.7 gramos, 35.1 milimoles, 76 por ciento sobre dos pasos) como un polvo blanco, p.f. 66-69°C, ESI-MS: *m/z* 326 $[M+H]^+$.

Metil-éster del ácido 5-acetil-2-amino-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución de 5-acetil-2-acetil-amino-4-trifluoro-metil-benzoico (11.5 gramos, 37.8 milimoles) en MeOH (120 mililitros)/agua (24 mililitros), se enfrió a 0°C, y se agregó por goteo ácido sulfúrico concentrado (15.0 mililitros, 271 milimoles). Al terminarse la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos bajo nitrógeno, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó una vez con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, proporcionando el metil-éster del ácido 5-acetil-2-amino-4-trifluoro-metil-benzoico (9.87 gramos, 37.8 milimoles, cuantitativo) como un sólido blanco, p.f. 118-121°C, ESI-MS: *m/z* 262 $[M+H]^+$.

N-(6-acetil-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



Una solución del metil-éster del ácido 5-acetil-2-amino-4-trifluoro-metil-benzoico (10.2 gramos, 39.0 milimoles) en tetrahidrofurano (250 mililitros), se trató con $(CCl_3O)_2CO$ (3.86 gramos, 12.9 milimoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo nitrógeno. A esta solución se le agregó Et_3N (5.55 mililitros, 39.0 milimoles), y la mezcla se agitó durante otras 3 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla se trató con $CH_3SO_2NHNH_2$ (4.38 gramos, 39.0 milimoles), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Subsecuentemente se agregó hidróxido de sodio acuoso (1M, 78 mililitros, 78.0 milimoles), y la solución se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (4N) hasta un pH = 3-4, y luego se diluyó con EtOAc. Entonces se lavó una vez con agua, y la fase orgánica se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró, hasta que se precipitó el producto. Luego la suspensión se enfrió a 0°C, y entonces se filtró. El sólido blanco se secó al vacío para dar la N-(6-acetil-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (12.1 gramos, 33.2 milimoles, 85 por ciento), p.f. 258-265°C, ESI-MS: *m/z* 366 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2: N-[6-(1-hidroxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



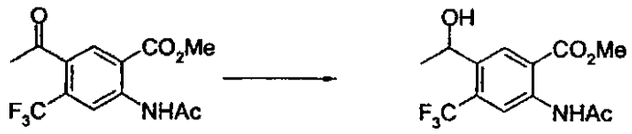
Una solución de N-(6-acetil-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (12.1 gramos, 33.1 milimoles) en tetrahidrofurano (150 mililitros)/MeOH (150 mililitros) bajo nitrógeno, se trató con borohidruro de sodio (25.0 gramos, 660 milimoles) en porciones durante 18 horas a temperatura ambiente. Entonces la suspensión se vertió en una mezcla de hielo/EtOAc concentrado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, DCM/MeOH, 9:1), proporcionando cristales incoloros, los cuales se recristalizaron en EtOAc, para proporcionar la N-[6-(1-hidroxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (8.85 gramos, 24.1 milimoles, 73 por ciento) como un polvo blanco, p.f. 263-268°C, ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8.41 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.03 (br s, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

La mezcla racémica de N-[6-(1-hidroxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (5.28 gramos, 144 milimoles) se purificó mediante HPLC de preparación quiral (Chiracel OJ, hexanos/EtOH, 7:3, 1.0 mililitros/minuto), proporcionando 2.34 gramos (63.7 milimoles) del enantiómero 1 de (S)-N-[6-(1-hidroxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (tiempo de retención de 8.99 minutos, $[\alpha]_{589}$ = -39.3), y 2.05

gramos (55.8 milimoles) del enantiómero 2 de (R)-N-[6-(1-hidroxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (tiempo de retención de 12.77 minutos, $[\alpha]_{589}$ = +38.8).

Ejemplo 3: N-[6-(1-metoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(1-hidroxi-etil)-4-tri-fluoro-metil-benzoico.



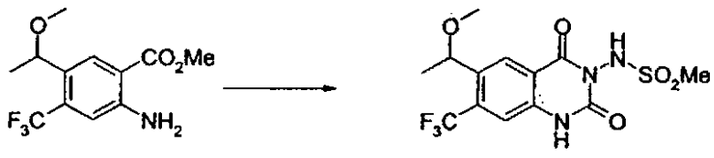
Una suspensión del metil-éster del ácido 5-acetil-2-acetil-amino-4-trifluoro-metil-benzoico (1.0 gramos, 3.3 milimoles), y 100 miligramos de paladio sobre carbón (10 por ciento) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo hidrógeno (5 bar). Luego la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, hexanos/EtOAc, 2:1), para dar el metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(1-hidroxi-etil)-4-trifluoro-metil-benzoico (917 miligramos, 3.0 milimoles, 91 por ciento) como un sólido blanco, p.f. 120-122°C, ESI-MS: *m/z* 306 $[M+H]^+$.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-metoxi-etil)-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(1-hidroxi-etil)-4-trifluoro-metil-benzoico (600 miligramos, 1.97 milimoles) y Et_3N (412 microlitros, 3.0 milimoles) en dicloro-metano (6 mililitros), se enfrió a 0°C, y se trató con cloruro de metan-sulfonilo (194 microlitros, 2.46 milimoles) por goteo. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. Luego la mezcla se diluyó con dicloro-metano, y se lavó una vez con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para dar un aceite color café, el cual se recuperó en MeOH. Esta solución se dejó reposar durante 60 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla se concentró al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, hexanos/EtOAc, 5:1), para dar el metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-metoxi-etil)-4-trifluoro-metil-benzoico (196 miligramos, 0.71 milimoles, 36 por ciento) como un polvo blanco, p.f. 112-114°C, ESI-MS: *m/z* 278 $[M+H]^+$.

N-[6-(1-metoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



Una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-metoxi-etil)-4-trifluoro-metil-benzoico (190 miligramos, 0.69 milimoles) en

tetrahidrofurano, se trató con $(CCl_3O)_2CO$ (178 miligramos, 0.6 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo argón. A esta solución se le agregó Et_3N (84 microlitros, 0.6 milimoles), y la mezcla se agitó durante otras 3 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla se trató con $CH_3SO_2NHNH_2$ (66 miligramos, 0.6 milimoles), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Subsecuentemente se agregó hidróxido de sodio acuoso (1M, 3 mililitros, 3 milimoles), y la solución se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (4N) hasta un pH = 3-4, y luego se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó entonces una vez con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, hexanos/EtOAc, 2:1), para dar un sólido amarillo pálido, el cual se disolvió en EtOAc. Entonces se agregó pentano hasta que se precipitó un producto blanco. Esta mezcla se dejó reposar a 0°C durante 16 horas, y luego el sólido blanco se filtró y se secó al vacío a 60°C, para proporcionar la N-[6-(1-metoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (180 miligramos, 0.47 milimoles, 68 por ciento) como un polvo blanco, p.f. 233-236°C, ESI-MS: *m/z* 382 $[M+H]^+$.

Se hizo una resolución del racemato empleando cromatografía quiral para dar los dos enantiómeros. Se llevaron a

cabo los análisis de HPLC utilizando un sistema que comprendía una bomba Merck-Hitaschi L-6200A acoplada a un detector de Arreglo de Diodo Merck-Hitaschi L-4500 y un espectrómetro Merck-Hitaschi Lahrom D-7000, una válvula de inyección de ciclo de 50 microlitros, y una columna Chiralcel OJ-H (250 x 4.6 milímetros), pasando una mezcla de hexano/etanol/metanol, 90:5:5 + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento. El flujo de solvente fue de 0.5 mililitros/minuto. *Enantiómero 1:* tiempo de retención = 48.19 minutos, *Enantiómero 2:* tiempo de retención = 52.56 minutos.

Ejemplo 4: N-[6-(1-etoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-etoxi-etil)-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(1-hidroxi-etil)-4-trifluoro-metil-benzoico (500 miligramos, 1.64 milimoles) en EtOH (5 mililitros), se trató con monohidrato de ácido p-toluensulfónico (100 miligramos, 0.518 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se llevó hasta el EtOAc, y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se

concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 5:1 de hexanos/EtOAc), para dar el producto del título (270 miligramos, 57 por ciento) como cristales incoloros. P.f. 100-103°C, API-ES: *m/z* 292 $[M+H]^+$.

N-[6-(1-etoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



El metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-etoxi-etil)-4-trifluoro-metil-benzoico (250 miligramos, 0.857 milimoles) se convirtió hasta la N-[6-(1-etoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida como una espuma incolora (272 miligramos, 80 por ciento), siguiendo el mismo procedimiento descrito para la N-[6-(1-metoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida. P.f. 105-112°C, API-ES: *m/z* 396 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5: N-[6-(1-isopropoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(1-hidroxi-etil)-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 5-acetil-2-acetil-amino-4-trifluoro-metil-benzoico (4 gramos, 13.2 milimoles) en tetrahidrofurano (40 mililitros) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 2 horas sobre Pd-C (10 por ciento, 250 miligramos). La mezcla de reacción se filtró sobre un embudo sinterizado. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 2:1 de hexanos/EtOAc), para dar el producto del título (3.66 gramos, rendimiento del 91 por ciento) como cristales incoloros. P.f. 120-123°C, ESI-MS: *m/z* 306 $[M+H]^+$.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-isopropoxi-etil)-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(1-hidroxi-etil)-4-trifluoro-metil-benzoico (500 miligramos, 1.64 milimoles) en i-PrOH (5 mililitros), se trató mediante la adición de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (99.9 miligramos, 0.517 milimoles), y se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 5:1 de hexanos/EtOAc), para dar el producto del título (69 miligramos,

rendimiento del 14 por ciento) como cristales incoloros. P.f. 87-90°C, API-ES: *m/z* 306 $[M+H]^+$.

N-[6-(1-isopropoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



El metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-isopropoxi-etil)-4-trifluoro-metil-benzoico (65 miligramos, 0.213 milimoles) se convirtió hasta la N-[6-(1-isopropoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida como una espuma incolora (52 miligramos, rendimiento del 60 por ciento), siguiendo el mismo procedimiento descrito para la N-[6-(1-metoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida. P.f. 110-115°C, API-ES: *m/z* 410 $[M+H]^+$.

Los análisis de HPLC se llevaron a cabo utilizando un sistema que comprendía una bomba Merck-Hitaschi L-4500 acoplada a un detector de Arreglo de Diodo Merck-Hitaschi L-4500 y un espectrómetro Merck-Hitaschi Lahrom D-7000, una válvula de inyección de ciclo de 50 microlitros, y una columna Chiralpak AS-H (250 x 4.6 milímetros), pasando una mezcla de hexano/etanol, 90:10 + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento. El flujo del solvente fue de 1.0 mililitros/minuto. *Enantiómero 1:* tiempo de retención = 9.68 minutos, *Enantiómero 2:* tiempo de

retención = 13.84 minutos.

Ejemplo 6: N-(2,4-dioxo-6-propionil-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-4-trifluoro-metil-5-vinil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (18.0 gramos, 46.5 milimoles) en tolueno seco (72 mililitros) se desgasificó durante 5 minutos en el baño de ultrasonido. Luego la solución se trató con tributil-(vinil)-estaño (28 mililitros, 93 milimoles) y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (2.77 gramos, 2.33 milimoles), y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriarse a temperatura ambiente, y luego se agregó dihidrato de fluoruro de potasio (22 gramos). Esta suspensión se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y luego se filtró sobre un cojín corto de gel de sílice. El filtro se lavó con dietil-éter, y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se recuperó en hexanos, y la suspensión se filtró. El filtrado se concentró al vacío nuevamente, y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 7 días. El sólido formado se filtró, se lavó con hexanos, y se combinó con el producto previamente aislado, para dar el metil-éster del ácido 2-acetil-amino-4-trifluoro-metil-5-vinil-benzoico (10.0 gramos, 34.8

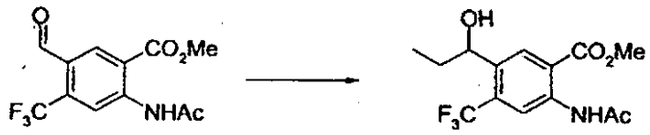
milimoles, 75 por ciento) como un sólido beige, p.f. 79-81°C, ESI-MS: *m/z* 288 $[M+H]^+$.

Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-formil-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-4-trifluoro-metil-5-vinil-benzoico (708 miligramos, 2.46 milimoles) en dicloro-metano (70 mililitros) se enfrió a -68°C, y se pasó un flujo de ozono a través de la mezcla, hasta que se hizo de un color verde oscuro. Entonces se pasó un flujo de oxígeno a través de la mezcla durante 30 minutos, y se agregó sulfuro de dimetilo (360 microlitros, 4.86 milimoles). Esta mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y se agregó trifenil-fosfina (327 miligramos, 1.23 milimoles). La solución se dejó reposar durante 60 horas a temperatura ambiente bajo argón. Luego se concentró al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice 60, hexanos/EtOAc, 100:0 → 80:20), para proporcionar el metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-formil-4-trifluoro-metil-benzoico (591 miligramos, 2.04 milimoles, 83 por ciento) como un polvo beige, p.f. 106-108°C, ESI-MS: *m/z* 290 $[M+H]^+$.

Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(1-hidroxi-propil)-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución de metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-formil-4-trifluoro-metil-benzoico (840 miligramos, 2.90 milimoles) en dietil-éter seco (29 mililitros), se enfrió a 0°C, y se agregó por goteo una solución de bromuro de etil-magnesio (1M en tetrahidrofurano, 5.8 mililitros, 5.8 milimoles). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C, y la reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio. Esta mezcla se extrajo una vez con EtOAc, y la fase orgánica se lavó entonces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice 60, hexanos/EtOAc, 80:20 → 70:30), para proporcionar el metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(1-hidroxi-propil)-4-trifluoro-metil-benzoico (262 miligramos, 0.82 milimoles, 28 por ciento) como un sólido blanco, p.f. 120-122°C, ESI-MS: *m/z* 320 $[M+H]^+$.

Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-propionil-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución de metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(1-hidroxi-propil)-4-trifluoro-metil-benzoico (262 miligramos, 0.82

milimoles) en dicloro-metano (1.3 mililitros), se agregó a una solución de peryodinano de Dess-Martin (556 miligramos, 1.31 milimoles) en dicloro-metano (2.6 mililitros), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Entonces se vertió en tiosulfato de sodio acuoso, y esta mezcla se extrajo con EtOAc. Luego la fase orgánica se lavó dos veces con carbonato ácido de potasio acuoso (pH=8), una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para dar el metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-propionil-4-trifluoro-metil-benzoico crudo como un sólido blanco, el cual se utilizó sin mayor purificación en el siguiente paso, ESI-MS: *m/z* 318 $[M+H]^+$.

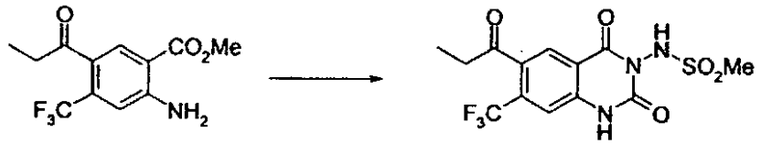
Metil-éster del ácido 2-amino-5-propionil-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-propionil-4-trifluoro-metil-benzoico (260 miligramos, 0.82 milimoles) en MeOH (2.6 mililitros) y agua (0.54 mililitros), se trató con ácido sulfúrico concentrado (0.26 mililitros), y la mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. Luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc. Esta mezcla se lavó una vez con carbonato ácido de sodio acuoso (pH =8), una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó

mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice 60, hexanos/EtOAc, 100:0 → 80:20), para proporcionar el metil-éster del ácido 2-amino-5-propionil-4-trifluoro-metil-benzoico (185 miligramos, 0.67 milimoles, 82 por ciento) como un polvo blanco, p.f. 141-144°C, ESI-MS: *m/z* 276 $[M+H]^+$.

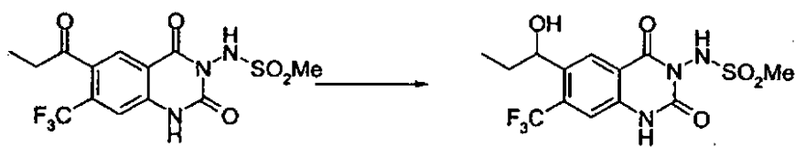
N-(2,4-dioxo-6-propionil-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



Una solución del metil-éster del ácido 2-metil-5-propionil-4-trifluoro-metil-benzoico (180 miligramos, 0.65 milimoles) en tetrahidrofurano (2.6 mililitros), se trató con $(CCl_3O)_2CO$ (65.3 miligramos, 0.22 milimoles) a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla se agitó durante 15 minutos, y se agregó Et_3N (91 microlitros, 0.65 milimoles). La suspensión se agitó durante otras 3 horas, y se agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (73.5 miligramos, 0.65 milimoles). Después de 20 horas, se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (1N, 0.87 mililitros), y la suspensión amarilla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Entonces se ajustó el pH de la mezcla a 4-5 con una solución acuosa de ácido clorhídrico (1N), y luego se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se

recristalizó en dicloro-metano, para dar la N-(2,4-dioxo-6-propionil-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (195 miligramos, 0.51 milimoles, 79 por ciento) como un sólido blanco, p.f. 234-236°C, ESI-MS: *m/z* 380 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7: N-[6-(1-hidroxi-propil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



A una solución de N-(2,4-dioxo-6-propionil-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (50 miligramos, 0.132 milimoles) en tetrahidrofurano (1 mililitro) y MeOH (1 mililitro), se le agregó borohidruro de sodio (80 miligramos, 2.11 milimoles). La mezcla resultante se agitó durante 20 horas. Después de ese tiempo, se diluyó entonces con EtOAc y agua, y el pH se ajustó a 4-5 con una solución acuosa de ácido clorhídrico (1N). La fase orgánica se separó y se lavó una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de silice 60, DCM/MeOH, 100:0 → 90:10), proporcionó la N-[6-(1-hidroxi-propil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (39 miligramos, 0.102 milimoles, 78 por ciento) como un polvo blanco, p.f. 219-222°C, ^{1}H RMN (DMSO-d_6,

400 MHz) 11.93 (br s, 1H), 10.38 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.0 (m, 2H), 0.93 (m, 3H).

Ejemplo 8: N-[2,4-dioxo-6-(1-propoxi-propil)-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-propoxi-propil)-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(1-hidroxi-propil)-4-trifluoro-metil-benzoico (200 miligramos, 0.626 milimoles) en 1-propanol (2 mililitros) a temperatura ambiente, se trató con monohidrato del ácido p-toluensulfónico (38 miligramos, 0.198 milimoles), y la reacción se agitó durante 10 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc, y se basificó a un pH de 8 con $KHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (20 gramos de gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:1 → 3:7)), para dar el producto del título (88 miligramos, rendimiento del 44 por ciento) como un aceite amarillo claro. ESI-MS: *m/z* 320 $[M+H]^+$, *m/z* 318 $[M+H]^+$.

N-[2,4-dioxo-6-(1-propoxi-propil)-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-

quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



El metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-propoxi-propil)-4-trifluoro-metil-benzoico (86 miligramos, 0.269 milimoles) se convirtió hasta la N-[2,4-dioxo-6-(1-propoxi-propil)-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida como una espuma incolora (95 miligramos, rendimiento del 83 por ciento), siguiendo el mismo procedimiento descrito para la N-[6-(1-metoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida. ESI-MS: *m/z* 424 $[M+H]^+$, *m/z* 422 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9: N-[6-(1-isopropoxi-propil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-isopropoxi-propil)-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(1-hidroxi-propil)-4-trifluoro-metil-benzoico (394 miligramos, 1.23 milimoles) en 2-propanol (2 mililitros) a temperatura ambiente, se trató con monohidrato del ácido p-toluensulfónico (75.3

miligramos, 0.39 milimoles), y la reacción se agitó durante 13 días a temperaturas ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc, y se basificó a un pH de 8 con $KHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (20 gramos de gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:1 → 3:7)), para dar el producto del título (48 miligramos, 12 por ciento), como cristales incoloros. P.f. 54-56°C, ESI-MS: *m/z* 320 $[M+H]^+$.

N-[6-(1-isopropoxi-propil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



El metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-isopropoxi-propil)-4-trifluoro-metil-benzoico (46 miligramos, 0.144 milimoles) se convirtió hasta la N-[6-(1-isopropoxi-propil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida como una espuma incolora (36 miligramos, 59 por ciento), siguiendo el mismo procedimiento descrito para la N-[6-(1-metoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida. ESI-MS: *m/z* 424 $[M+H]^+$, *m/z* 422 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10: N-(6-butiril-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(1-hidroxi-butil)-4-trifluoro-metil-benzoico.



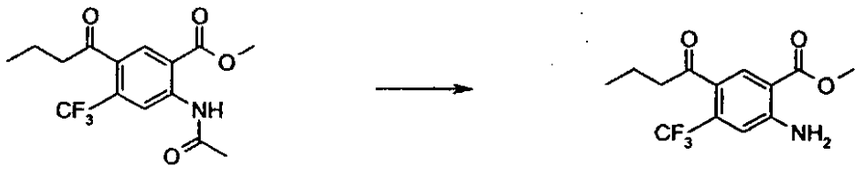
A una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-formil-4-trifluoro-metil-benzoico (1.52 gramos, 5.26 milimoles) en Et_2O absoluto (52 mililitros) bajo argón, se le agregó una solución de cloruro de propil-magnesio (2.0M en Et_2O, 5.3 mililitros, 11 milimoles) durante 5 minutos a 20°C. Se presentó una cristalización inmediata junto con una exoterma. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C utilizando un baño de agua helada. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se vertió sobre NH_4Cl acuoso saturado y EtOAc. El pH se ajustó a 7 con NH_4Cl acuoso saturado, y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (25 gramos de gel de sílice, hexanos/EtOAc (1:0 → 7:3)), para dar el producto como cristales incoloros (409 miligramos, 23 por ciento). P.f. 97-101°C, ESI-MS: *m/z* 334 $[M+H]^+$, *m/z* 332 $[M+H]^+$.

Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-butiril-4-trifluoro-metil-benzoico.



A una solución de peryodinano de Dess-Martin (514 miligramos, 1.18 milimoles) en dicloro-metano (2.5 mililitros) a temperatura ambiente, se le agregó el metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(1-hidroxi-butil)-4-trifluoro-metil-benzoico (245 miligramos, 0.735 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se diluyó con EtOAc, y se vertió sobre una mezcla de 1:1 de agua/Na_2SO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se lavó dos veces con $KHCO_3$ acuoso, salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (237 miligramos, rendimiento del 97 por ciento) como un producto beige. ESI-MS: *m/z* 332 $[M+H]^+$, *m/z* 330 $[M+H]^+$.

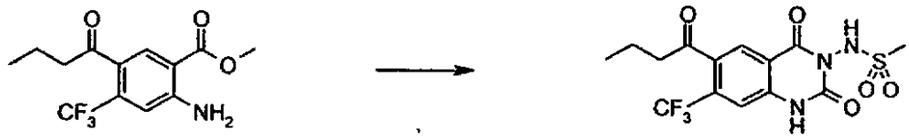
Metil-éster del ácido 2-amino-5-butiril-4-trifluoro-metil-benzoico.



Se disolvió el metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-butiril-4-trifluoro-metil-benzoico (234 miligramos, 0.706 milimoles) en MeOH (2.4 mililitros). Se agregó agua (500 microlitros), seguida por la adición por goteo de H_2SO_4 concentrado (254 microlitros). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 hora, para dar una suspensión amarilla clara. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se vertió sobre agua/EtOAc, y el pH se ajustó a 8 con $KHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera,

se secó (Na_2SO_4), y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (10 gramos de gel de sílice, hexanos/EtOAc (1:0 → 7:3)), para proporcionar el compuesto del título (168 miligramos, 82 por ciento) como una espuma incolora. ESI-MS: *m/z* 290 $[M+H]^+$, *m/z* 288 $[M+H]^+$.

N-(6-butiril-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



El metil-éster de 2-amino-5-butiril-4-trifluoro-metil-benzoico (165 miligramos, 0.570 milimoles) se convirtió hasta la N-(6-butiril-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida como cristales incoloros (188 miligramos, rendimiento del 84 por ciento), siguiendo el mismo procedimiento descrito para la N-[6-(1-metoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida. P.f.: 236-239°C, ESI-MS: *m/z* 394 $[M+H]^+$, *m/z* 392 $[M-H]^-$.

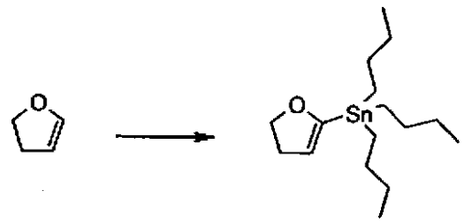
Ejemplo 11: N-[6-(1-hidroxi-butil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



A una solución de N-(6-butiril-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (131 miligramos, 0.333 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros) y MeOH (3 mililitros), se le agregó en porciones $NaBH_4$ (131 miligramos, 3.32 milimoles) durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se vertió sobre una mezcla de agua y EtOAc, y luego se ajustó a un pH de 3 a 4 mediante la adición de HCl acuoso 1N. La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (10 gramos de gel de sílice, DCM/MeOH (1:0 → 9:1), para proporcionar el compuesto del título (94 miligramos, 71 por ciento) como cristales incoloros. P.f. 223-226°C, ESI-MS: *m/z* 396 $[M+H]^+$, *m/z* 394 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12: N-[2,4-dioxo-6-(tetrahidro-furan-2-il)-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

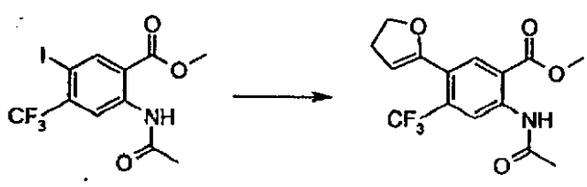
Tributil-(4,5-dihidro-furan-2-il)-estanano.



Una solución de 2,3-dihidro-furano (10.7 mililitros, 141

milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (80 mililitros) se enfrió a -60°C. Se agregó por goteo una solución de t-BuLi (1.7 M en pentano, 100 mililitros, 170 milimoles). La solución amarilla se agitó a -60°C durante 10 minutos, y luego a 0°C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -60°C, y se agregó por goteo Bu_3SnCl (52.7 mililitros, 185 milimoles), para dar una solución incolora, la cual se agitó a 0°C durante 90 minutos. Se agregó por goteo NH_4Cl acuoso saturado, y la mezcla de reacción se extrajo con Et_2O. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con Et_2O, y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo crudo se destiló bajo un vacío de 24 mbar a 150°C, y el residuo se destiló nuevamente bajo un vacío de 22 mbar a 154°C, para dar el compuesto del título (55 gramos, 100 por ciento) como un líquido amarillo claro.

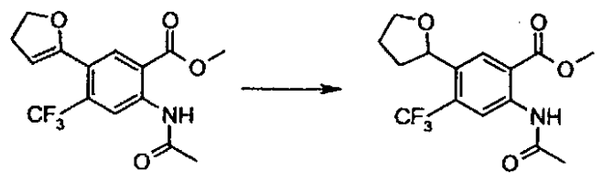
Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(4,5-dihidro-furan-2-il)-4-trifluoro-metil-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (10 gramos, 25.8 milimoles) en dioxano, se le agregaron tributil-(4,5-dihidro-furan-2-il)-estanano (13.9 gramos, 38.7 milimoles), $(Ph_3P)_4Pd$, luego Et_3N (4.52

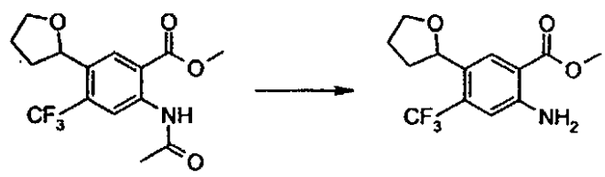
mililitros, 32.3 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, para dar una suspensión color café, la cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (gel de sílice, 1:4 de EtOAc/hexanos), para dar el compuesto del título (7.3 gramos, 86 por ciento) como cristales beiges, p.f. 120-125°C, API-ES: *m/z* 330 $[M+H]^+$.

Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(tetrahidro-furan-2-il)-4-trifluoro-metil-benzoico.



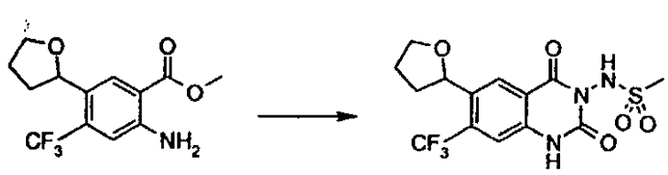
Una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(4,5-dihidro-furan-2-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (13.2 gramos, 40.1 milimoles) en tetrahidrofurano seco (250 mililitros), se agitó bajo H_2 (5 bar) a temperatura ambiente en la presencia de níquel de Raney (6.0 gramos, B113W, Degussa) durante 46 horas. Luego la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado, y el filtrado se concentró al vacio para dar el producto del título (7.5 gramos, 100 por ciento) como un aceite amarillo. API-ES: *m/z* 332 $[M+H]^+$.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-(tetrahidro-furan-2-il)-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-(tetrahidro-furan-2-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (8.25 gramos, 24.9 milimoles) en MeOH (100 mililitros) y agua (10 mililitros) se enfrió a 0°C. Se agregó por goteo H_2SO_4 concentrado (6.88 mililitros, 125 milimoles). La solución se puso a reflujo durante 45 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua helada, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (gel de sílice, 1:4 de EtOAc/hexanos), para dar el producto del título (5.06 gramos, 68 por ciento) como cristales incoloros. P.f. 131-136°C, API-ES: *m/z* 290 $[M+H]^+$.

N-[2,4-dioxo-6-(tetrahidro-furan-2-il)-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



Una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-(tetrahidro-furan-2-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (2 gramos, 6.91

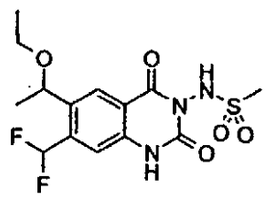
milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (30 mililitros) se trató con $(CCl_3)_2CO$ (694 miligramos; 2.28 milimoles). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y luego se agregó Et_3N (967 microlitros, 6.91 milimoles). Se desarrolló una suspensión espesa, la cual se diluyó con tetrahidrofurano anhidro (20 mililitros). La suspensión se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (777 miligramos, 6.91 milimoles), y la reacción se agitó durante 1 hora. Entonces la mezcla de reacción se trató con NaOH acuoso (1N, 14 mililitros, 14 milimoles), y la solución roja-naranja resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó a un pH de 3 a 4 con HCl acuoso (4N), y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se llevó hasta el dicloro-metano, y se trituró. La suspensión incolora se recolectó mediante filtración al vacío, y además se secó al vacío a 60°C, para dar el producto del título (2.36 gramos, 87 por ciento) como cristales incoloros. P.f. 254-257°C, API-ES: *m/z* 394 $[M+H]^+$.

Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral. Los análisis de HPLC se llevaron a cabo utilizando un sistema que comprendía una bomba Merck-Hitaschi L-6200A acoplada a un detector de Arreglo de Diodo Merck-Hitaschi L-4500 y un espectrómetro Merck Hitaschi Labrom D-7000, una válvula de inyección de ciclo de 50 microlitros, y una columna

Chiralpak AD-H (250 x 4.6 milímetros), pasando una mezcla de hexano/etanol/metanol 80:10:10. El flujo de solvente fue de 1.0 mililitros/minuto. *Enantiómero 1:* tiempo de retención = 12.13 minutos, *Enantiómero 2:* tiempo de retención = 15.84 minutos.

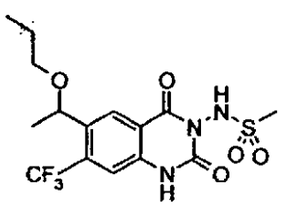
Los siguientes productos se sintetizaron mediante procedimientos análogos.

Ejemplo 13: N-[7-difluoro-metil-6-(1-etoxi-etil)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



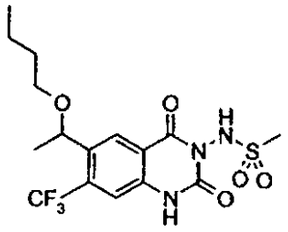
ESI-MS: *m/z* 378 $[M+H]^+$, ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 9.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 4.77 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.33-3.48 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo 14: N-[2,4-dioxo-6-(1-propoxi-etil)-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



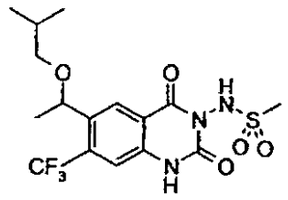
P.f.: 95-105°C, API-ES: *m/z* 410 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15: N-[6-(1-butoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



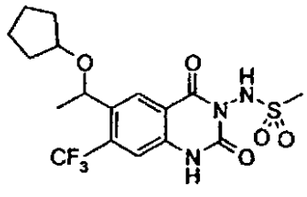
P.f.: 84-90°C, API-ES: *m/z* 424 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16: N-[6-(1-isobutoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



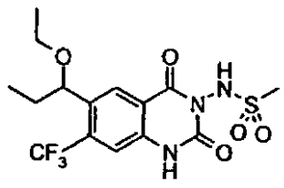
API-ES: *m/z* 424 $[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 11.98 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 5.9 Hz, 6H).

Ejemplo 17: N-[6-(1-ciclopentiloxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



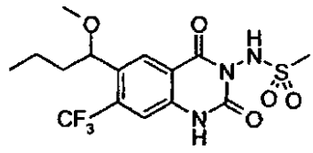
P.f.: 188-192°C, API-ES: *m/z* 436 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18: N-[6-(1-etoxi-propil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



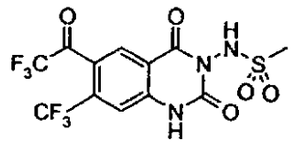
ESI-MS: *m/z* 410 $[M+H]^+$, ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 11.98 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.48 (br s, 1H), 3.23-3.31 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.56-1.72 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 19: N-[6-(1-metoxi-butil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



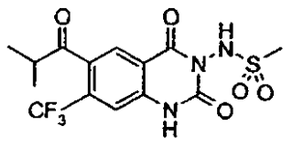
ESI-MS: *m/z* 410 $[M+H]^+$, ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 9.48 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.39-1.76 (m, 4H), 0.96 (t, J = 8 Hz, 3H).

Ejemplo 20: N-[2,4-dioxo-6-(2,2,2-trifluoro-acetil)-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



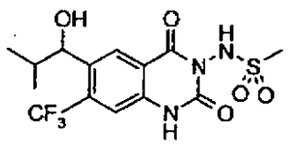
P.f.: 262-265°C, ESI-MS: *m/z* 418 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21: N-(6-isobutiril-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



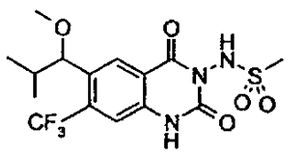
P.f.: 228-231°C, API-ES: *m/z* 394 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22: N-[6-(1-hidroxi-2-metil-propil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



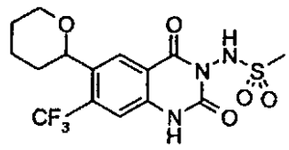
P.f.: 232-235°C, ESI-MS: *m/z* 396 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23: N-[6-(1-metoxi-2-metil-propil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



P.f.: 227-229°C, API-ES: *m/z* 410 $[M+H]^+$.

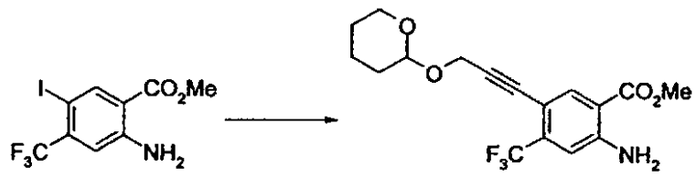
Ejemplo 24: N-[2,4-dioxo-6-(tetrahidro-piran-2-il)-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



P.f.: 275-280°C, ESI-MS: *m/z* 408 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25: N-[6-(3-hidroxi-propil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-4-trifluoro-metil-benzoico.

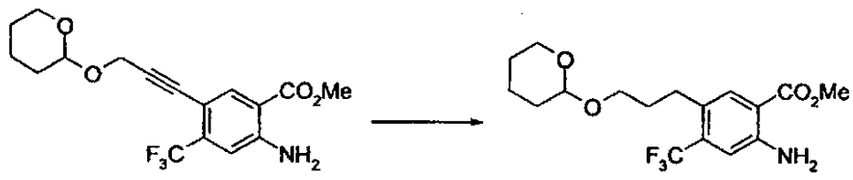


Una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (2.0 gramos, 5.80 milimoles), tetrahidro-2-(2-propiniloxi)-2H-pirano (2.44 mililitros, 17.4 milimoles), yoduro de cobre (55.0 miligramos, 0.29 milimoles), y dicloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio (II) (407 miligramos, 0.58 milimoles) en dioxano (15 mililitros) y Et_3N (15 mililitros), se calentó a reflujo durante 16 horas bajo nitrógeno. Luego la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se diluyó con AcOEt. Esta mezcla se lavó una vez con agua. La fase orgánica

110

se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice 60, hexanos/EtOAc, 5:1), para dar un aceite color naranja, el cual se recristalizó en hexanos, para proporcionar el metil-éster del ácido 2-amino-5-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-4-trifluoro-metil-benzoico (1.50 gramos, 4.20 milimoles, 72 por ciento) como un polvo color café pálido, p.f. 88°C, ESI-MS: *m/z* 358 $[M+H]^+$.

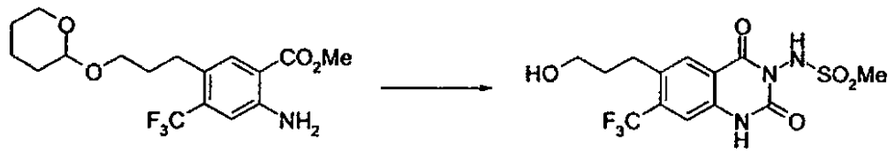
Metil-éster del ácido 2-amino-5-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una suspensión del metil-éster del ácido 2-amino-5-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-4-trifluoro-metil-benzoico (2.20 gramos, 6.16 milimoles), y paladio sobre carbón (250 miligramos, 10 por ciento) en tetrahidrofurano (15 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo hidrógeno (5 bar). Luego la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice 60, hexanos/EtOAc, 5:1), para proporcionar el metil-éster del ácido 2-amino-5-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-4-tri-fluoro-metil-benzoico (1.99 gramos, 5.51

milimoles, 89 por ciento) como un aceite incoloro, ESI-MS: *m/z* 384 $[M+Na]^+$, tiempo de retención de 6.20 minutos.

N-[6-(3-hidroxi-propil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



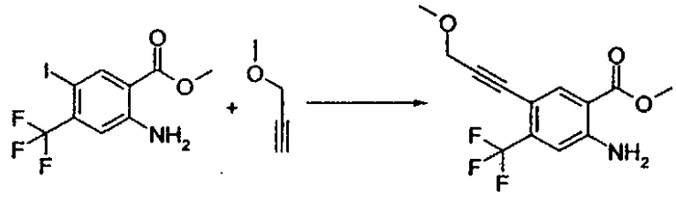
Una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-4-trifluoro-metil-benzoico (1.00 gramos, 2.77 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se trató con $(CCl_3)_2CO$ (279 miligramos, 0.94 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo nitrógeno. A esta solución se le agregó por goteo Et_3N (0.39 mililitros, 2.77 milimoles), y la mezcla se diluyó adicionalmente con tetrahidrofurano (20 mililitros), y se agitó durante otras 3 horas a temperatura ambiente. Entonces la mezcla se trató con $CH_3SO_2NHNH_2$ (305 miligramos, 2.77 milimoles), y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Subsecuentemente se agregó hidróxido de sodio acuoso (1M, 10 mililitros, 10 milimoles), y la solución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (4N) hasta un pH = 3-4, y luego se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó una vez con agua, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se

(11

concentró al vacío. El sólido blanco obtenido se recuperó en EtOAc, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró, y el sólido blanco se secó. Este sólido se recuperó entonces en tetrahidrofurano, y esta solución se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (4M). La mezcla se concentró al vacío para dar el sólido blanco, el cual se recristalizó en EtOAc. Este sólido se purificó entonces mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice 60, hexanos/EtOAc, 2:1), para proporcionar la N-[6-(3-hidroxi-propil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (100 miligramos, 0.26 milimoles, 9 por ciento) como un polvo blanco, p.f. 243-247°C, ESI-MS: *m/z* 382 $[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8.04 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.83 (m, 2H), 1.74 (m, 2H).

Ejemplo 26: N-[6-(1-hidroxi-3-metoxi-propil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

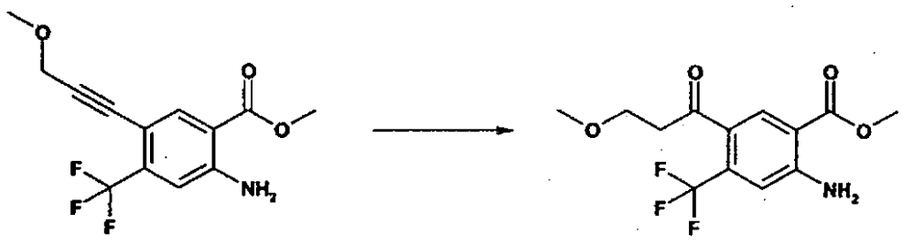
Metil-éster del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (3.0 gramos, 8.69 milimoles) y Et_3N (22

mililitros) en dioxano seco (22 mililitros), se purgó con argón durante 15 minutos. Se agregaron $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (305 miligramos, 0.435 milimoles), CuI (166 miligramos) y 3-metoxi-propino (2.20 mililitros, 26.08 milimoles), y la mezcla se calentó a 55°C durante 100 minutos. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, y se secó (Na_2SO_4). La evaporación de los volátiles dio un residuo, el cual se purificó mediante MPLC (gel de sílice, ciclohexano/EtOAc, 4:1), para dar el compuesto del título (1.94 gramos, 78 por ciento) como un sólido beige, p.f. 107-111°C.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-propionil)-4-trifluoro-metil-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-4-trifluoro-metil-benzoico (1.19gramos, 4.15 milimoles) en MeOH (100 mililitros), se le agregaron sucesivamente, una solución de sulfuro de sodio (0.1M, 12.4 mililitros, 1.24 milimoles), seguida por una solución acuosa de HCl al 10 por ciento (3.70 mililitros, 12.45 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 29 horas, se enfrió, y se filtró sobre Celite. La evaporación del filtrado dio un aceite

amarillo, el cual se purificó mediante MPLC (columna RP-C18 (tamaño de partículas de 5 a 21 micras) con 1:1 de CH_3CN/agua). Las fracciones que contenían al producto se combinaron, el acetonitrilo se destiló, y la fase de agua residual se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4), y el solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título (0.167 gramos, 13 por ciento) como un polvo blanco, p.f. 89-91°C. IR (microscopio FTIR en transmisión): 1696 m, 1674 s cm^{-1}.

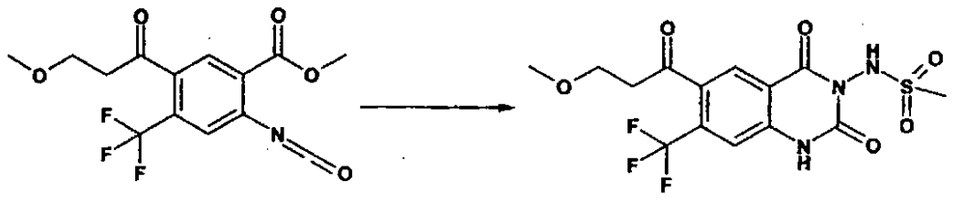
Metil-éster del ácido 2-isocianato-5-(3-metoxi-propionil)-4-trifluoro-metil-benzoico.



En un matraz seco purgado con argón, una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-(3-metoxi-propionil)-4-trifluoro-metil-benzoico (154 miligramos, 0.504 milimoles) en tolueno seco (4.7 mililitros) se enfrió a 0°C, y se trató por goteo con una solución de fosgeno en tolueno (20 por ciento, 4.9 mililitros). Se introdujo una corriente lenta de fosgeno, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Se sopló argón a través de la solución amarilla, y el solvente se destiló, dejando el compuesto del título (168 miligramos, 100 por ciento) como un residuo oleoso, suficientemente puro para el siguiente paso. ^1H

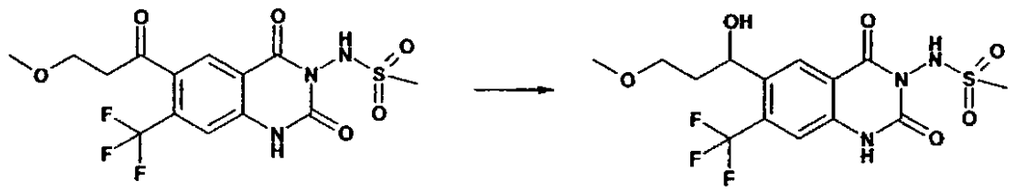
RMN ($CDCl_3$, 360 MHz); 8.20 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.75 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.10 (t, J = 8 Hz, 2H).

N-[6-(3-metoxi-propionil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



Una solución de $CH_3SO_2NHNH_2$ (61 miligramos, 0.555 milimoles) en tetrahidrofurano (1 mililitro) se agregó lentamente por goteo a una solución de metil-éster del ácido 2-isocianato-5-(3-metoxi-propionil)-4-trifluoro-metil-benzoico (167 miligramos, 0.505 milimoles) en tetrahidrofurano seco (2.6 mililitros). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 105 minutos, se agregó NaOH acuoso (1M, 0.53 mililitros), y se continuó la agitación durante 60 minutos. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se recuperó en EtOAc, y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (tres veces), todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron (Na_2SO_4), y el solvente se evaporó a sequedad, produciendo el compuesto del título (194 miligramos, 94 por ciento) como un polvo blanco, p.f. 186-191°C.

N-[6-(1-hidroxi-3-metoxi-propil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



Una solución de N-[6-(3-metoxi-propionil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (118 miligramos, 0.288 milimoles) en MeOH (3 mililitros) a temperatura ambiente, se trató con $NaBH_4$ (77 miligramos, 2.03 milimoles), y se agregó en porciones durante un período de 3 horas. Después de que desapareció el material de partida, la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 2M, y se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (dos veces), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se evaporaron. El polvo blanco obtenido se purificó mediante MPLC (columna RP-C18 (tamaño de partículas de 5 a 21 micras) con CH_3CN/agua, 1:2). Las fracciones que contenían al producto se combinaron, el acetonitrilo se destiló, y la fase acuosa residual se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4), y el solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título (112 miligramos, 94 por ciento) como un polvo blanco, p.f. 180-184°C. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 11.80 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.65 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.86-1.67 (m, 2H).

Método de HPLC empleado para los siguientes Ejemplos, a menos que se informe de otra manera en el ejemplo:

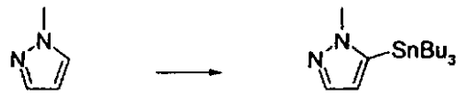
Se llevaron a cabo análisis de HPLC utilizando un sistema que comprendía bombas Gilson 331 acopladas a un detector Gilson UV/VIS 152, y un espectrómetro Finnigan AQA (ESI), una válvula de inyección de ciclo de 50 microlitros, y una columna Waters XTerra MS C18 de 3.5 micras, de 4.6 x 50 milímetros, pasando un gradiente del 5 por ciento al 90 por ciento de acetonitrilo conteniendo ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento, como sigue: 0 a 1 minuto: 5 por ciento de CH_3CN; 1 a 6 minutos: del 5 al 90 por ciento de CH_3CN; de 6 a 8 minutos: 90 por ciento de CH_3CN. El flujo de solvente fue de 1.5 mililitros/minuto. Los tiempos de retención (rt) se registraron para todos los compuestos nuevos.

Para los Ejemplos 51 a 54, los análisis de HPLC se llevaron a cabo utilizando el siguiente sistema y método:

Sistema LC-MS: LC Agilent Capilar conectado a una trampa de iones lineal Finnigan LTQ; Columna: XTerra MS C18 de 1x50 milímetros, de 2.5 micras, mantenida a 50°C; Flujo: 35 microlitros/minuto; Fase Móvil: A: agua + acetato de amonio 3 mM + ácido fórmico al 0.05 por ciento; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.05 por ciento; Gradiente: del 0 al 100 por ciento de B en 9 minutos, 1 minuto con el 100 por ciento de B, de regreso hasta el 100 por ciento de A, re-equilibrio de 5 minutos en el 100 por ciento de A.

Ejemplo 27: N-[7-trifluoro-metil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

El 1-metil-5-tributil-estananil-1H-pirazol requerido para la reacción de acoplamiento descrita más adelante, se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:



A una solución de di-isopropil-amina (4.2 mililitros, 1.2 equivalentes) en tetrahidrofurano (70 mililitros) a -78°C, se le agregó n-BuLi (18.6 mililitros, 1.6M en hexanos, 1.2 equivalentes). La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de la adición de una solución de metil-pirazol (2 mililitros, 24.36 milimoles) en tetrahidrofurano. Después de 30 minutos, se agregó Bu_3SnCl (7.9 mililitros, 1.2 equivalentes), y luego la mezcla se dejó llegar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, y se agitó durante la noche a esta temperatura. La mezcla se vertió en agua (250 mililitros), y luego se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, y se secaron (Na_2SO_4). La concentración al vacío y el secado proporcionaron un aceite amarillo (9.1 gramos), el cual se utilizó sin mayor purificación.

(Yagi y colaboradores, *Heterocycles 1997, 45(8), 1643-1646*).

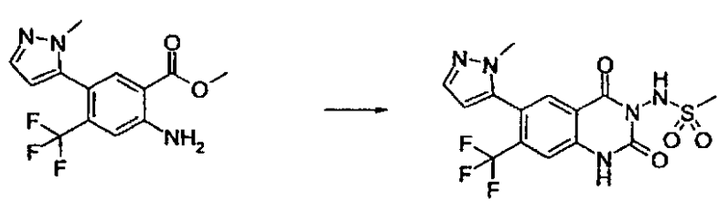
Metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-5-(2-metil-2H-

pirazol-3-il)-benzoico.



El metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (7 gramos, 20.29 milimoles), y 1-metil-5-tributil-estananil-1H-pirazol (9.03 gramos, 1.2 equivalentes), se pesaron en aire, y se agregaron a un matraz secado con flama. Se agregaron dicloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio (II) (2.18 gramos, 0.15 equivalentes), y dioxano (100 mililitros), y la mezcla se agitó durante 18 horas a 100°C. La mezcla se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexanos hasta EtOAc/hexanos (4:6)), para proporcionar el metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (4.6 gramos, 76 por ciento) como un sólido color naranja. (ESI-MS: *m/z* 300.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.15 minutos).

N-[7-trifluoro-metil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

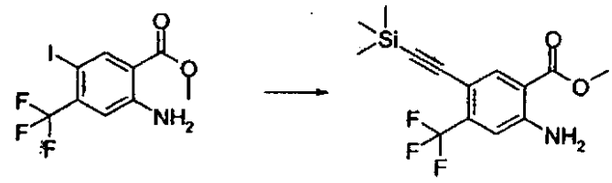


Al metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-5-(2-metil-

2H-pirazol-3-il)-benzoico (4.6 gramos, 15.4 milimoles) en dicloro-metano (60 mililitros) y Et_3N (10.7 mililitros, 5 equivalentes), se les agregó en porciones $(CCl_3O)_2CO$ (3.9 gramos, 0.85 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la concentración al vacío a sequedad. La pasta resultante se disolvió en tetrahidrofurano (60 mililitros), y se agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (2.02 gramos, 1.2 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución acuosa de NaOH (1N, 15.4 mililitros, 1 equivalente), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego la mezcla se vertió en agua, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La capa acuosa se acidificó a un pH de 3 mediante la adición de HCl acuoso 2N, y luego se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar un sólido crudo (7 gramos). El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (EtOAc/hexanos (1:9) hasta EtOAc). Las fracciones que contenían al compuesto final se concentraron al vacío, con el objeto de proporcionar un sólido grisáceo. Éste sólido se sonicó en dicloro-metano, y el precipitado resultante se filtró y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título (3.0 gramos, 48 por ciento) como un sólido grisáceo. (ESI-MS: *m/z* 404.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.20 minutos). ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 11.7 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).

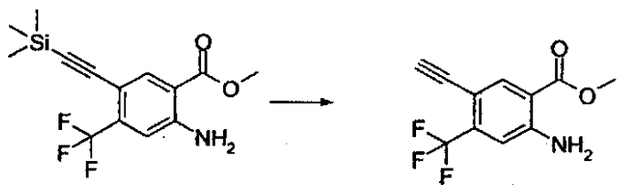
Ejemplo 28: N-[6-(1-metil-1H-1,2,3]-triazol-4-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-5-trimetil-silanil-etinil-benzoico.



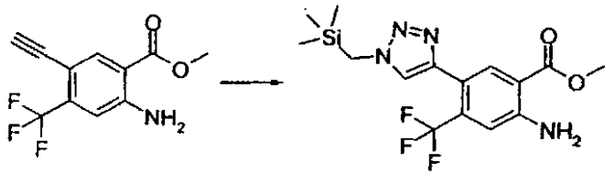
A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (2.0 gramos, 5.80 milimoles) en dicloro-metano (60 mililitros), se le agregaron Et_3N (10 mililitros), trimetil-silil-etinilo (1.2 mililitros, 1.5 equivalentes), $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ (391 miligramos, 0.1 equivalentes), y CuI (112 miligramos, 0.1 equivalentes). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío para proporcionar un aceite color café. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexanos hasta EtOAc/hexanos (25:75)), para proporcionar el metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-5-trimetil-silanil-etinil-benzoico (1.65 gramos, 90 por ciento) como un sólido color naranja. (ESI-MS: *m/z* 357.4 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 6.77 minutos).

Metil-éster del ácido 2-amino-5-etinil-4-trifluoro-metil-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-5-trimetil-silanil-etinil-benzoico (1.65 gramos, 5.23 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agregó una solución de TBAF en tetrahidrofurano (1M, 10.5 mililitros, 2 equivalentes), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El solvente se removió al vacío, y el aceite crudo se disolvió en AcOEt. La fase orgánica se lavó con NH_4Cl saturado y agua, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío, para proporcionar un aceite color rojo oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (EtOAc/hexanos (1:3)), para proporcionar el metil-éster del ácido 2-amino-5-etinil-4-trifluoro-metil-benzoico (750 miligramos, 55 por ciento) como un aceite color naranja. (ESI-MS: *m/z* 285.3 $[M+CH_3CN+H]^+$, tiempo de retención de 5.60 minutos).

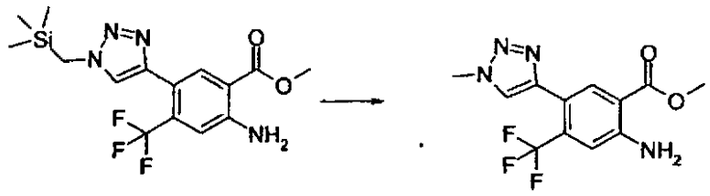
Metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-5-(1-trimetil-silanil-metil-1H-[1,2,3]-triazol-4-il)-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-etinil-4-trifluoro-metil-benzoico (300 miligramos, 1.23 milimoles) en t-$BuOH/H_2O$ (1/1, 10 mililitros), se le agregaron porciones de ascorbato de sodio (80 miligramos, tres veces), de $CuSO_4$ (10 miligramos, tres veces), y trimetil-silil-azida (240 miligramos, tres

veces, 1.5 equivalentes, tres veces), cada 0.5 días. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó con agua y luego se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío, para proporcionar el metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-5-(1-trimetil-silanil-metil-1H-[1,2,3]-triazol-4-il)-benzoico (420 miligramos, 91 por ciento), como un sólido pastoso color café, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. (ESI-MS: *m/z* 415.6 $[M+CH_3CN+H]^+$, tiempo de retención de 5.80 minutos).

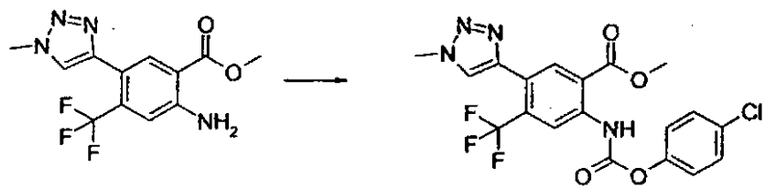
Metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-metil-1H-[1,2,3]-triazol-4-il)-4-trifluoro-metil-benzoico.



El metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-5-(1-trimetil-silanil-metil)-1H-[1,2,3]-triazol-4-il)-benzoico (420 miligramos, 1.12 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mililitros). Después de la adición de una solución de TBAF en tetrahidrofurano (1M, 2.25 mililitros, 2 equivalentes), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se removió al vacío, y el residuo se recuperó en AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al

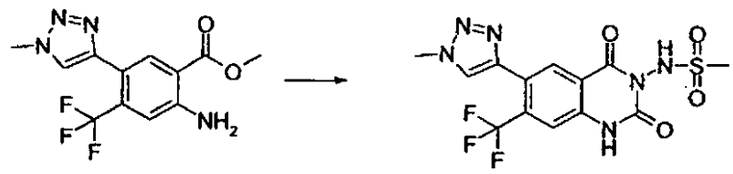
vacío, para dar un aceite color café. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (EtOAc/hexanos (1:9) hasta EtOAc/hexanos (6:4)), para dar el metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-metil-1H-[1,2,3]-triazol-4-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (240 miligramos, 71 por ciento) como un sólido amarillo. (ESI-MS: *m/z* 301.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.62 minutos).

Metil-éster del ácido 2-(4-cloro-fenoxi-carbonil-amino)-5-(1-metil-1H-[1,2,3]-triazol-4-il)-4-trifluoro-metil-benzoico.



El metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-metil-1H-[1,2,3]-triazol-4-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (240 miligramos, 0.8 milimoles) se disolvió en dioxano, y se agregó cloroformato de cloro-fenilo (222 microlitros, 2 equivalentes). La mezcla se agitó durante 1 hora a 100°C. El solvente se removió al vacío, y se agregaron hexanos (15 mililitros). Después de la sonicación, el precipitado se removió mediante filtración, se lavó con hexanos, y se secó en un alto vacío, para proporcionar el compuesto del título (260 miligramos, 71.5 por ciento) como un sólido grisáceo. (ESI-MS: *m/z* 455.5 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 6.26 minutos).

N-[6-(1-metil-1H-[1,2,3]-triazol-4-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



El metil-éster del ácido 2-(4-cloro-fenoxi-carbonil-amino)-5-(1-metil-1H-[1,2,3]-triazol-4-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (260 miligramos, 0.57 milimoles) se disolvió en dioxano (15 mililitros). Después de la adición de i-Pr_2NEt (294 microlitros, 3 equivalentes) y $CH_3SO_2NHNH_2$ (126 miligramos, 2 equivalentes), la solución se agitó durante 2 horas a 100°C. El solvente se removió al vacío, y el producto crudo se secó al vacío durante 2 horas. Luego se agregó dicloro-metano (5 mililitros), y, después de la sonicación, la solución se puso en el congelador durante 16 horas. El sólido resultante se filtró, se lavó con dicloro-metano, y se secó, para proporcionar la N-[6-(1-metil-1H-[1,2,3]-triazol-4-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (180 miligramos, 78 por ciento) como un sólido grisáceo. (ESI-MS: *m/z* 446.5 $[M+CH_3CN+H]^+$, tiempo de retención de 3.71 minutos). ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.16 (s, 3H).

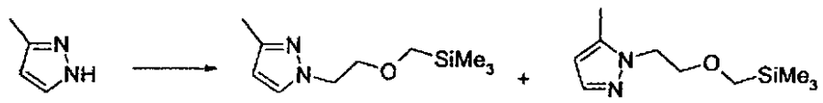
Ejemplo 29: N-[6-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

Síntesis del 3-metil-5-tributil-estananil-1-(2-trimetil-silanil-metoxi-

(17

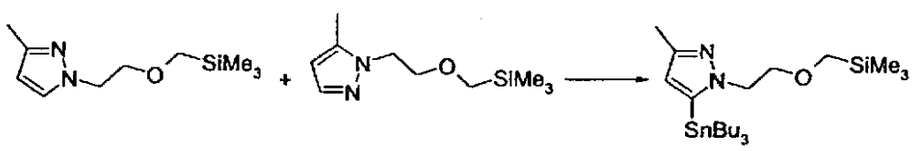
etil)-1H-pirazol.

3-metil-1-(2-trimetil-silanil-metoxi-etil)-1H-pirazol y 5-metil-1-(2-trimetil-silanil-metoxi-etil)-1H-pirazol.



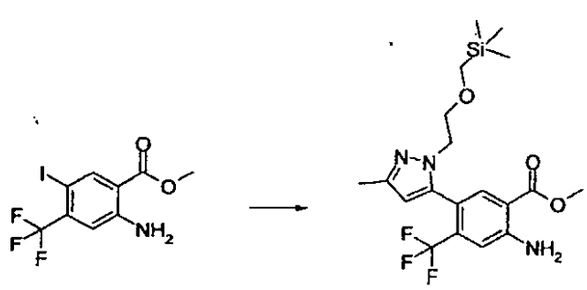
A una suspensión de NaH (al 60 por ciento en aceite mineral, 1.31 gramos, 1 equivalente) en tetrahidrofurano (50 mililitros), se le agregó por goteo 3-metil-pirazol (2.64 mililitros, 32.8 milimoles). Después de 1 hora, se agregó SEM-Cl (5.81 mililitros, 1 equivalente), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua, y luego la fase acuosa se extrajo con AcOEt (tres veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexanos hasta EtOAc/hexanos (25/75)), para proporcionar una mezcla de 3-metil-1-(2-trimetil-silanil-metoxi-etil)-1H-pirazol y 5-metil-1-(2-trimetil-silanil-metoxi-etil)-1H-pirazol (proporción de RMN de 1:1) (5.32 gramos, 75 por ciento), como un jarabe incoloro. (TLC rf 0.55 en EtOAc/hexanos, 1:4).

3-metil-5-tributil-estananil-1-(2-trimetil-silanil-metoxi-etil)-1H-pirazol.



A una solución que contenía una mezcla de 1:1 de 3-metil-1-(2-trimetil-silanil-metoxi-etil)-1H-pirazol y 5-metil-1-(2-trimetil-silanil-metoxi-etil)-1H-pirazol (1.5 gramos, 7.06 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros) a -78°C, se le agregó por goteo n-BuLi (1.6M en hexanos, 4.4 mililitros, 1 equivalente), mientras que se mantenía la temperatura debajo de -70°C. Luego la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C, antes de la adición de cloruro de tributil-estaño (1-9 mililitros, 1 equivalente) (la temperatura se mantuvo debajo de -70°C). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, y durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregaron hexanos a la mezcla, y el material insoluble se removió mediante filtración. La concentración de la solución al vacío dio un jarabe incoloro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexanos hasta EtOAc/hexanos (20/80)), para proporcionar el 3-metil-5-tributil-estananil-1-(2-trimetil-silanil-metoxi-etil)-1H-pirazol (847 miligramos, 24 por ciento) como un jarabe incoloro. (TLC rf 0.33 en EtOAc/hexanos, 5:95).

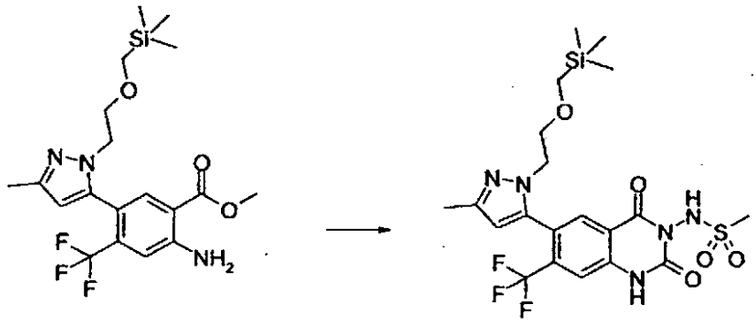
Metil-éster del ácido 2-amino-5-[5-metil-2-(2-trimetil-silanil-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-trifluoro-metil-benzoico.



119

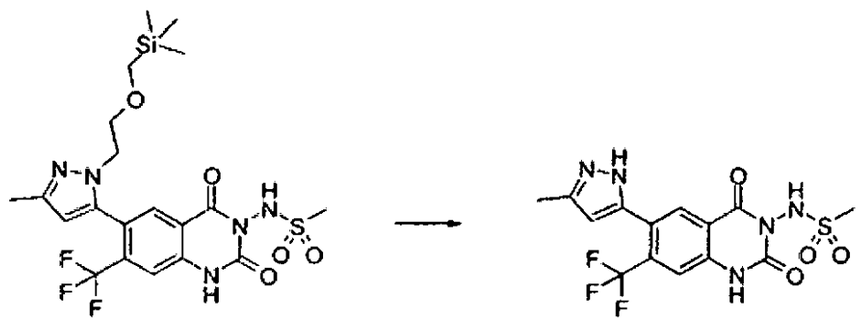
El metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (583 miligramos, 1.69 milimoles), y el 3-metil-5-tributil-estananil-1-(2-trimetil-silanil-metoxi-etil)-1H-pirazol (847 miligramos, 1 equivalentes), se pesaron en aire, y se agregaron a un matraz secado con flama. Se agregó bis-trifenil-fosfin-dicloro-paladio (119 miligramos, 0.1 equivalentes). Se agregó dioxano (15 mililitros), y la mezcla se agitó durante 18 horas a 90°C. La mezcla se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexanos hasta EtOAc/hexanos (1:4)); para proporcionar el metil-éster del ácido 2-amino-5-[5-metil-2-(2-trimetil-silanil-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-trifluoro-metil-benzoico (426 miligramos, 59 por ciento) como una pasta amarilla (ESI-MS: *m/z* 430.5 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 6.54 minutos).

N-{6-[5-metil-2-(2-trimetil-silanil-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il}-metan-sulfonamida.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-[5-metil-2-(2-trimetil-silanil-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-trifluoro-metil-benzoico (426 miligramos, 0.99 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros), conteniendo Et_3N (0.55 mililitros, 4 equivalentes), se le agregó en porciones $(CCl_3O)_2CO$ (147 miligramos, 0.5 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se concentró al vacío a sequedad. La pasta resultante se disolvió en tetrahidrofurano (10 mililitros), y se agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (109 miligramos, 1 equivalente). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó una solución acuosa de NaOH (1N, 1 mililitro, 1 equivalente). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla se vertió en agua, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (tres veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar un sólido crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexanos hasta EtOAc/hexanos (3:1)), para proporcionar la N-{6-[5-metil-2-(2-trimetil-silanil-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il}-metan-sulfonamida (140 miligramos, 26 por ciento) como una pasta amarilla. (ESI-MS: *m/z* 534.6 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.69 minutos).

N-[6-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



A una solución de N-{6-[5-metil-2-(2-trimetil-silanil-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il}-metan-sulfonamida (140 miligramos, 0.26 milimoles) en dioxano (5 mililitros), se le agregó una solución de HCl en EtOH (1N, 0.6 mililitros, 2 equivalentes). La solución se agitó a 60°C durante 4 horas. El solvente se removió al vacío, y la pasta resultante se sonicó en 5 mililitros de dicloro-metano. El sólido se filtró, se lavó con dicloro-metano, y se secó al vacío, para proporcionar la N-[6-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (59 miligramos, 56 por ciento) como un sólido blanco. (ESI-MS: *m/z* 445.4 $[M+CH_3CN+H]^+$, tiempo de retención de 4.16 minutos). ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 12.0 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

Ejemplo 30: N-[6-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

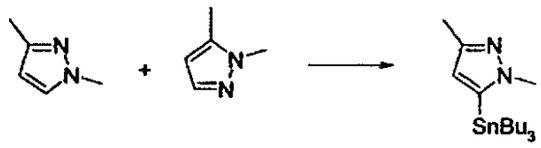
Síntesis de 1,3-dimetil-5-tributil-estananil-1H-pirazol.

1,3-dimetil-1H-pirazol + 1,5-dimetil-1H-pirazol (Butler, D.E., Alexander, S. M. *J. Org. Chem.* 1972, 37(2), 215-220).



Se agregó metil-hidrazina (4.25 mililitros, 80 milimoles) a 4,4-dimetoxi-2-butanona (10.63 mililitros, 80 milimoles), manteniendo la temperatura debajo de 25°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en HCl acuoso (6N, 16 mililitros, 1.2 equivalentes) con agitación. El MeOH se removió al vacío, y luego se agregó NaOH acuoso al 50 por ciento, hasta que el pH fue básico. La mezcla se extrajo con dietil-éter (tres veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar una mezcla de 1,3-dimetil-1H-pirazol y 1,5-dimetil-1H-pirazol (proporción de RMN de 4:1) (7.32 gramos, 95 por ciento), como un jarabe amarillo, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

1,3-dimetil-5-tributil-estananil-1H-pirazol.

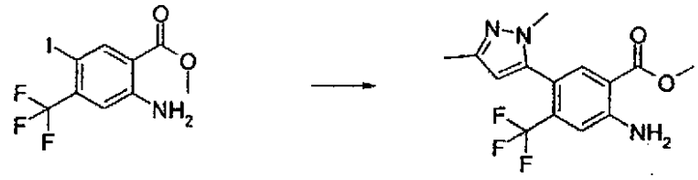


A una solución de LDA (preparada a partir de di-isopropil-amina (3.6 mililitros, 1.1 equivalentes) y n-BuLi (1.6M en hexanos, 14.3 mililitros, 1.1 equivalentes) en tetrahidrofurano (80 mililitros) a -78°C, se le agregó por goteo una solución conteniendo una mezcla de 1:1 de 1,3-dimetil-1H-pirazol y 1,5-dimetil-1H-pirazol (2 gramos, 1 equivalente) en tetrahidrofurano

121

(5 mililitros), manteniendo la temperatura debajo de -70°C. Al final de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C, antes de la adición de cloruro de tributil-estaño (6.16 mililitros, 1.1 equivalentes), manteniendo la temperatura debajo de -70°C. Luego la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, y a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua, y luego se extrajo con AcOEt (tres veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para dar una pasta amarilla. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexanos hasta EtOAc/hexanos (40:60)), para dar el 1,3-dimetil-5-tributil-estananil-1H-pirazol (2.88 gramos, 36 por ciento), como un jarabe incoloro. TLC rf 0.46 en EtOAc/ hexanos, 20:80).

Metil-éster del ácido 2-amino-5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una mezcla conteniendo metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (1.0 gramos, 2.9 milimoles), 1,3-dimetil-5-tributil-estananil-1H-pirazol (1.34 gramos, 1.2 equivalentes), y bis-trifenil-fosfina-dicloro-paladio (207 miligramos, 0.1 equivalentes) en dioxano (15 mililitros), se agitó durante 18 horas a 80°C.

Se agregaron bis-trifenil-fosfina-dicloro-paladio (0.1 equivalentes), y otra porción del derivado de estanilo (0.4 equivalentes), y la mezcla se agitó durante 24 horas a 80°C. La mezcla se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexanos hasta EtOAc/hexanos (1:1)), para proporcionar el metil-éster del ácido 2-amino-5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (651 miligramos, 72 por ciento) como una pasta amarilla. (ESI-MS: *m/z* 314.2 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.12 minutos).

N-[6-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (610 miligramos, 1.95 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros) conteniendo Et_3N (1.1 mililitros, 4 equivalentes), se le agregó en porciones $(CCl_3O)_2CO$ (2904 miligramos, 0.5 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y el solvente se removió al vacío. La pasta resultante se disolvió en tetrahidrofurano (20 mililitros), y se agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (214 miligramos, 1 equivalente). La mezcla se agitó a temperatura

122

ambiente durante 1 hora, y se agregó una solución acuosa de NaOH (1N, 1.95 mililitros, 1 equivalente). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego la mezcla se vertió en agua, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La capa acuosa se acidificó a un pH de 3 mediante la adición de HCl acuoso 2N, y luego se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar un jarabe color café. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (EtOAc/hexanos (25:75) hasta EtAOc), para proporcionar la N-[6-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (213 mili-gramos, 26 por ciento) como un polvo blanco. (ESI-MS: *m/z* 418.4 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.30 minutos). ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 12.1 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

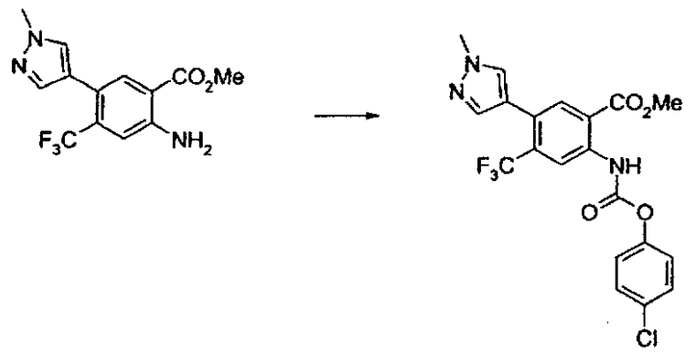
Ejemplo 31: N-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-trifluoro-metil-benzoico.



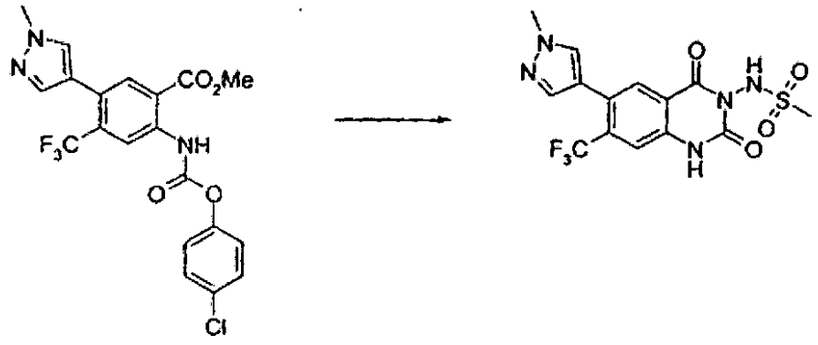
El metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (300 miligramos, 0.87 milimoles) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (181 miligramos, 1.0 equivalentes), K_2CO_3 (303 miligramos, 2.5 equivalentes), y trifenil-fosfina (45 miligramos, 0.2 equivalentes), se pesaron en aire, y se agregaron a un matraz secado con flama. Se agregó bis-(dibenciliden-acetona)-paladio (25 miligramos, 0.05 equivalentes), y el matraz se cerró mediante un septo. Se agregó dioxano (6 mililitros), y la mezcla se agitó durante 18 horas (control de TLC) a 90°C. El catalizador se filtró y se lavó con EtOAc, y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, EtOAc/hexanos, 1/3 a 1/2), para dar el metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (0.57 milimoles, 66 por ciento) como un sólido blanco. ESI-MS: *m/z* 300 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.97 minutos.

Metil-éster del ácido 2-(4-cloro-fenoxi-carbonil-amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-trifluoro-metil-benzoico.



Se agregó cloroformato de 4-cloro-fenilo (155 microlitros, 2 equivalentes) a una solución de metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (170 miligramos, 0.57 milimoles) en dioxano (1.1 mililitros). La mezcla se agitó durante 1 hora (control de TLC) a 85°C. La mezcla se evaporó a sequedad. El sólido amarillo obtenido se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. (Tiempo de retención de 6.48 minutos).

N-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



Se agregaron $CH_3SO_2NHNH_2$ (130 miligramos, 2.4 equivalentes) e i-Pr_2NEt (169 microlitros, 2 equivalentes) a una solución de metil-éster del ácido 2-(4-cloro-fenoxi-carbonil-amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (224 miligramos, 0.49 milimoles) en dioxano (11 mililitros). La mezcla se agitó durante 19 horas (control de TLC) a 90°C. La mezcla se evaporó a sequedad. El producto crudo se trituró con hexanos y dicloro-metano. El precipitado formado se filtró y se lavó con

hexanos, para dar la N-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (83 miligramos, 42 por ciento) como un sólido blanco. (ESI-MS: *m/z* 404 $[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 7.91 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14 (s, 3H).

Ejemplo 32: N-[6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4-trifluoro-metil-benzoico.

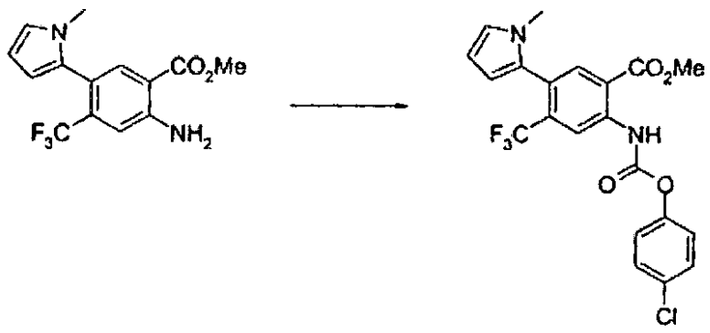


El metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (400 miligramos, 1.16 milimoles) y 1-metil-2-tributil-estananil-1H-pirrol (6.43 miligramos, 1.5 equivalentes) se pesaron en aire, y se agregaron a un matraz secado con flama. Se agregó [bis-trifenil-fosfina]-dicloro-paladio (124.5 miligramos, 0.15 equivalentes), y el matraz se cerró con un septo. Se agregó dioxano (16 mililitros), y la mezcla se agitó durante 1 hora (control de TLC) a 100°C. Después de 1 hora, se agregó 1-metil-2-tributil-estanil-1H-pirrol (429 miligramos, 1 equivalente), y la mezcla se agitó durante 35 horas (control de TLC) a 100°C. El solvente se removió al vacío, el residuo se recuperó en dicloro-

129

metano, y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, agua, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexanos hasta EtOAc/hexanos (4:6)), para proporcionar el metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (50 miligramos, 14.5 por ciento) como un aceite amarillo. (ESI-MS: *m/z* 299 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.78 minutos).

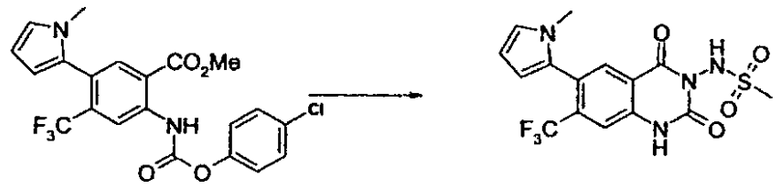
Metil-éster del ácido 2-(4-cloro-fenoxi-carbonil-amino)-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4-trifluoro-metil-benzoico.



Se agregó cloroformato de 4-cloro-fenilo (24.7 microlitros, 1 equivalente) a una solución de metil-éster del ácido 2-amino-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (54 miligramos, 0.181 milimoles) en dioxano (2 mililitros). La mezcla se agitó durante 2 horas (control de TLC) a 100°C. La mezcla se evaporó a sequedad, para proporcionar el metil-éster del ácido 2-(4-cloro-fenoxi-carbonil-amino)-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (70 miligramos, 0.154 milimoles, 85 por ciento) como un aceite amarillo, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor

purificación. (Tiempo de retención: 7.00 minutos).

N-[6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



Se agregaron $CH_3SO_2NHNH_2$ (25.5 miligramos, 1.5 equivalentes) e iPr_2NEt (26.5 microlitros, 1 equivalente) a una solución de metil-éster del ácido 2-(4-cloro-fenoxi-carbonil-amino)-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (70 miligramos, 0.155 milimoles) en dioxano (2 mililitros). La mezcla se agitó durante 2 horas (control de TLC) a 95°C. Luego se agregaron $CH_3SO_2NHNH_2$ (25.5 miligramos, 1.5 equivalentes) e iPr_2NEt (26.5 microlitros, 1 equivalente). La mezcla se agitó durante 48 horas a 95°C. La mezcla se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, EtOAc/hexanos, 7/3), para dar la N-[6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (50 miligramos, 80 por ciento) como un sólido amarillo. ESI-MS: *m/z* 420 $[M+NH_4]^+$, tiempo de retención de 4.83 minutos. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 7.91 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14 (s, 3H).

Ejemplo 33: N-[2,4-dioxo-6-(tetrahidro-furan-3-il)-7-

125

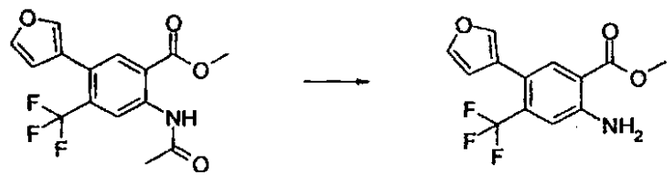
trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-furan-3-il-4-trifluoro-metil-benzoico.



El benzoato de 3-yodo-4-trifluoro-metil-6-acetamido-metilo (500 miligramos, 1.29 milimoles), ácido 3-furanborónico (159 miligramos, 1.1 equivalentes), y Cs_2CO_3 (1.1 gramos, 2.5 equivalentes), se pesaron en aire, y se agregaron a un matraz secado con flama. Se agregó un complejo de dicloro-[1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-paladio (II)/dicloro-metano (52.7 miligramos, 0.1 equivalentes), el aire fue reemplazado por N_2, y el matraz se cerró con un septo. Se agregó DME, y la mezcla se agitó durante 3 días (control de TLC) a 70°C. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación (EtOAc/hexanos (1:9)), para proporcionar el metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-furan-3-il-4-trifluoro-metil-benzoico como un sólido blanco (176 miligramos, 42 por ciento) (328 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.8 minutos).

Metil-éster del ácido 2-amino-5-furan-3-il-4-trifluoro-metil-benzoico.



Se agregó H_2SO_4 concentrado (1.4 mililitros) a una solución de metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-furan-3-il-4-trifluoro-metil-benzoico (156 miligramos, 0.47 milimoles) en MeOH (15 mililitros). La mezcla se agitó durante 1 hora (control de TLC) a 90°C. La mezcla se filtró sobre Celite, y se evaporó bajo presión reducida. El sólido amarillo obtenido se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación (tiempo de retención de 5.95 minutos).

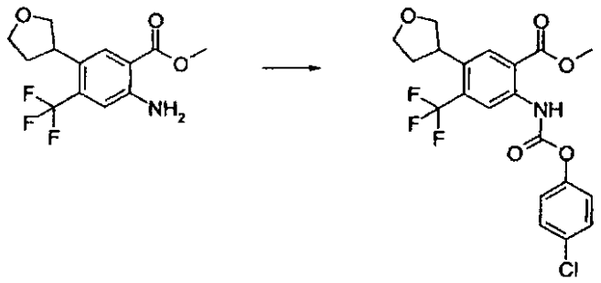
Metil-éster del ácido 2-amino-5-(tetrahidro-furan-3-il)-4-trifluoro-metil-benzoico.



Se disolvió el metil-éster del ácido 2-amino-5-furan-3-il-4-trifluoro-metil-benzoico (110 miligramos, 0.38 milimoles) en tetrahidrofurano (15 mililitros), y, después de la adición de B113 W (Degussa) Ra/Ni (aproximadamente 200 miligramos) en H_2O, la mezcla se agitó durante 26 días (control de TLC) a 60°C. La mezcla se filtró sobre Celite, y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea con hexanos hasta hexanos/EtOAc,

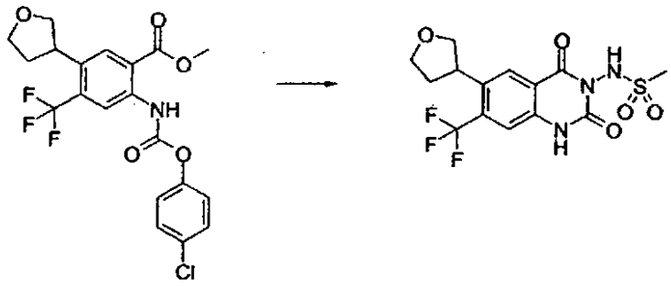
80:20, como eluyente, para proporcionar el compuesto del título (51.3 miligramos, rendimiento del 46 por ciento) (290 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.52 minutos).

Metil-éster del ácido 2-(4-cloro-fenoxi-carbonil-amino)-5-(tetrahidro-furan-3-il)-4-trifluoro-metil-benzoico.



Se agregó cloroformato de 4-cloro-fenilo (27.3 microlitros, 1.1 equivalentes) a una solución de metil-éster del ácido 2-amino-5-(tetrahidro-furan-3-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (51.3 miligramos, 0.18 milimoles) en dioxano (500 microlitros). Luego la mezcla se agitó durante 2 horas (control de TLC) a 80°C. La mezcla se evaporó a sequedad. El producto se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. (Tiempo de retención de 6.87 minutos).

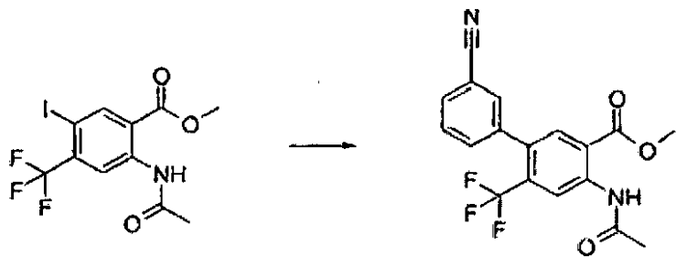
N-[2,4-dioxo-6-(tetrahidro-furan-3-il)-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



El metil-éster del ácido 2-(4-cloro-fenoxi-carbonil-amino)-5-(tetrahidro-furan-3-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (80 miligramos, 0.18 milimoles) se disolvió en dioxano (1 mililitro), y, después de la adición de $CH_3SO_2NHNH_2$ (21.8 miligramos, 1.1 equivalentes) e i-Pr_2NEt (61.7 microlitros, 2 equivalentes), la mezcla se agitó durante 18 horas (control de TLC) a 80°C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea con dicloro-metano hasta dicloro-metano/MeOH, 85:15, como eluyente. El producto obtenido se secó, se disolvió en una pequeña cantidad de dicloro-metano, y se precipitó con hexanos. El sólido blanco se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (50 miligramos, rendimiento del 70 por ciento) (394 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.58 minutos).

Ejemplo 34: N-[6-(3-ciano-fenil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

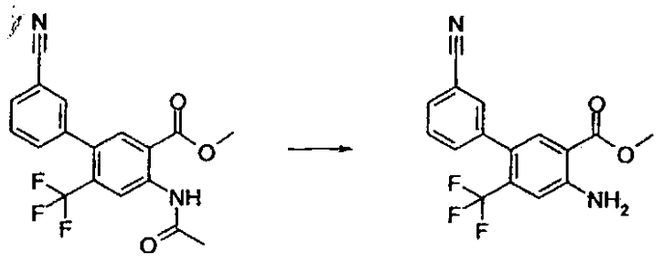
Metil-éster del ácido 4-acetil-amino-3'-ciano-6-trifluoro-metil-bifenil-3-carboxilico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (3 gramos, 7.75 milimoles),

tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (0.446 gramos, 0.775 milimoles), y 3-tributil-estananil-benzonitrilo (3.65 gramos, 9.3 milimoles) en dioxano (100 mililitros) se calentó a 110°C durante 96 horas bajo nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, hexanos/dicloro-metano, 9:1), para dar el metil-éster del ácido 4-acetil-amino-3'-ciano-6-trifluoro-metil-bifenil-3-carboxílico (1.2 gramos, 3.3 milimoles, 43 por ciento) como un aceite amarillo, ESI-MS: *m/z* 363 $[M+H]^+$.

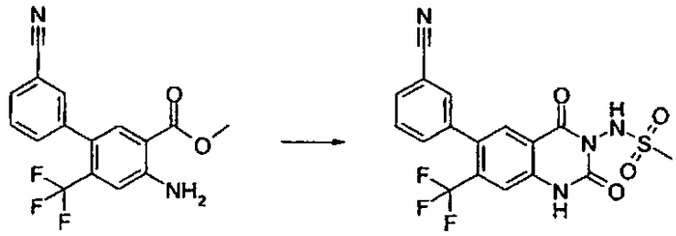
Metil-éster del ácido 4-amino-3'-ciano-6-trifluoro-metil-bifenil-3-carboxílico.



Una solución del metil-éster del ácido 4-acetil-amino-3'-ciano-6-trifluoro-metil-bifenil-3-carboxílico (1.2 gramos, 3.3 milimoles) en MeOH (10 mililitros)/agua (2 mililitros), se enfrió a 0°C, y se agregó por goteo ácido sulfúrico (0.7 mililitros). Al terminarse la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas bajo nitrógeno, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre agua helada, y se extrajo tres veces con 25 mililitros cada una de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secaron

sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, proporcionando el metil-éster del ácido 4-amino-3'-ciano-6-trifluoro-metil-bifenil-3-carboxílico (700 miligramos, 2.19 milimoles, 66 por ciento) como una espuma amarilla, ESI-MS: *m/z* 321 $[M+H]^+$.

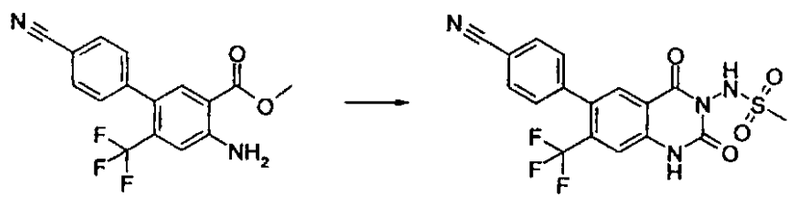
N-[6-(3-ciano-fenil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



Una solución del metil-éster del ácido 4-amino-3'-ciano-6-trifluoro-metil-bifenil-3-carboxílico (0.7 gramos, 2.19 milimoles) en dioxano (15 mililitros) se trató con i-Pr_2NEt (0.5 mililitros, 2.92 milimoles) y $(CCl_3O)_2CO$ (0.655 gramos, 2.19 milimoles), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora bajo nitrógeno. A esta solución se le agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (0.24 gramos, 2.19 milimoles), y se continuó la agitación durante 1 hora a 60°C, y durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua, y se extrajo tres veces con 25 mililitros cada una de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se evaporó el solvente. El producto se recristalizó a partir de MeOH/DCM, 3:1, para dar la N-[6-(3-ciano-fenil)-2,4-dioxo-7-

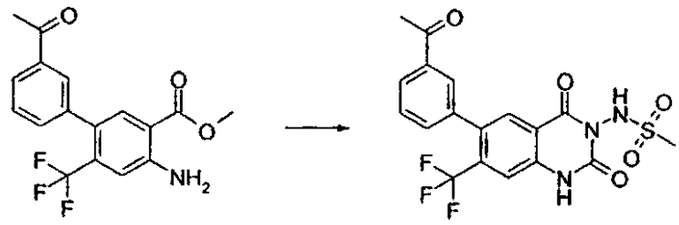
trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (0.78 gramos, 1.84 milimoles, 84 por ciento), p.f. 291-292°C, ESI-MS: *m/z* 425 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35: N-[6-(4-ciano-fenil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



Empleando un procedimiento similar, empezando a partir del 4-tributil-estananil-benzonitrilo, se preparó el derivado *para*-sustituido correspondiente de N-[6-(4-ciano-fenil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida, p.f. 145-147°C, ESI-MS: *m/z* 425 $[M+H]^+$.

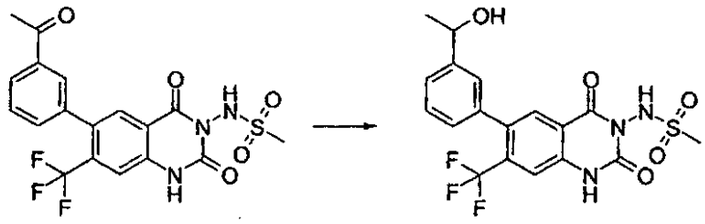
Ejemplo 36: N-[6-(3-acetil-fenil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



Empleando un procedimiento similar, empezando a partir de 1-(3-tributil-estananil-fenil)-etanona, se preparó el derivado de metil-cetona correspondiente de N-[6-(3-acetil-fenil)-2,4-dioxo-7-

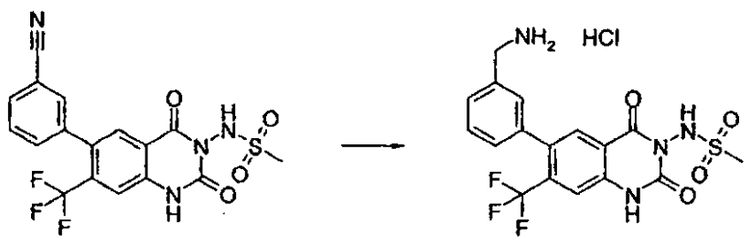
trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida, p.f. 220-222°C, ESI-MS: *m/z* 442 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37: N-{6-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il}-metan-sulfonamida.



La reducción se efectuó con borohidruro de sodio como se describe en el Ejemplo 1, para dar, en un rendimiento del 89 por ciento, la N-{6-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il}-metan-sulfonamida, p.f. 165-169°C, ESI-MS: *m/z* 444 $[M+H]^+$.

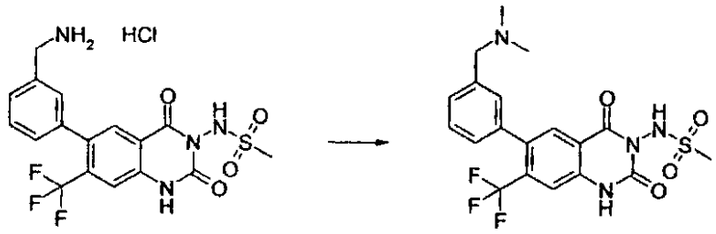
Ejemplo 38: N-[6-(3-amino-metil-fenil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



A una solución de N-[6-(3-ciano-fenil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (0.18

gramos, 0.42 milimoles) en MeOH conteniendo amoniaco al 5 por ciento (20 mililitros), se le agregó níquel de Raney (60 miligramos), y la solución agitada se hidrogenó bajo una presión normal y a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión se filtró, y el solvente se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, MeOH/DCM, 9:1), y luego se trató con una solución de HCl 1M en MeOH. La recristalización produjo el clorhidrato de N-[6-(3-amino-metil-fenil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-di-hidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (117 miligramos, 0.27 milimoles, 59 por ciento), p.f. 282-284°C, ESI-MS: *m/z* 429 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39: N-[6-(3-dimetil-amino-metil-fenil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



A una solución de N-[6-(3-amino-metil-fenil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (15 miligramos, 35 milimoles) en dioxano (5 mililitros), se le agregó una solución de formaldehído (al 36 por ciento en agua, 0.013 mililitros, 175 micromoles), y una solución acuosa 1N de fosfito diácido de sodio (5 mililitros). La solución se agitó a 60°C durante 20 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, y se

evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en placa (gel de sílice 60, MeOH/DCM, 9:1), para dar la N-[6-(3-dimetil-amino-metil-fenil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (12 miligramos, 26 micromoles, 75 por ciento), p.f. 346-348°C, ESI-MS: *m/z* 457 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40: N-(3-metan-sulfonil-amino-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilmetil)-acetamida.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-nitro-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una mezcla de ácido nítrico concentrado (0.49 mililitros) y ácido sulfúrico concentrado (3.9 mililitros) se enfrió a -20°C, y se agregó en porciones metil-éster del ácido 2-acetil-amino-4-trifluoro-metil-benzoico (2.10 gramos, 8.04 milimoles). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, y luego se calentó a 45°C durante 30 minutos. La mezcla se vertió sobre hielo, y el precipitado blanco se filtró. Luego el sólido blanco se disolvió en MeOH (8 mililitros), y esta solución se trató con ácido sulfúrico (0.8 mililitros), y se calentó a reflujo durante 45 minutos. La mezcla se concentró al vacío, y luego se recuperó en EtOAc, se lavó dos veces con carbonato ácido de potasio acuoso, una vez con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al

130

vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, tolueno/EtOAc, 96:4), proporcionando cristales de color amarillo pálido, que se recristalizaron en EtOAc, para proporcionar el metil-éster del ácido 2-amino-5-nitro-4-trifluoro-metil-benzoico (116 mili-gramos, 0.44 milimoles, 5 por ciento) como un sólido blanco, p.f. 175-177°C, ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8.59 (s, 1H), 8.04 (br s, 2H), 7.40 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

Metil-éster del ácido 2-isocianato-5-nitro-4-trifluoro-metil-benzoico.



A una suspensión del metil-éster del ácido 2-amino-5-nitro-4-trifluoro-metil-benzoico (100 miligramos, 0.379 milimoles) en tolueno seco (1.5 mililitros), se le agregó una solución de fosgeno en tolueno (al 20 por ciento, 1.5 mililitros) a -15°C. Después de calentar a temperatura ambiente, se introdujo una corriente de fosgeno en la suspensión, y se inició simultáneamente el calentamiento. A reflujo, la corriente de fosgeno se mantuvo durante 1 hora, y luego fue reemplazada por una corriente de argón durante 1 hora adicional. El tolueno se destiló, dejando el metil-éster del ácido 2-isocianato-5-nitro-4-trifluoro-metil-benzoico (110 miligramos, 100 por ciento) como un sólido beige. IR ($CHCl_3$): 2260 cm^{-1} (s). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 360 MHz): 4.05 (s,

3H), 7.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

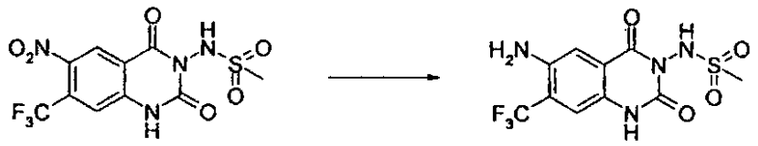
N-(6-nitro-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



A una solución del metil-éster del ácido 2-isocianato-5-nitro-4-trifluoro-metil-benzoico (110 miligramos, 0.379 milimoles) en tetrahidrofurano seco (1.7 mililitros), se le agregó una solución de $CH_3SO_2NHNH_2$ (41.7 miligramos, 0.379 milimoles) en tetrahidrofurano seco (0.6 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se convirtió en una suspensión blanca, la cual se agitó durante 1 hora. Se agregó una solución acuosa de NaOH 1M (0.379 mililitros), y se continuó la agitación de la solución transparente durante 4 horas. Después de la adición de una solución de HCl 2M (0.472 mililitros), y de la evaporación del tetrahidrofurano, el precipitado se filtró y se secó a 50°C/0.1 mm, produciendo la N-(6-nitro-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (114 miligramos, 81 por ciento) como un polvo ligeramente amarillo, p.f. 229-232°C (descomposición). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 3.15 (s, 3H), 7.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 12.41 (s, 1H).

N-(6-amino-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.

131



Una solución de N-(6-nitro-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (109 miligramos) en 1:1 de EtOH:CH_3SO_2H (6 mililitros), se hidrogenó en la presencia de paladio al 10 por ciento sobre carbón (30 miligramos). Después de que desapareció el material de partida (control de TLC), la mezcla de reacción se diluyó con EtOH y CH_3SO_2H, y se calentó ligeramente. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró a sequedad. La trituración del residuo con EtOAc dio la N-(6-amino-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (61 miligramos, 61 por ciento) como un polvo amarillo, p.f. 240°C (descomposición). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 3.12 (s, 3H), 5.66 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.46 (s,1H), 10.3 (br s, 1H), 11.4 (br s, 1H).

N-(6-ciano-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



A una suspensión de la N-(6-amino-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (3 gramos, 8.87 milimoles) en CH_3CO_2H (6 mililitros), se le

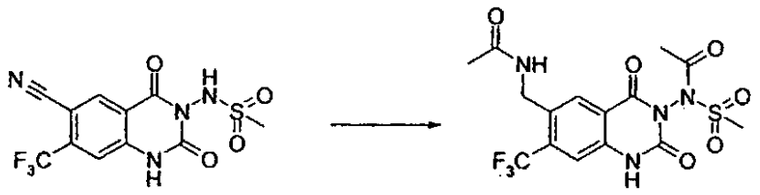
agregaron agua (8 mililitros) y ácido sulfúrico concentrado (980 microlitros, 17.7 milimoles). La mezcla se enfrió a 0°C. Luego se agregó lentamente una solución de nitrito de sodio (680 miligramos, 9.76 milimoles) en agua (4 mililitros) durante 5 minutos, y se siguió la agitación a 0°C durante 30 minutos.

En otro matraz, se agregó lentamente una solución de sulfato de cobre (II) (2.65 gramos, 10.64 milimoles) en agua (4 mililitros) durante un período de 5 minutos, a una solución de cianuro de potasio (2.88 gramos, 44.34 milimoles) en agua (4 mililitros) a 0°C. Se agregaron carbonato ácido de sodio (7.47 gramos, 88.69 milimoles) y tolueno a la solución de sulfato de cobre-cianuro de potasio, y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. A esta mezcla se le agregó lentamente durante 1 hora la suspensión que contenía el intermediario de diazonio, y la reacción se agitó a 0°C durante otra hora. Subsecuentemente, se agregó EtOAc (200 mililitros), la mezcla se agitó durante 0.5 horas, y las capas se separaron. La fase orgánica se extrajo tres veces con agua. La capa orgánica se secó, y el solvente se evaporó, para dar un sólido color amarillo-naranja, el cual se volvió a disolver en EtOAc, y se lavó con HCl acuoso 2M. La capa orgánica se secó una vez más, y el solvente se removió al vacío, para dar la N-(6-ciano-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (2.8 gramos, 8.04 milimoles, 91 por ciento). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 3.22 ppm (s, 3H, SO_2-CH_3); LC-MS, tiempo de retención = 3.07 minutos; MS: *m/z*

132

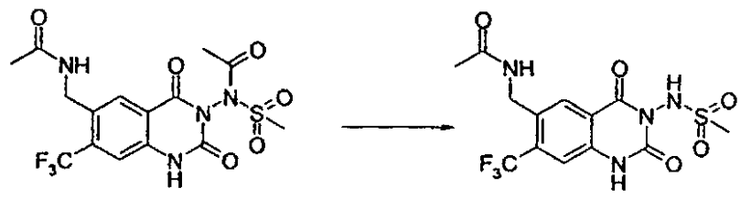
370.9 $[M+Na]^+$, Columna: SunFireC18, 4.6x50 milímetros, 3.5 micras; MS Positiva, agua/acetonitrilo, 95:5 hasta 5:95 en 5 minutos, flujo: 1.5 mililitros/minuto.

N-[3-acetil-metan-sulfonil-amino)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilmetil]-acetamida.



A una solución de la N-(6-ciano-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (2.8 gramos, 8.04 milimoles) en anhídrido acético (160 mililitros), se le agregó níquel de Raney en agua (5.24 gramos, 88.4 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno (5 bar) durante 9 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo®, y se lavó dos veces con MeOH. El solvente del filtrado se evaporó, para dar la N-[3-(acetil-metan-sulfonil-amino)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilmetil]-acetamida (4.05 gramos, 7.52 milimoles, 94 por ciento) como un sólido color naranja claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 3.57 ppm (s, 3H, SO_2-CH_3); LC-MS, tiempo de retención = 2.82 minutos; MS: *m/z* 458.9 $[M+Na]^+$, Columna: SunFireC18, 4.6x50 milímetros, 3.5 micras; MS Positiva, agua/acetonitrilo, 95:5 hasta 5:95 en 5 minutos, Flujo: 1.5 mililitros/minuto.

N-(3-metan-sulfonil-amino-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilmetil)-acetamida.

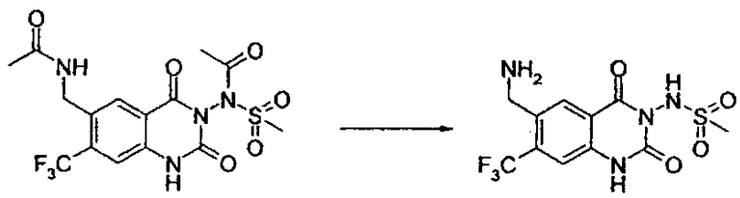


Una solución de N-[3-(acetil-metan-sulfonil-amino)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilmetil]-acetamida (305 miligramos, 0.70 milimoles) en HCl acuoso 2M (5 mililitros), se agitó a 80°C durante 1 día. Subsecuentemente, el solvente se evaporó, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de capa delgada de preparación (DCM/MeOH, 8/2), para dar la N-(3-metan-sulfonil-amino-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilmetil)-acetamida (22 miligramos, 0.056 milimoles, 8 por ciento) como un sólido beige claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz), 3.13 ppm (s, 3H, SO_2-CH_3); LC-MS, tiempo de retención = 2.35 minutos; MS: *m/z* 394.9 $[M+H]^+$, Columna: SunFireC18, 4.6x50 milímetros, 3.5 micras; MS Positiva, agua/acetonitrilo, 95:5 hasta 5:95 en 5 minutos, Flujo: 1.5 mililitros/minuto.

Ejemplo 41: N-(6-formil-amino-metil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.

N-(6-amino-metil-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.

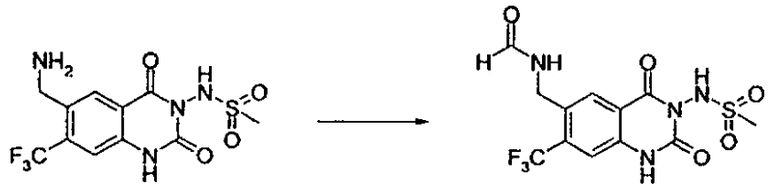
133



Una solución de N-[3-(acetil-metan-sulfonil-amino)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-6-ilmetil]-acetamida (1.8 gramos, 4.13 milimoles) en HCl acuoso 2M (5.2 mililitros), se agitó a 80°C durante 2 días. Se agregó ácido clorhídrico 2M (1 mililitro) cada medio día. Subsecuentemente, el solvente se evaporó, y el residuo color amarillo claro se purificó mediante resina de intercambio de iones (DOWEX 50*2-100, MeOH): el producto crudo se disolvió en MeOH, y se mezcló con una suspensión de DOWEX en MeOH, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego la resina se filtró y se lavó con MeOH (esta fracción de MeOH se desechó). La resina se suspendió en una solución de amoniaco en MeOH (7M, 300 mililitros), se agitó durante 2 horas, se filtró, y el filtrado se recolectó. La resina se trató dos veces más con una solución de amoniaco en MeOH como se describe anteriormente, y los filtrados se recolectaron. Las fracciones de solvente combinadas se evaporaron para dar la N-(6-amino-metil-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (1.12 gramos, 3.18 milimoles, 77 por ciento) como un sólido amarillo, ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 3.14 ppm (s, 3H, SO_2-CH_3); LC-MS, tiempo de retención = 0.523 minutos; MS: *m/z* 352.9 $[M+H]^+$,

Columna: SunFireC18, 4.6x50 milímetros, 3.5 micras; MS Positiva, agua/acetonitrilo, 95:5 hasta 5:95 en 5 minutos, Flujo: 1.5 mililitros/minuto.

N-(6-formil-amino-metil-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



Una suspensión de N-(6-amino-metil-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (400 miligramos, 1.14 milimoles) en formato de etilo (27.4 mililitros, 340.7 milimoles) y tetrahidrofurano (25 mililitros), se agitó a 60°C durante 16 horas. Subsecuentemente, se evaporó el solvente, y el residuo se secó al vacío durante 2 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía maestra por evaporación instantánea (DCM 100-90/MeOH 0-10, %-gradientes), para dar la N-(6-formil-amino-,metil-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (316 miligramos, 0.831 milimoles, 73 por ciento) como un sólido color amarillo claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 3.17 ppm (s, 3H, SO_2-CH_3); LC-MS, tiempo de retención = 2.32 minutos; MS: *m/z* 380.9 $[M+H]^+$, Columna: SunFireC18, 4.6x50 milímetros, 3.5 micras; MS Positiva, agua/acetonitrilo, 95:5 hasta 5:95 en 5 minutos, Flujo:

1.5 mililitros/minuto.

Ejemplo 42: N-(2,4-dioxo-6-pirrol-1-ilmetil-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



A una solución de N-(6-amino-metil-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (100 miligramos, 0.28 milimoles) en CH_3CO_2H concentrado (8 mililitros), se le agregó 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano (41.3 microlitros, 0.31 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a la temperatura de reflujo. Subsecuentemente, el solvente se evaporó, y el residuo color café crudo se recristalizó a partir de EtOAc/ciclohexano, para dar la N-(2,4-dioxo-6-pirrol-1-ilmetil-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (108 miligramos, 0.27 milimoles, 95 por ciento) como un sólido color café claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz), 3.12 ppm (s, 3H, SO_2-CH_3); LC-MS, tiempo de retención = 3.757 minutos; MS: *m/z* 402.9 $[M+H]^+$, Columna: SunFireC18, 4.6x50 milímetros, 3.5 micras; MS Positiva, agua/acetonitrilo, 95:5 hasta 5:95 en 5 minutos, Flujo: 1.5 mililitros/minuto.

Ejemplo 43: N-[6-(2-metil-pirrol-1-ilmetil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



A una solución de N-(6-amino-m,etil-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida (150 miligramos, 0.43 milimoles) en CH_3CO_2H concentrado (10 mililitros), se le agregó 2-metil-2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano (62.2 miligramos, 0.43 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la temperatura de reflujo. Subsecuentemente, el solvente se evaporó, y el residuo color amarillo claro crudo se recristalizó a partir de EtOAc/ciclohexano, para dar la N-[6-(2-metil-pirrol-1-ilmetil)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (130 miligramos, 0.312 milimoles, 73 por ciento) como un sólido color naranja claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz), 3.11 ppm (s, 3H, SO_2-CH_3); LC-MS, tiempo de retención = 3.994 minutos; MS: *m/z* 416.9 $[M+H]^+$, Columna: SunFireC18, 4.6x50 milímetros, 3.5 micras; MS Positiva, agua/acetonitrilo, 95:5 hasta 5:95 en 5 minutos, Flujo: 1.5 mililitros/minuto.

Ejemplo 44: N-[7-isopropil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

135

Metil-éster del ácido 2-amino-4-isopropil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico.



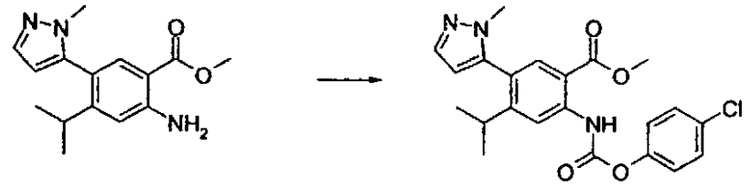
El metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-isopropil-benzoico requerido para la reacción de acoplamiento descrita en seguida, se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/033435 A1.

El 1-metil-5-tributil-estananil-1H-pirazol requerido para la reacción de acoplamiento, se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

El metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-isopropil-benzoico (300 miligramos, 0.94 milimoles) y 1-metil-5-tributil-estananil-1H-pirazol (523 miligramos, 1.5 equivalentes) se pesaron en aire, y se agregaron a un matraz secado con flama. Se agregó [bis-trifenil-fosfina]-dicloro-paladio (67.3 miligramos, 0.1 equivalentes), y el matraz se cerró con un septo. Se agregó dioxano (1 mililitro), y la mezcla se agitó durante 18 horas (control de TLC) a 100°C. La mezcla se disolvió con EtOAc, se filtró, y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexanos hasta EtOAc/hexanos (4:6)), para dar el metil-éster del ácido 2-amino-4-isopropil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (169 miligramos, 66 por ciento) como un sólido amarillo. (ESI-MS: *m/z*

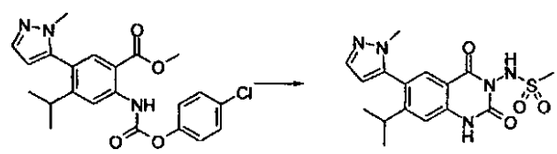
274 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.20 minutos).

Metil-éster del ácido 2-(4-cloro-fenoxi-carbonil-amino)-4-isopropil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico.



Se agregó cloroformato de 4-cloro-fenilo (88 microlitros, 1.1 equivalentes) a una solución de metil-éster del ácido 2-amino-4-isopropil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (156 miligramos, 0.57 milimoles) en dioxano (1.5 mililitros). La mezcla se agitó durante 2 horas (control de TLC) a 80°C. La mezcla se evaporó a sequedad. El sólido amarillo obtenido se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación (Tiempo de retención de 6.77 minutos).

N-[7-isopropil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



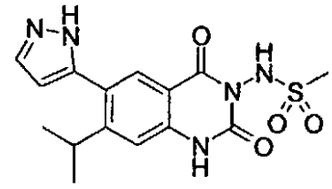
Se agregaron $CH_3SO_2NHNH_2$ (79.5 miligramos, 1.1 equivalentes) e i-Pr_2NEt (225 microlitros, 2 equivalentes) a una solución de metil-éster del ácido 2-(4-cloro-fenoxi-carbonil-amino)-4-isopropil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (281 miligramos, 0.65 milimoles) en dioxano (8 mililitros). La mezcla se agitó durante 16 horas (control de TLC) a 80°C. La mezcla se

136

evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (MeOH/DCM (1:9)), para proporcionar la N-[7-isopropil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida como un sólido blanco (120 miligramos, 48 por ciento) (ESI-MS: *m/z* 378 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 20 minutos).

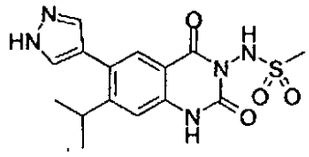
Los siguientes productos se sintetizaron mediante procedimientos análogos.

Ejemplo 45: N-[7-isopropil-2,4-dioxo-6-(2H-pirazol-3-il)-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



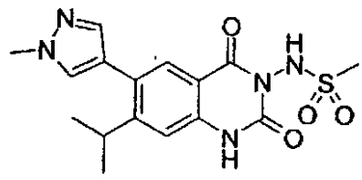
ESI-MS: *m/z* 364 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.00 minutos.

Ejemplo 46: N-[7-isopropil-2,4-dioxo-6-(1H-pirazol-4-il)-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



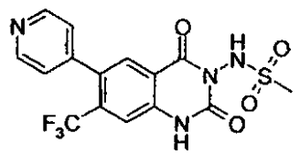
ESI-MS: *m/z* 364 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 3.76 minutos.

Ejemplo 47: N-[7-isopropil-6-(1-metil-1H-pirazol-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



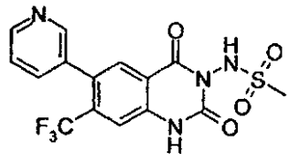
ESI-MS: *m/z* 378 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 3.99 minutos.

Ejemplo 48: N-(2,4-dioxo-6-piridin-4-il-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



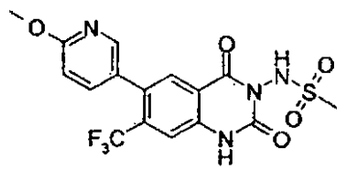
ESI-MS: *m/z* 401 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 0.91 minutos.

Ejemplo 49: N-(2,4-dioxo-6-piridin-3-il-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



ESI-MS: *m/z* 401 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 0.97 minutos.

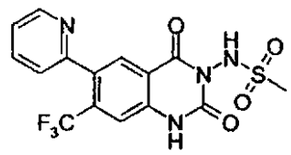
Ejemplo 50: N-[6-(6-metoxi-piridin-3-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



137

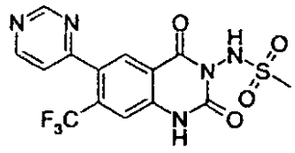
ESI-MS: *m/z* 431 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.68 minutos.

Ejemplo 51: N-(2,4-dioxo-6-piridin-2-il-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



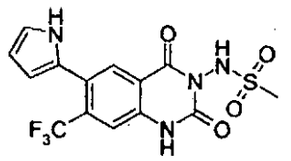
ESI-MS: *m/z* 401 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 8.54 minutos.

Ejemplo 52: N-(2,4-dioxo-6-pirimidin-4-il-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



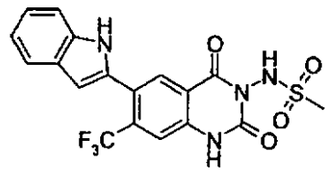
ESI-MS: *m/z* 402 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 7.90 minutos.

Ejemplo 53: N-[2,4-dioxo-6-(1H-pirrol-2-il)-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



ESI-MS: *m/z* 420 $[M+NH_4]^+$, tiempo de retención de 4.67 minutos.

Ejemplo 54: N-[6-(1H-indol-2-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



ESI-MS: *m/z* 437 $[M-H]^-$, tiempo de retención de 9.29 minutos.

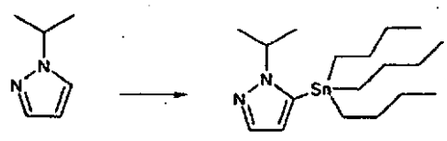
Ejemplo 55: N-[6-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

1-isopropil-1H-pirazol.



Una mezcla de pirazol (5 gramos, 73.44 milimoles), $NaHCO_3$ (12.2 gramos, 2 equivalentes) y 2-bromo-propano (15 mililitros, 2 equivalentes), se agitó a 120°C durante 90 horas. Durante este período, se agregó 2-bromo-propano cuando fue necesario para mantener un volumen adecuado. Los sólidos se removieron mediante filtración, y la solución resultante se destiló. A partir de la destilación, se recolectó un jarabe incoloro (4.6 gramos, punto de ebullición de 148°C, 57 por ciento).

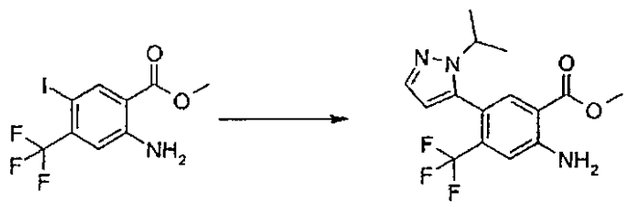
1-isopropil-5-tributil-estananil-1H-pirazol.



A una solución fría (-78°C) de LDA (preparada a partir de n-BuLi (7.99 mililitros, 1.6M, 1.1 equivalentes), y di-isopropil-amina (1.82 mililitros, 1.1 equivalentes)) en tetrahidrofurano, se

le agregó por goteo una solución de 1-isopropil-1H-pirazol (1.28 gramos, 11.6 milimoles) en tetrahidrofurano, mientras que se mantenía la temperatura debajo de -70°C. Al final de la adición, la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Luego se agregó por goteo cloruro de tributil-estaño (3.44 mililitros, 1.1 equivalentes), mientras que se mantenía la temperatura debajo de -70°C. Al final de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C, y durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se removió al vacío, y el aceite crudo se disolvió en AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4. La solución se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo (3.82 gramos, 82 por ciento).

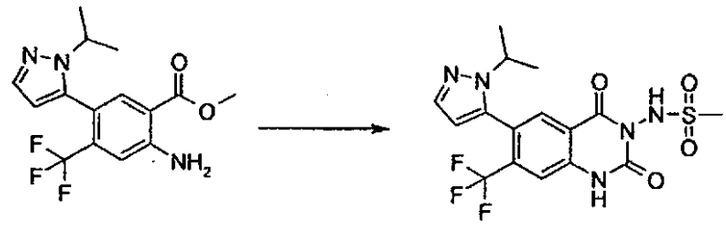
Metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-5-yodo-benzoico (1.56 gramos, 4.52 milimoles) en dioxano (40 mililitros), se le agregaron 1-isopropil-5-tributil-estananil-1H-pirazol (2.34 gramos, 1.3 equivalentes) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (369 miligramos, 0.1 equivalentes), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 18 horas. Se agregó una segunda porción de

catalizador (0.1 equivalentes), y la mezcla se agitó a 100°C durante 24 horas. Se agregó una última porción de catalizador (0.1 equivalentes), y la mezcla se mantuvo a 100°C durante 72 horas. El solvente se removió al vacío para proporcionar un aceite oscuro, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:100 hasta 50:50)), para dar el compuesto del título (666 miligramos, 45 por ciento) como un sólido grisáceo (ESI-MS: *m/z* 328.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.60 minutos).

N-[7-trifluoro-metil-6-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

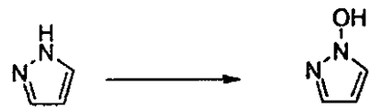


A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (510 miligramos, 1.56 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros), se le agregaron Et_3N (0.88 mililitros, 4 equivalentes), y luego $(CCl_3O)_2CO$ (377 miligramos, 0.8 equivalentes). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió al vacío, y el intermediario crudo se solubilizó en tetrahidrofurano. Se agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (116 miligramos, 1.0 equivalentes), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se

agregó NaOH acuoso (1N, 1.56 mililitros), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El solvente se removió al vacío, y se agregó agua. El pH se ajustó a un pH de 3 a 4 mediante la adición de HCl acuoso 1N. La fase acuosa se extrajo con AcOEt dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar un sólido crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (25:75 hasta 100:0)), para proporcionar un sólido blanco (285 miligramos, 42 por ciento). (ESI-MS: *m/z* 432.4 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.61 minutos). ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 12.05 (bs, 1H), 10.4 (bs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 1.31 (bd, 6H).

Ejemplo 56: N-[6-(2-hidroxi-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

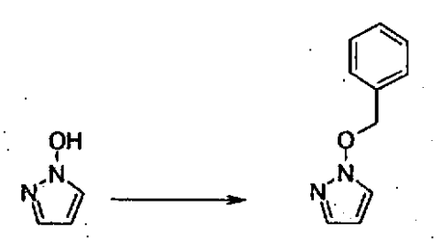
Pirazol-1-ol.



Una mezcla de pirazol (10 gramos, 147 milimoles) y mCPBA (36.2 gramos, 147 milimoles) en AcOEt (500 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 10 días. La solución se concentró al vacío, para proporcionar una pasta amarilla, la cual

se extrajo con agua (100 mililitros, seis veces) y HCl concentrado (100 mililitros). La fase acuosa se lavó con dicloro-metano (100 mililitros, dos veces). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron al vacío, y se extrajeron con HCl concentrado (50 mililitros). Las fases acuosas se combinaron, y se agregaron 115 gramos de dodecahidrato de trifosfato de sodio, seguido por NaOH hasta un pH de 10. La fase acuosa se concentró al vacío hasta un volumen de 400 mililitros, y luego se extrajo continuamente con DCM/Et_2O (2/3) durante 40 horas. La fase orgánica se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en $CHCl_3$. El material insoluble se removió mediante filtración, y se lavó con cloroformo. La fase acuosa se acidificó con 200 mililitros de HCl concentrado, y luego se extrajo continuamente con DCM/Et_2O (2/3) durante 70 horas. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío, para proporcionar el pirazol-1-ol (4.7 gramos, 38 por ciento) como un jarabe amarillo.

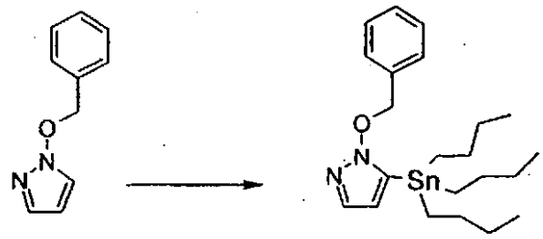
1-benciloxi-1H-pirazol.



A una mezcla de pirazol-1-ol (1 gramo, 11.9 milimoles) e i-Pr_2NEt (2.02 mililitros, 11.9 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros) a 0°C, se le agregó BnBr (4.09 mililitros, 23.8

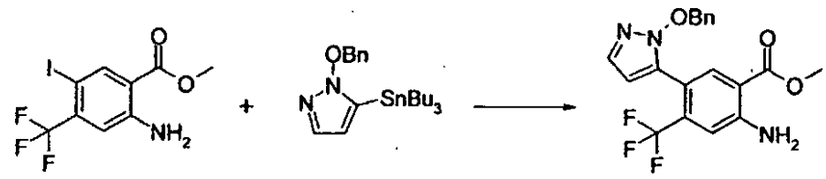
milimoles). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 22 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar una pasta amarilla. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, hexanos/DCM/Et_2O (100:0:0 hasta 80:10:10), R_f 0.23 en hexanos/DCM/Et_2O (34:3:3)), para proporcionar el producto del título como un aceite amarillo (1.17 gramos, 56 por ciento).

1-benciloxi-5-tributil-estananil-1H-pirazol.



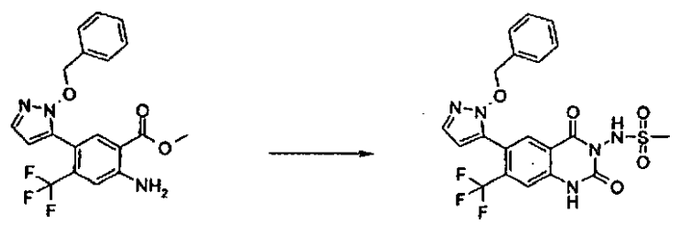
A una solución de 1-benciloxi-1H-pirazol (1.17 gramos, 6.72 milimoles) en tetrahidrofurano (15 mililitros) a -78°C, se le agregó por goteo n-BuLi (4.6 mililitros, 1.6M, 7.4 milimoles). La mezcla se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora, y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío, y se agregaron hexanos. El material insoluble se removió mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el 1-benciloxi-5-tributil-estananil-1H-pirazol (3.3 gramos, 100 por ciento) como un jarabe amarillo.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-(2-benciloxi-2H-pirazol-3-il)-4-trifluoro-metil-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-5-yodo-benzoico (750 miligramos, 2.17 milimoles) en dioxano (15 mililitros), se le agregaron 1-benciloxi-5-tributil-estananil-1H-pirazol (1.24 gramos, 2.60 milimoles) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (177 miligramos, 0.217 milimoles) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 16 horas. Se agregó una porción adicional del catalizador (0.1 equivalentes), y la mezcla se agitó a 100°C durante 24 horas adicionales. El solvente se removió al vacío para proporcionar un aceite oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:100 hasta 50:50)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo (263 miligramos, 31 por ciento). ESI-MS: *m/z* 392.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 6.48 minutos.

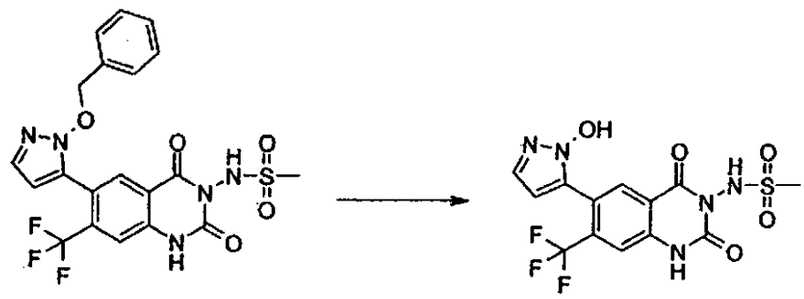
N-[6-(2-benciloxi-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



141

A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-(2-benciloxi-2H-pirazol-3-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (263 miligramos, 0.672 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros), se le agregaron sucesivamente Et_3N (0.37 mililitros, 2.69 milimoles), y luego $(CCl_3O)_2CO$ (163 miligramos, 0.53 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. El solvente se removió al vacío, y el residuo se solubilizó en tetrahidrofurano. Se agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (98 miligramos, 0.87 milimoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2.5 horas, se trató con NaOH acuoso (1N, 0.87 mililitros) durante 30 minutos. El solvente se removió al vacío y se agregó agua. El pH se ajustó a 3-4 mediante la adición de HCl acuoso 1N. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (dos veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar un jarabe amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, DCM/MeOH (100:0 hasta 90:10)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo (100 miligramos, 30 por ciento). ESI-MS: *m/z* 496.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.81 minutos.

N-[6-(2-hidroxi-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

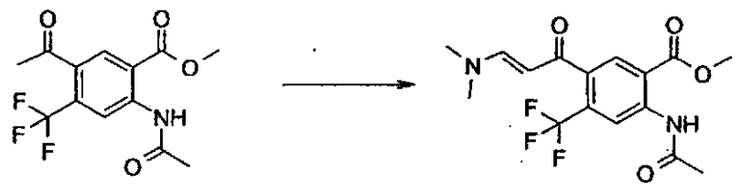


La N-[6-(2-benciloxi-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (100 miligramos, 0.202 milimoles) se hidrogenó sobre Pd/C al 10 por ciento en MeOH (5 mililitros) durante 16 horas a temperatura ambiente. El catalizador se removió mediante filtración sobre Celite. La solución se concentró al vacío, y la resina resultante se disolvió en diclorometano (1 mililitro). Se agregaron hexanos (4 mililitros), y el precipitado se filtró, se lavó con hexanos, y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un polvo gris (66 miligramos, rendimiento del 81 por ciento). ESI-MS: *m/z* 447.3 $[M+CH_3CN+H]^+$, tiempo de retención de 4.90 minutos. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 8.00 (s, H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 1.89 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H).

Ejemplo 57: N-{6-[2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

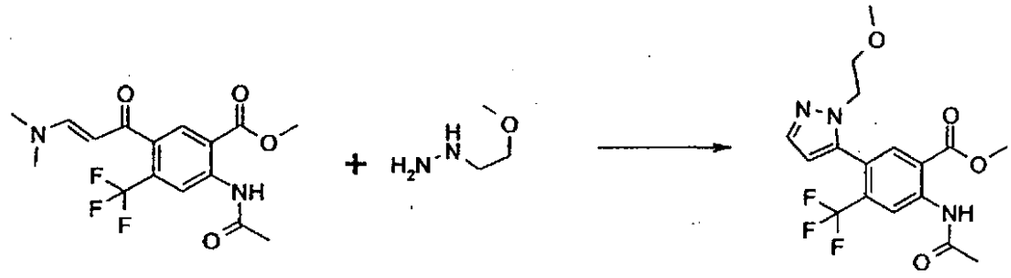
Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-((E)-3-dimetil-amino-acriloil)-4-trifluoro-metil-benzoico.

142



Una mezcla del metil-éster del ácido 5-acetil-2-acetil-amino-4-trifluoro-metil-benzoico (2.46 gramos, 8.1 milimoles) y dimetil-acetal de N,N-dimetil-formamida (1.1 mililitros, 8.1 milimoles), se agitó a 90°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para proporcionar una pasta amarilla. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (50:50 hasta 100:0)), para proporcionar el compuesto del título como una pasta beige (1.12 gramos, 39 por ciento). ESI-MS: *m/z* 359.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.77 minutos.

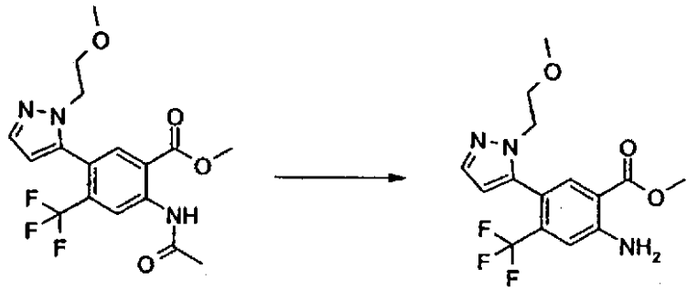
Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-[2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una mezcla del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-((E)-3-dimetil-amino-acriloil)-4-trifluoro-metil-benzoico (600

miligramos, 1.67 milimoles) y (2-metoxi-etil)-hidrazina (151 miligramos, 1.68 milimoles) en tolueno (10 mililitros), se agitó a 90°C durante 40 horas. Se agregaron cuatro porciones de (2-metoxi-etil)-hidrazina (un equivalente cada día) durante 4 días, y la mezcla se mantuvo a 90°C. La mezcla se concentró a sequedad al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, DCM/MeOH (100:0 hasta 60:40)), para proporcionar el compuesto del título como un jarabe amarillo (352 miligramos, 55 por ciento). ESI-MS: *m/z* 386.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.50 minutos.

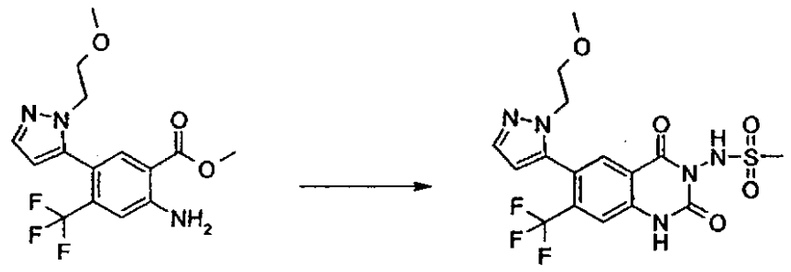
Metil-éster del ácido 2-amino-5-[2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-trifluoro-metil-benzoico.



El metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-[2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-trifluoro-metil-benzoico (352 miligramos, 0.913 milimoles) se trató con MeOH conteniendo H_2SO_4 concentrado al 10 por ciento (10 mililitros), y la solución resultante se agitó a 70°C durante 2 horas. Los solventes se removieron al vacío, y el residuo se disolvió en agua. El pH se ajustó a 10-11 mediante la adición de NaOH acuoso 2N. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (dos veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron

(Na_2SO_4), y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (238 miligramos, 76 por ciento). ESI-MS: *m/z* 344.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.52 minutos.

N-{6-[2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il}-metan-sulfonamida.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-[2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-4-trifluoro-metil-benzoico (238 miligramos, 0.69 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros), se le agregaron Et_3N (0.39 mililitros, 2.77 milimoles) y luego $(CCl_3O)_2CO$ (168 miligramos, 0.55 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió al vacío, y el residuo se solubilizó en tetrahidrofurano. Se agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (94 miligramos, 0.84 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió al vacío, y se agregó agua. El pH se ajustó a 2-3 mediante la adición de HCl acuoso 1N. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (dos veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar un jarabe amarillo. El

producto crudo se purificó primero mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (50:50 hasta 100:0)). Las fracciones que contenían al producto esperado se concentraron. Después de la precipitación en dicloro-metano/hexanos, el producto se volvió a purificar mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, DCM/MeOH (100:0 hasta 70:30)), para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (35 miligramos, 12 por ciento). ESI-MS: *m/z* 448.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.01 minutos. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 12.06 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.94 (bs, 2H), 3.59 (bs, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.09 (s, 3H).

Ejemplo 58: N-[6-(3-metil-3H-[1,2,3]-triazol-4-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

1-metil-1H-[1,2,3]-triazol.



A una solución de NaOMe (3.91 gramos, 72.4 milimoles) en MeOH (50 mililitros), se le agregó 1,2,3-1H-triazol (5 gramos, 72.4 milimoles). Luego la mezcla se enfrió a 0°C, y se agregó por goteo MeI (4.53 mililitros, 72.4 milimoles). La mezcla se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El solvente se removió al vacío, el

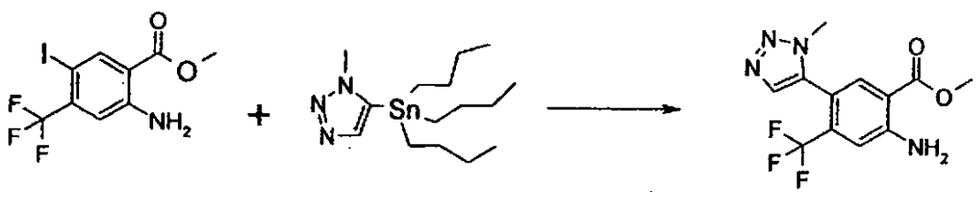
residuo se trató con tolueno caliente (40 mililitros), y luego se filtró para proporcionar una pasta amarilla. Esta pasta se remojó en CH_3Cl caliente, y el sólido se filtró. El sólido se lavó con CH_3Cl caliente (dos veces). Los filtrados se combinaron, se concentraron al vacío, y el residuo se destiló (112-116°C, bomba de agua), para proporcionar una mezcla de material de partida y producto final. El destilado se disolvió en tetrahidrofurano, y se agregó en porciones NaH. El material insoluble se filtró, se lavó con Et_2O, y se concentró al vacío, para proporcionar el 1-metil-1H-[1,2,3]-triazol (1.33 gramos, 22 por ciento) como un jarabe amarillo.

1-metil-5-tributil-estananil-1H-[1,2,3]-triazol.



A una solución de 1-metil-1H-[1,2,3]-triazol (1.33 gramos, 16 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros) a -78°C, se le agregó por goteo n-BuLi (11 mililitros, 1.6M, 18 milimoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas, antes de la adición de Bu_3SnCl (4.75 mililitros, 17.6 milimoles). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora, y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío, y se agregaron hexanos. El material insoluble se removió mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el 1-metil-5-tributil-estananil-1H-[1,2,3]-triazol (6.12 gramos, rendimiento del 82 por ciento) como un jarabe amarillo.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-(3-metil-3H-[1,2,3]-triazol-4-il)-4-trifluoro-metil-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-5-yodo-benzoico (1 gramo, 2.90 milimoles) en dioxano (20 mililitros), se le agregaron 1-metil-5-tributil-estananil-1H-[1,2,3]-triazol (2.02 gramos, 4.34 milimoles), y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (237 miligramos, 0.29 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 horas. Se agregó una porción del catalizador (0.1 equivalentes), y la mezcla se agitó a 100°C durante 7 horas adicionales. El solvente se removió al vacío para proporcionar un aceite oscuro. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:100 hasta 40:60)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo (357 miligramos, rendimiento del 41 por ciento). ESI-MS: *m/z* 301.2 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.49 minutos.

N-[6-(3-metil-3H-[1,2,3]-triazol-4-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-(3-metil-

3H-[1,2,3]-triazol-4-il)-4-trifluoro-metil-benzoico (357 miligramos, 1.19 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros), se le agregaron Et_3N (0.67 mililitros, 4.76 milimoles), y luego $(CCl_3O)_2CO$ (288 miligramos, 0.95 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió al vacío, y el residuo se solubilizó en tetrahidrofurano. Se agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (170 miligramos, 1.54 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Luego se agregó NaOH acuoso (1N, 1.6 mililitros), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El solvente se removió al vacío, y se agregó agua. El pH se ajustó a 2-3 mediante la adición de HCl acuoso 1N. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (dos veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar un jarabe amarillo. El jarabe amarillo se disolvió en dicloro-metano (2 mililitros). Se agregaron hexanos (8 mililitros), y el precipitado resultante se filtró, se lavó con hexanos, y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un polvo gris (213 miligramos, 44 por ciento). ESI-MS: *m/z* 405.3 $[M+CH_3CN+H]^+$, tiempo de retención de 4.1 minutos. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 12.16 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (s, 3H).

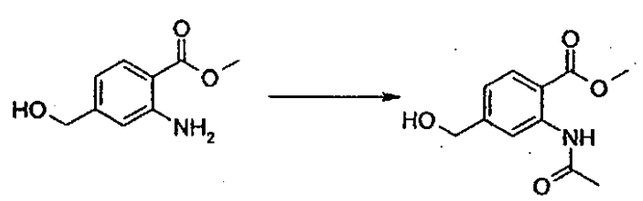
Ejemplo 59: N-[7-fluoro-metil-6-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-amino-4-hidroxi-metil-benzoico.



A una solución de 2-amino-tereftalato de 1-metilo (10.0 gramos, 51.2 milimoles), y NMM (5.75 mililitros, 1 equivalente) en DME (90 mililitros) a -15°C, se le agregó por goteo IBCl (6.7 mililitros, 1 equivalente). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. La sal se removió mediante filtración, y la solución se enfrió a -15°C. Se agregó cuidadosamente por goteo una solución de $NaBH_4$ (3.06 gramos, 1.5 equivalentes) en agua (30 mililitros). Al final de la adición, se agregó agua (100 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó NaOH acuoso (2N, 50 mililitros), y la fase acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. La fase orgánica se combinó y se secó (Na_2SO_4). La solución se concentró al vacio para proporcionar un sólido blanco (8.0 gramos, 86 por ciento) (ESI-MS: *m/z* 182.1 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 3.50 minutos).

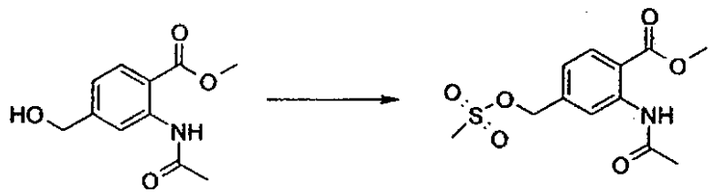
Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-4-hidroxi-metil-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-hidroxi-metil-benzoico (7.8 gramos, 43 milimoles) en dioxano (150

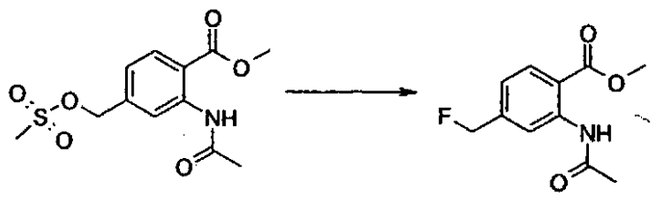
mililitros), se le agregó cloruro de acetilo (3.04 mililitros, 1 equivalente), y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 18 horas. La solución se concentró al vacío, y el aceite resultante se sonicó en dicloro-metano/hexanos (2/8). El sólido se filtró, se lavó con hexanos, y se secó, para proporcionar un sólido blanco (7.03 gramos, 73.2 por ciento) (ESI-MS: *m/z* 224.2 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 3.75 minutos).

Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-4-metan-sulfoniloxi-metil-benzoico.



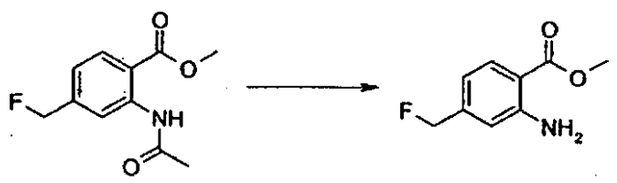
A una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-4-hidroxi-metil-benzoico (4 gramos, 17.9 milimoles) y Et_3N (7.5 mililitros, 3.0 equivalentes) en dicloro-metano (100 mililitros) a 0°C, se le agregó por goteo MsCl (2.1 mililitros, 1.5 equivalentes). Al final de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, y luego se secó (Na_2SO_4). La solución se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como una pasta color café (5.4 gramos, 100 por ciento) (ESI-MS: *m/z* 302.2 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.58 minutos).

Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-4-metan-sulfoniloxi-metil-benzoico (5.2 gramos, 17.3 milimoles) en CH_3CN (10 mililitros), se agregó durante un período de 10 minutos, a una mezcla previamente agitada de fluoruro de potasio (2.01 gramos, 2 equivalentes) y 18-corona-6 (461 miligramos, 0.1 equivalentes) en CH_3CN (40 mililitros). Luego la mezcla se agitó a 80°C durante 48 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 1N, una solución saturada de $NaHCO_3$, y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacio, para proporcionar un residuo color café (2.6 gramos). El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:100 hasta 60:40)), para proporcionar un sólido blanco (1.5 gramos, 39 por ciento) (ESI-MS: *m/z* 267.2 $[M+CH_3CN+H]^+$, tiempo de retención de 4.86 minutos).

Metil-éster del ácido 2-amino-4-fluoro-metil-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-4-

fluoro-metil-benzoico (1.5 gramos, 6.66 equivalentes) en MeOH (50 mililitros), se le agregó ácido sulfúrico concentrado (4 mililitros), y la mezcla se puso a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. Se agregó agua, y el pH se ajustó a 9-10 mediante la adición de NaOH 2N. La fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, y se secó (Na_2SO_4). La solución se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo-naranja (1.24 gramos, 100 por ciento) (ESI-MS: *m/z* 184.1 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.91 minutos).

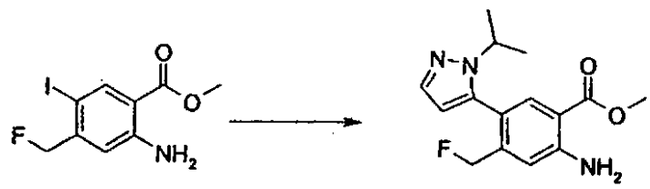
Metil-éster del ácido 2-amino-4-fluoro-metil-5-yodo-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-fluoro-metil-benzoico (1.24 gramos, 6.77 milimoles) en EtOH (50 mililitros), se le agregaron sulfato de plata (2.12 gramos, 1 equivalente) y yodo (1.72 gramos, 1 equivalente), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un cojín de Celite, y se lavó con EtOH. La solución se concentró al vacío, y luego se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, una solución de tiosulfato de sodio 1M, y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío, para proporcionar un sólido

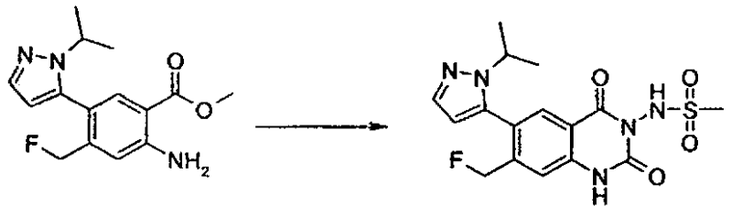
claro (2.4 gramos). El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:100 hasta 20:80)), para proporcionar un sólido grisáceo (1.55 gramos, 74 por ciento) (ESI-MS: *m/z* 351.2 $[M+CH_3CN+H]^+$, tiempo de retención de 5.81 minutos).

Metil-éster del ácido 2-amino-4-fluoro-metil-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-fluoro-metil-5-yodo-benzoico (650 miligramos, 2.10 milimoles) en dioxano (30 mililitros), se le agregaron 1-isopropil-5-tributil-estananil-1H-pirazol (1.01 gramos, 1.2 equivalentes), y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (172 miligramos, 0.1 equivalentes), y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 18 horas. Se agregó 0.1 equivalente de catalizador, y la mezcla se agitó a 90°C durante 24 horas. El solvente se removió al vacío para proporcionar un aceite oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:100 hasta 35:75)), para proporcionar un sólido amarillo claro (243 miligramos, 40 por ciento) (ESI-MS: *m/z* 292.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.31 minutos).

N-[7-fluoro-metil-6-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

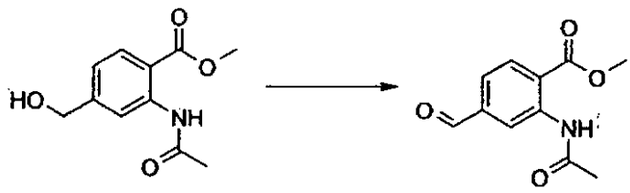


A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-fluoro-metil-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (243 miligramos, 0.834 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros), se le agregaron Et_3N (0.35 mililitros, 3 equivalentes), y luego $(CCl_3O)_2CO$ (177 miligramos, 0.7 equivalentes). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se removió al vacío, y el crudo se solubilizó en tetrahidrofurano. Se agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (101 miligramos, 1.1 equivalentes), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó NaOH acuoso (1N, 0.92 mililitros), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El solvente se removió al vacío, y se agregó agua. El pH se ajustó a 3-4 mediante la adición de HCl acuoso 1N. La fase acuosa se extrajo con AcOEt dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar un sólido crudo. Este sólido se disolvió en 10 mililitros de dicloro-metano, y luego se agregaron 10 mililitros de hexanos. La mezcla se sonicó durante 1 minuto. El sólido resultante se filtró, se lavó con hexanos, y se secó en un alto vacío, para proporcionar el compuesto del título

(227 miligramos, 69 por ciento) como un sólido grisáceo. (ESI-MS: *m/z* 396.4 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.39 minutos). ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 11.07 (bs, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 1.07 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 1.58 Hz), 7.40 (s, 1H), 6.30 (d, 1H, J = 1.77 Hz), 5.30 (d, 2H, J = 46.55 Hz), 4.14 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 1.31 (d, 6H, 6.51 Hz).

Ejemplo 60: N-[7-difluoro-metil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

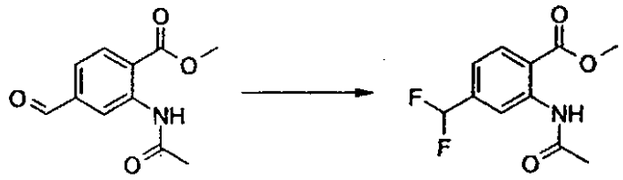
Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-4-formil-benzoico.



A una suspensión del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-4-hidroxi-metil-benzoico (1.7 gramos, 7.62 milimoles) en dicloro-metano (40 mililitros), se le agregó MnO_2 (1.32 gramos, 2 equivalentes), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 18 horas. Se agregó MnO_2 (0.66 gramos, 1 equivalente), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se filtró a través de un cojín de Celite, y se lavó con dicloro-metano. El solvente se removió al vacío para proporcionar un sólido color amarillo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:100 hasta 50:50)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color amarillo claro (1.15 gramos, 68 por ciento) (ESI-MS:

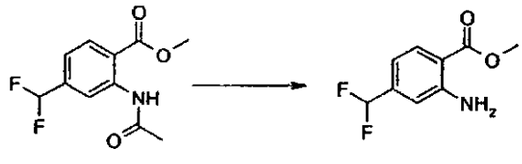
m/z 263.2 $[M+CH_3CN+H]^+$, tiempo de retención de 4.29 minutos.

Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-4-difluoro-metil-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-4-formil-benzoico (1.1 gramos, 4.97 milimoles) en dicloro-metano (50 mililitros), se le agregó desoxo-flúor (3.56 mililitros, 1.7 equivalentes), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mililitros), y luego se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío, para proporcionar un aceite color naranja crudo (1.5 gramos). El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:100 hasta 40:60)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (670 miligramos, 55 por ciento). ESI-MS: *m/z* 285.3 $[M+CH_3CN+H]^+$, tiempo de retención de 5.03 minutos.

Metil-éster del ácido 2-amino-4-difluoro-metil-benzoico.



El metil-éster del ácido 2-acetil-amino-4-difluoro-metil-benzoico (3.3 gramos, 13.6 milimoles) se disolvió en MeOH (100 mililitros), y se agregó H_2SO_4 concentrado (8 mililitros). La solución resultante se puso a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. Se agregó agua, y el pH se ajustó a 9-10 mediante la adición de NaOH 2N. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (dos veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron (Na_2SO_4). La solución se concentró al vacío, para proporcionar un aceite amarillo (2.6 gramos). El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:100 hasta 40:60)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color amarillo claro (1.98 gramos, rendimiento del 72.5 por ciento). ESI-MS: *m/z* 243.2 $[M+CH_3CN+H]^+$, tiempo de retención de 5.20 minutos.

Metil-éster del ácido 2-amino-4-difluoro-metil-5-yodo-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-difluoro-metil-benzoico (1.98 gramos, 9.84 milimoles) en EtOH (75 mililitros), se le agregaron Ag_2SO_4 (3.08 gramos, 1 equivalente) e I_2 (2.50 gramos, 1 equivalente), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través

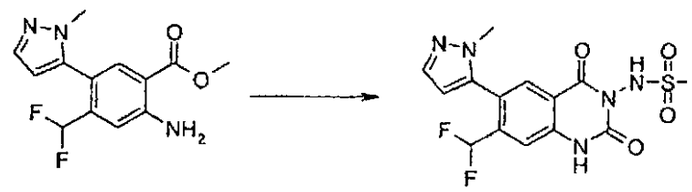
de un cojín de Celite, y se lavó con EtOH. La solución se concentró al vacío, y luego se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, $Na_2S_2O_3$ acuoso 1N, y salmuera, y se secó (Na_2SO_4). La solución se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo (2.9 gramos, rendimiento del 90 por ciento). ESI-MS: *m/z* 369.2 $[M+CH_3CN+H]^+$, tiempo de retención de 5.87 minutos.

Metil-éster del ácido 2-amino-difluoro-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-difluoro-metil-5-yodo-benzoico (750 miligramos, 2.29 milimoles) en dioxano (30 mililitros), se le agregaron 1-metil-5-tributil-estananil-1H-pirazol (1.28 gramos, 1.5 equivalentes), y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (246 miligramos, 0.15 equivalentes), y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 18 horas. El solvente se removió al vacío para proporcionar un aceite oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:100 hasta 50:50)), para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (200 miligramos, 31 por ciento). ESI-MS: *m/z* 282.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.97 minutos.

N-[7-difluoro-metil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



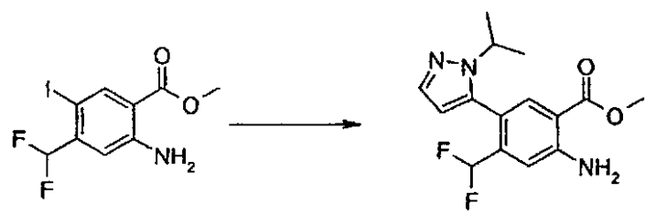
A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-trifluoro-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (200 miligramos, 0.71 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros), se le agregó $(CCl_2O)_2CO$ (151 miligramos, 0.7 equivalentes). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se removió al vacío, y el residuo se solubilizó en tetrahidrofurano. Se agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (86 miligramos, 1.1 equivalentes), y, después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se trató con NaOH acuoso (1N, 0.78 mililitros) durante 30 minutos. El solvente se removió al vacío, y se agregó agua. El pH se ajustó a 3-4 mediante la adición de HCl acuoso 1N. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (dos veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar un sólido crudo. Este sólido se trituró en 15 mililitros de dicloro-metano/hexanos (1/1). El sólido resultante se filtró, se lavó con hexanos, y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo (150 miligramos, 55 por ciento). ESI-MS: *m/z* 386.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.16 minutos. ^1H RMN

157

(DMSO-d_6, 400 MHz) 12.04 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.83 (t, 1H, J = 54 Hz), 6.34 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.17 (s, 1H).

Ejemplo 61: N-[7-difluoro-metil-6-(2-isopropil-2HJ-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

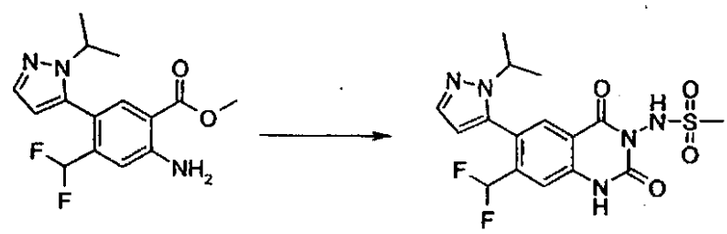
Metil-éster del ácido 2-amino-4-difluoro-metil-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-difluoro-metil-5-yodo-benzoico (750 miligramos, 2.29 milimoles) en dioxano (30 mililitros), se le agregaron 1-isopropil-5-tributil-estananil-1H-pirazol (1.1 gramos, 1.2 equivalentes) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (187 miligramos, 0.1 equivalentes), y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 18 horas. Se agregó otra porción del catalizador (0.1 equivalentes), y la mezcla se agitó a 90°C durante 6 horas adicionales. El solvente se removió al vacío para proporcionar un aceite oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:100 hasta 30:70)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo (380 miligramos, 54

por ciento). ESI-MS: *m/z* 310.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.54 minutos.

N-[7-difluoro-metil-6-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



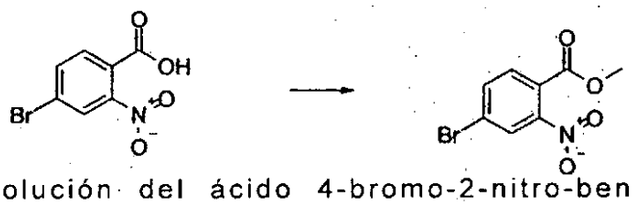
A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-difluoro-metil-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (380 miligramos, 1.23 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros), se le agregaron Et_3N (0.52 mililitros, 3 equivalentes), y luego $(CCl_3O)_2CO$ (261 miligramos, 0.7 equivalentes). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se removió al vacío, y el residuo se solubilizó en tetrahidrofurano. Se agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (149 miligramos, 1.1 equivalentes), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó NaOH acuoso (1N, 1.4 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se removió al vacío, y se agregó agua. El pH se ajustó a un pH de 3 a 4 mediante la adición de HCl acuoso 1N. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (dos veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar un sólido crudo. Este sólido se disolvió

152

en dicloro-metano (10 mililitros), y se agregaron hexanos (10 mililitros). La mezcla se sonicó durante 1 minuto. El sólido resultante se filtró, se lavó con hexanos, y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo (305 miligramos, 60 por ciento). ESI-MS: *m/z* 414.4 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.52 minutos. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 11.23 (bs, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, J = 1.64 Hz), 7.55 (s, 1H), 6.80 (t, 1H, J = 54.1 Hz), 6.32 (d, 1H, J = 1.71 Hz), 4.12 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 1.31 (d, 6H, J = 6.38 Hz).

Ejemplo 62: N-[7-etil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 4-bromo-2-nitro-benzoico.



A una solución del ácido 4-bromo-2-nitro-benzoico (25.3 gramos, 103 milimoles) en dimetil-formamida (200 mililitros) a 0°C, se le agregaron DBU (79.1 mililitros, 514.8 milimoles) y MeI (32.2 mililitros, 515 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a esta temperatura, y durante 72 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (dos veces), se secaron (Na_2SO_4), y el solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, 7:3 de

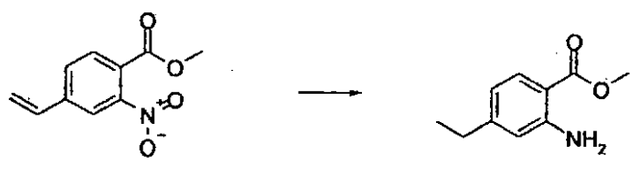
hexanos:EtOAc), para proporcionar el compuesto del título (26.4 gramos, 98 por ciento) como un aceite amarillo.

Metil-éster del ácido 2-nitro-4-vinil-benzoico.



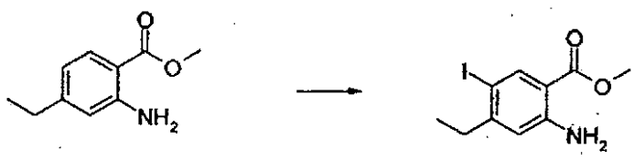
A una solución del metil-éster del ácido 4-bromo-2-nitro-benzoico (1 gramo, 3.85 milimoles) en dioxano (5 mililitros), se le agregaron tributil-vinil-estaño (1.7 mililitros, 5.76 milimoles) y $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (275.4 miligramos, 0.385 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc. Después de remover el precipitado mediante filtración, la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, hexanos → 1:1 de hexanos:EtOAc), para proporcionar el compuesto del título (820 miligramos, 100 por ciento, pureza del 97 por ciento mediante HPLC) como un aceite amarillo. ESI-MS: *m/z* 208.2 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.14 minutos.

Metil-éster del ácido 2-amino-4-etil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-nitro-4-vinil-benzoico (820 miligramos, 3.96 milimoles) en MeOH (15 mililitros) se agitó bajo H_2 (0.1 bar) en la presencia de Pd/C (10 por ciento, 0.2 gramos) a 50°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el solvente se removió al vacío para proporcionar el producto del título (680 miligramos, 96 por ciento), el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. ESI-MS: *m/z* 180.1 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.13 minutos.

Metil-éster del ácido 2-amino-4-etil-5-yodo-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-etil-benzoico (500 miligramos, 2.79 milimoles) en EtOH (2 mililitros), se le agregaron Ag_2SO_4 (868.15 miligramos, 2.79 milimoles), e I_2 (708.1 miligramos, 2.79 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el solvente se removió al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, y la fase orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ 1M y $NaHCO_3$ acuoso saturado. El solvente se removió al vacío, y el aceite color naranja se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, hexanos → 4:1 de hexanos:EtOAc), para proporcionar el compuesto del título (620

miligramos, 73 por ciento) como un sólido color naranja. ESI-MS: *m/z* 306.2 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 6.03 minutos.

Metil-éster del ácido 2-amino-4-etil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico.

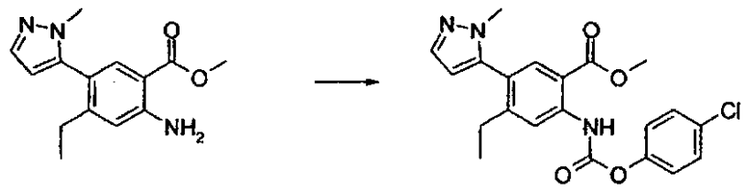


El 1-metil-5-tributil-estananil-1H-pirazol requerido para la reacción de acoplamiento se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

El metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-etil-benzoico (280 miligramos, 0.92 milimoles) y 1-metil-5-tributil-estananil-1H-pirazol (409 miligramos, 1.2 equivalentes), se pesaron en aire, y se agregaron a un matraz secado con flama. Se agregó [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio (75 miligramos, 0.1 equivalentes), y el matraz se cerró con un septo. Se agregó dioxano (1 mililitro), y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas (control de TLC). La mezcla se disolvió en EtOAc, se filtró, y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexanos hasta EtOAc/hexanos (4:6)), para dar el metil-éster del ácido 2-amino-4-etil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (163 miligramos, rendimiento del 68 por ciento) como un sólido amarillo. ESI-MS: *m/z* 260.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 6.37 minutos.

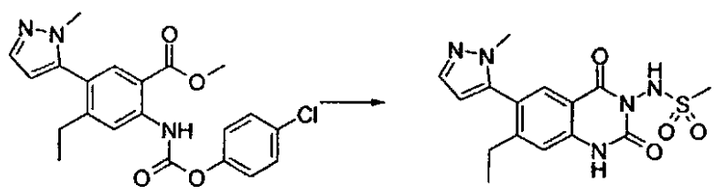
159

Metil-éster del ácido 2-(4-cloro-fenoxi-carbonil-amino)-4-etil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico.



Se agregó cloroformato de 4-cloro-fenilo (86 microlitros, 1.1 equivalentes) a una solución de metil-éster del ácido 2-amino-4-etil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (145 miligramos, 0.56 milimoles) en dioxano (1.5 mililitros). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas (control de TLC). La mezcla se evaporó a sequedad. El sólido amarillo obtenido se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. (Tiempo de retención de 6.81 minutos).

N-[7-etil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

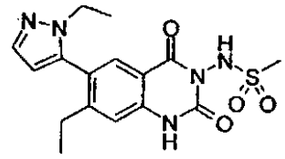


Se agregaron metan-sulfonil-hidrazida (77 miligramos, 1.1 equivalentes) e i-Pr_2NEt (217 microlitros, 2 equivalentes) a una solución de metil-éster del ácido 2-(4-cloro-fenoxi-carbonil-amino)-4-isopropil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (262

miligramos, 0.63 milimoles) en dioxano (1 mililitro). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas (control de TLC). La mezcla se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (MeOH/DCM (1:9)), para proporcionar la N-[7-etil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (172 miligramos, rendimiento del 74 por ciento) como un sólido blanco. ESI-MS: *m/z* 364.4 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.54 minutos.

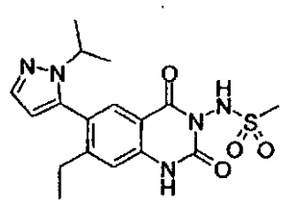
Los siguientes productos se sintetizaron mediante procedimientos análogos.

Ejemplo 63: N-[7-etil-6-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



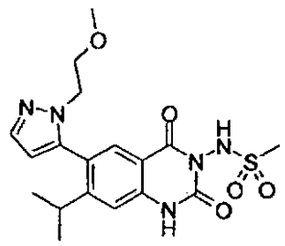
ESI-MS: *m/z* 378.4 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.06 minutos.

Ejemplo 64: N-[7-etil-6-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



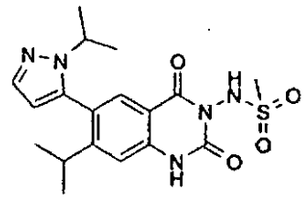
(ESI-MS: *m/z* 392.4 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.19 minutos).

Ejemplo 65: N-{7-isopropil-6-[2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il}-metan-sulfonamida.



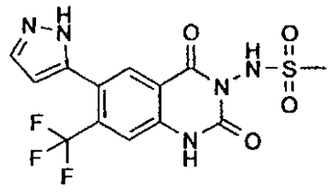
ESI-MS: *m/z* 422.4 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.83 minutos.

Ejemplo 66: N-[7-isopropil-6-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



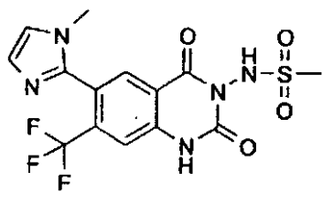
ESI-MS: *m/z* 406.4 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.68 minutos.

Ejemplo 67: N-[2,4-dioxo-6-(2H-pirazol-3-il)-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



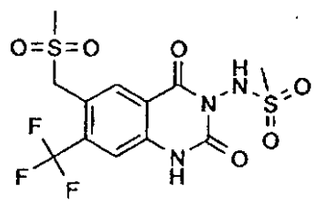
ESI-MS: *m/z* 431.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.01 minutos.

Ejemplo 68: N-[6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



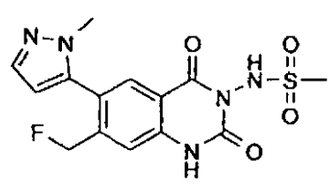
ESI-MS: *m/z* 404.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 2.85 minutos.

Ejemplo 69: N-(6-metan-sulfonil-metil-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



ESI-MS: *m/z* 416.2 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 3.63 minutos.

Ejemplo 70: N-[7-fluoro-metil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



ESI-MS: *m/z* 368.3 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 3.73 minutos.

156

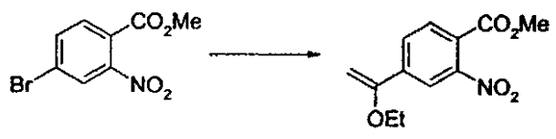
Ejemplo 71: N-[7-(1,1-difluoro-etil)-6-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 4-bromo-2-nitro-benzoico.



A una solución del ácido 4-bromo-2-nitro-benzoico (9 gramos, 36.58 milimoles) en dimetil-formamida (36 mililitros) enfriada a 0°C, se le agregaron 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]-und-7-eno (28.09 mililitros, 182.9 milimoles), y MeI (11.4 mililitros, 182.5 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos, y a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (dos veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (dos veces), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexanos hasta EtOAc/hexanos (4:6)), para dar el metil-éster del ácido 4-bromo-2-nitro-benzoico (8.62 gramos, 33.147 milimoles, 90 por ciento). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 8.02 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 2.3, 10.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

Metil-éster del ácido 4-(1-etoxi-vinil)-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 4-bromo-2-nitro-benzoico (10 gramos, 38.5 milimoles), tetraquis-(trifenil-fosfino)-paladio (4.44 gramos, 3.84 milimoles), y tributil-(etoxi-vinil)-estaño (21.5 gramos, 57.8 milimoles) en dioxano (125 mililitros), se calentó a 140°C durante 19 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se agregaron agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (tres veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexanos hasta EtOAc/hexanos (4:6)), para dar el metil-éster del ácido 4-(1-etoxi-vinil)-benzoico (7.63 gramos, 30.4 milimoles, 79 por ciento) como un sólido color café. ESI-MS: *m/z* 252 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 6.04 minutos.

Metil-éster del ácido 4-acetil-2-nitro-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 4-(1-etoxi-vinil)-benzoico (7.63 gramos, 30.4 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros), se trató con HCl acuoso (1N, 43 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la mezcla se vertió en EtOAc, y se lavó con agua (dos veces). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El

157

producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (EtOAc/hexanos (1:9 hasta 1:1)), para dar el metil-éster del ácido 4-acetil-2-nitro-benzoico (6.37 gramos, 28.5 milimoles, 94 por ciento). Tiempo de retención de 4.79 minutos. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 1.6, 9.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

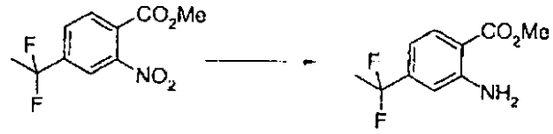
Metil-éster del ácido 4-(1,1-difluoro-etil)-2-nitro-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 4-acetil-2-nitro-benzoico (1.0 gramos, 4.48 milimoles) en dicloro-metano (100 mililitros), se le agregó desoxo-flúor (2.83 mililitros, 6.7 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, y se agregó otra porción de desoxo-flúor (0.95 mililitros, 2.23 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (tres veces), y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (hexanos hasta EtOAc/hexanos (1:1)),

para dar el metil-éster del ácido 4-(1,1-difluoro-etil)-2-nitro-benzoico (0.627 gramos, 2.56 milimoles, 57 por ciento). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.95 (t, J = 18.5 Hz, 3H).

Metil-éster del ácido 2-amino-4-(1,1-difluoro-etil)-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 4-(1,1-difluoro-etil)-2-nitro-benzoico (1.61 gramos, 6.57 milimoles) en MeOH (40 mililitros), se trató con níquel de Raney en EtOH (400 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo H_2 (0.1 bar). Luego la mezcla se filtró y se concentró al vacío, para dar el metil-éster del ácido 2-amino-4-(1,1-difluoro-etil)-benzoico (1.30 gramos, 6.05 milimoles, 92 por ciento) como un aceite amarillo. ESI-MS: *m/z* 216 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 6.30 minutos.

Metil-éster del ácido 2-amino-4-(1,1-difluoro-etil)-5-yodo-benzoico.

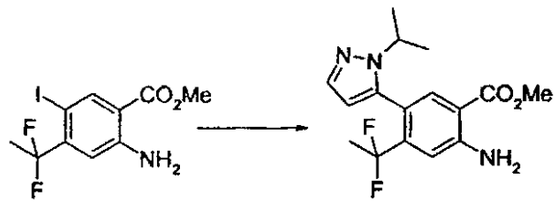


Una mezcla del metil-éster del ácido 2-amino-4-(1,1-difluoro-etil)-benzoico (1.3 gramos, 6.04 milimoles), I_2 (1.53 gramos, 6.03 milimoles), y Ag_2SO_4 (1.89 gramos, 6.03 milimoles) en EtOH (40 mililitros), se agitó durante 1 hora a temperatura

158

ambiente. La suspensión se filtró entonces, y el filtrado se diluyó con EtOAc, y se lavó una vez con Na_2SO_3 acuoso al 10 por ciento. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío, para dar el metil-éster del ácido 2-amino-4-(1,1-difluoro-etil)-5-yodo-benzoico (1.98 gramos, 5.8 milimoles, 96 por ciento) como un sólido color café, ESI-MS: *m/z* 383 $[M+CH_3CN+H]^+$, tiempo de retención de 6.71 minutos.

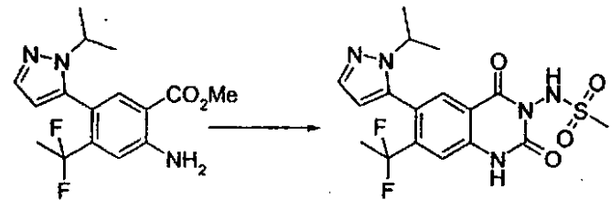
Metil-éster del ácido 2-amino-4-(1,1-difluoro-etil)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-(1,1-difluoro-etil)-5-yodo-benzoico (0.809 gramos, 2.37 milimoles) en dioxano (10 mililitros), se le agregaron 1-isopropil-5-tributil-estananil-1H-pirazol (1.14 gramos, 2.84 milimoles) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (170 miligramos, 0.237 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 72 horas. El solvente se removió al vacío para proporcionar un aceite oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:10 hasta 3:7)), para dar el metil-éster del ácido 2-amino-4-(1,1-difluoro-etil)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (141 miligramos, 0.436 milimoles, 18 por ciento). ESI-

MS: *m/z* 324 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 6.39 minutos.

N-[7-(1,1-difluoro-etil)-6-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



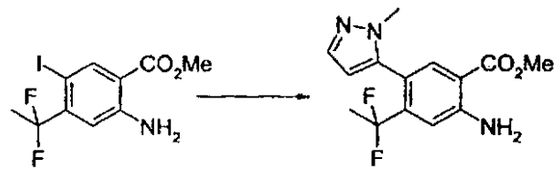
A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-(1,1-difluoro-etil)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (141 miligramos, 0.436 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros), se le agregaron Et_3N (0.244 mililitros, 1.74 milimoles), y luego $(CCl_3)_2CO$ (106 miligramos, 0.349 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió al vacío, y el crudo se solubilizó en tetrahidrofurano (5 mililitros). Se agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (44.8 miligramos, 0.399 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se agregó NaOH acuoso (1N, 0.4 mililitros, 0.4 milimoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó otra porción de NaOH acuoso (1N, 0.4 mililitros, 0.4 milimoles), y se continuó la agitación durante 12 horas. El solvente se removió al vacío, y se agregó agua. El pH se ajustó a 3-4 mediante la adición de HCl 2N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (dos veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar un sólido

159

crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (1:1 hasta 10:0)), para dar la N-[7-(1,1-difluoro-etil)-6-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida como un sólido amarillo (52 miligramos, 0.122 milimoles, 39 por ciento). ESI-MS: *m/z* 428.4 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.94 minutos. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) 10.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 6.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 1.71 (t, J = 18.7 Hz, 3H), 1.41 (br d, 6H).

Ejemplo 72: N-[7-(1,1-difluoro-etil)-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

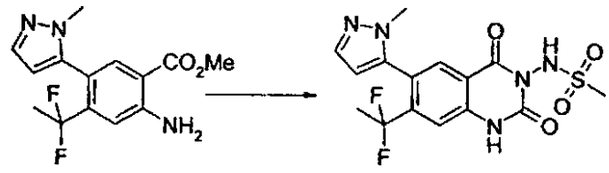
Metil-éster del ácido 2-amino-4-(1,1-difluoro-etil)-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-(1,1-difluoro-etil)-5-yodo-benzoico (0.80 gramos, 2.35 milimoles) en dioxano (10 mililitros), se le agregaron 1-metil-5-tributil-estananil-1H-pirazol (1.05 gramos, 2.81 milimoles) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (168 miligramos, 0.235 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 72 horas. El solvente se removió al vacío para

proporcionar un aceite oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:10 hasta 3:7)), para dar el metil-éster del ácido 2-amino-4-(1,1-difluoro-etil)-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (430 mili-gramos, 1.46 milimoles, 62 por ciento). ESI-MS: *m/z* 296 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 6.05 minutos.

N-[7-(1,1-difluoro-etil)-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-(1,1-difluoro-etil)-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (430 miligramos, 1.43 milimoles) en dicloro-metano (33 mililitros), se le agregaron Et_3N (0.820 mililitros, 5.82 milimoles), y luego $(CCl_3O)_2CO$ (353 miligramos, 1.16 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió al vacío, y el residuo se solubilizó en tetrahidrofurano (33 mililitros). Se agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (213 miligramos, 1.90 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se agregó NaOH acuoso (1N, 1.9 mililitros, 1.9 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se removió al vacío, y se agregó agua. El pH se ajustó a 3-4 mediante la adición de HCl acuoso 2N. La fase acuosa se

160

extrajo con EtOAc (dos veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar un sólido crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos hasta EtOAc/MeOH (1:1 hasta 8:2)), para dar la N-[7-(1,1-difluoro-etil)-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida como un sólido amarillo (470 miligramos, 1.18 milimoles, 80 por ciento). ESI-MS: *m/z* 400.4 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.52 minutos. ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) 9.23 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.55 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 1.70 (t, J = 18.7 Hz, 3H).

Ejemplo 73: N-[7-(1-fluoro-etil)-6-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

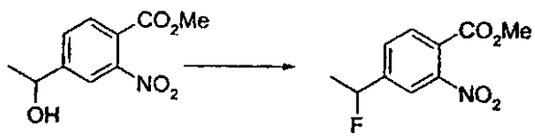
Metil-éster del ácido 4-(1-hidroxi-etil)-2-nitro-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 4-amino-2-nitro-benzoico (1 gramo, 4.48 milimoles) en MeOH (5 mililitros), se le agregó $NaBH_4$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas (control de TLC). A la mezcla de

reacción se le agregó agua, hasta que apareció una solución turbia blanca, y la reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El MeOH se removió bajo presión reducida. La fase acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar el metil-éster del ácido 4-(1-hidroxi-etil)-2-nitro-benzoico (0.742 gramos, 73 por ciento) como un aceite color café, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. Tiempo de retención de 4.74 minutos.

Metil-éster del ácido 4-(1-fluoro-etil)-2-nitro-benzoico.

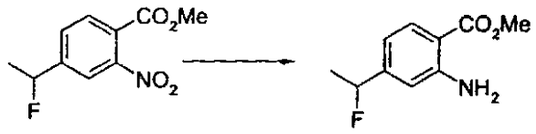


A una solución del metil-éster del ácido 4-(1-hidroxi-etil)-2-nitro-benzoico (1.09 gramos, 4.84 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros) enfriada a -50°C, se le agregó por goteo una solución de DAST (0.734 mililitros, 5.32 milimoles) en dicloro-metano (2 mililitros). La reacción se agitó a -50°C durante 2 horas. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado a la mezcla de reacción, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (tres veces), y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, hexanos

hasta EtOAc/hexanos (4:6)), para dar el metil-éster del ácido 4-(1-fluoro-etil)-2-nitro-benzoico (0.60 gramos, 2.64 milimoles, 56 por ciento). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.7.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.60-5.82 (qd, J = 6.45, 47.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.70 (dd, J = 6.4, 23.7 Hz, 3H).

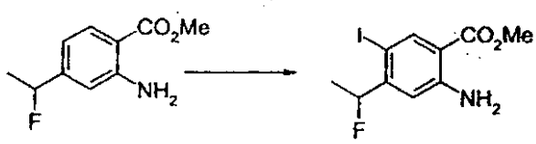
N-[7-(1-fluoro-etil)-6-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-amino-4-(1-fluoro-etil)-benzoico.



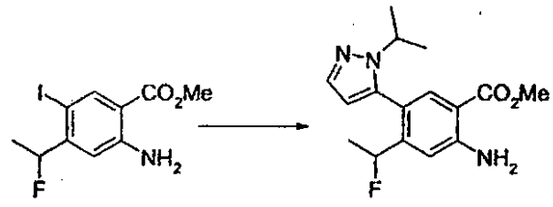
Una solución del metil-éster del ácido 4-(1-fluoro-etil)-2-nitro-benzoico (0.6 gramos, 2.64 milimoles) en MeOH (15 mililitros), se trató con níquel de Raney en EtOH (254 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo H_2 (0.1 bar). Luego la mezcla se filtró y se concentró al vacío, para dar el metil-éster del ácido 2-amino-4-(1-fluoro-etil)-benzoico (334 gramos, 1.69 milimoles, 93 por ciento), como un aceite amarillo. ESI-MS: *m/z* 198 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.86 minutos.

Metil-éster del ácido 2-amino-4-(1-fluoro-etil)-5-yodo-benzoico.



Una mezcla del metil-éster del ácido 2-amino-4-(1-fluoro-etil)-benzoico (0.334 gramos, 1.69 milimoles), I_2 (0.430 gramos, 1.69 milimoles) y Ag_2SO_4 (0.533 gramos, 1.69 milimoles) en EtOH (15 mililitros), se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró entonces, y el filtrado se diluyó con EtOAc, y se lavó una vez con Na_2SO_4 acuoso al 10 por ciento. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío, para dar el metil-éster del ácido 2-amino-4-(1,1-difluoro-etil)-5-yodo-benzoico (0.561 gramos, 1.69 milimoles, 100 por ciento), el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. ESI-MS: *m/z* 365 $[M+CH_3CN+H]^+$, tiempo de retención de 6.57 minutos.

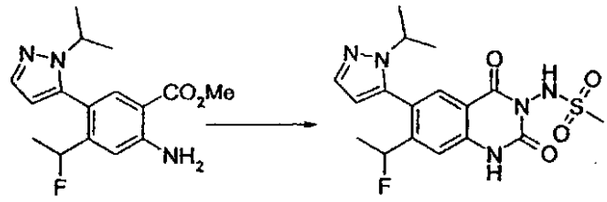
Metil-éster del ácido 2-amino-4-(1-fluoro-etil)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-(1-fluoro-etil)-5-yodo-benzoico (0.561 gramos, 1.74 milimoles) en dioxano (5 mililitros), se le agregaron 1-isopropil-5-tributil-estananil-1H-pirazol (0.84 gamos, 2.08 milimoles), y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (142 miligramos, 0.174 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 24 horas. El solvente se removió al vacío, para

proporcionar un aceite oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:10 hasta 3:70)), para dar el metil-éster del ácido 2-amino-4-(1-fluoro-etil)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (90 miligramos, 0.287 milimoles, 16 por ciento). ESI-MS: *m/z* 306 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 6.47 minutos.

N-[7-(1-fluoro-etil)-6-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

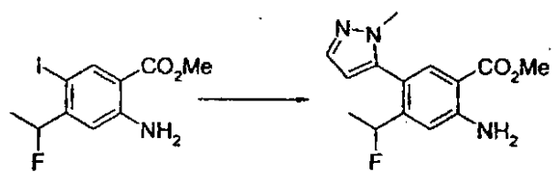


A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-(1-fluoro-etil)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (90 miligramos, 0.295 milimoles) en dicloro-metano (7 mililitros), se le agregaron Et_3N (0.165 mililitros, 1.18 milimoles), y luego $(CCl_3O)_2CO$ (71.4 miligramos, 0.236 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió al vacío, y el residuo se solubilizó en tetrahidrofurano (5 mililitros). Se agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (44.1 miligramos, 0.392 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se agregó NaOH acuoso (1N, 0.39 mililitros, 0.4 milimoles), y se siguió la agitación durante 1 hora antes de la adición de una porción adicional de NaOH acuoso (1N, 0.4 mililitros, 0.4

milimoles). Después de agitar durante 48 horas, el solvente se removió al vacío, y se agregó agua. El pH se ajustó a 3-4 mediante la adición de HCl 2N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (dos veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar un sólido crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (3:7 hasta 7:3)), para proporcionar, después de la trituración en dicloro-metano/hexanos (2/8), y de la filtración, la N-[7-(1-fluoro-etil)-6-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida como un sólido blanco (19 miligramos, 0.047 milimoles, 15 por ciento). ESI-MS: *m/z* 410 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 6.05 minutos. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 10.6 (bs, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.45 (qd, J = 6.6, 47.5 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 1.44 (dd, J = 5.6, 24.6 Hz, 3H), 1.41 (dd, J = 6.6, 12.9 Hz, 6H).

Ejemplo 74: N-[7-(1-fluoro-etil)-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.

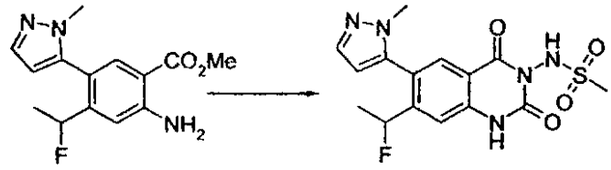
Metil-éster del ácido 2-amino-4-(1-fluoro-etil)-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico.



163

A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-(1-fluoro-etil)-5-yodo-benzoico (0.339 gramos, 1.05 milimoles) en dioxano (5 mililitros), se le agregaron 1-metil-5-tributil-estananil-1H-pirazol (0.842 gramos, 2.14 milimoles), y $Pd(PPh_2)Cl_2$ (75.1 miligramos, 0.105 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 24 horas. El solvente se removió al vacío, para proporcionar un aceite oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (0:10 hasta 4:6)), para dar el metil-éster del ácido 2-amino-4-(1-fluoro-etil)-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (280 miligramos, 0.982 milimoles, 93 por ciento). ESI-MS: *m/z* 278 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.66 minutos.

N-[7-(1-fluoro-etil)-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-(1-fluoro-etil)-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (280 miligramos, 1.01 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros), se le agregaron Et_3N (0.565 mililitros, 4.04 milimoles), y luego $(CCl_3O)_2CO$ (245 miligramos, 0.808 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió al vacío, y el residuo se solubilizó en tetrahidrofurano (20 mililitros).

Se agregó $CH_3SO_2NHNH_2$ (152 miligramos, 1.35 milimoles), y, después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se agregó una segunda porción de $CH_3SO_2NHNH_2$ (117 miligramos), y la reacción se dejó proceder durante 1 hora. Entonces se agregó NaOH acuoso (1N, 1.4 mililitros, 1.4 milimoles), y la mezcla se agitó durante 19 horas. El solvente se removió al vacío, y se agregó agua. El pH se ajustó a 3-4 mediante la adición de HCl acuoso 2N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (dos veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar un sólido crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (3:7 hasta 10:0)), para dar la N-[7-(1-fluoro-etil)-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metan-sulfonamida (150 miligramos, 0.383 milimoles, 36 por ciento) como un sólido amarillo. ESI-MS: *m/z* 382 $[M+H]^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 10.5 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.27 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 5.44-5.45 (qd, J = 6.3, 46.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (s, 1H), 1.40-1.48 (dd, J = 6.3, 24.2 Hz, 3H).

Método de HPLC Empleado para los Siguientes Ejemplos, a Menos que se Observe de Otra Manera:

Los análisis de HPLC se llevaron a cabo en un Agilent Serie 1100 (bomba cuaternaria, DAD, auto-muestreador, columna

con termostato), acoplado con un arreglo de diodo visible/UV: intervalo de 190 a 400 nanómetros con incrementos de en pasos de 2 nanómetros. Columna: Nucleosil C18HD, 4x70 milímetros, 3 micras; Flujo: 1.0 mililitros/minuto; Temperatura: 35.0°C; Volumen de inyección: 5.0 microlitros. Solvente A: ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento en agua; Solvente B: ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento en CH_3CN. Método N_20_100: 20 por ciento → 100 por ciento (6 minutos), 100 por ciento (1.5 minutos), 100 por ciento → 20 por ciento (0.5 minutos).

Ejemplo 75: N-(2,4-dioxo-6-piridazin-4-il-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-etinil-4-trifluoro-metil-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (1.5 gramos, 4.35 milimoles) en dioxano (80 mililitros), se le agregaron tributil-(etinil)-estaño (1.4 mililitros, 4.78 milimoles), y $(Ph_3P)_4Pd$ (251.2 miligramos, 0.217 milimoles), y la mezcla se calentó a 120°C durante 1.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío, y el residuo se purificó mediante dos cromatografías por evaporación instantánea sucesivas (150 gramos de gel de silice, hexanos → dicloro-metano:hexanos (3:7

hasta 1:1)), y luego (50 gramos de gel de sílice, hexanos → EtOAc:hexanos (1:9)), para proporcionar el compuesto del título (730 miligramos, 69 por ciento), como un sólido color beige-naranja. API-ES: *m/z* 244 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.14 minutos.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-piridazin-4-il-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-etinil-4-trifluoro-metil-benzoico (150 miligramos, 0.62 milimoles), y tetrazina (55.7 miligramos, 0.68 milimoles) en 1,2-dicloro-etano (3 mililitros) en un tubo sellado, se calentó en el reactor de microondas a 130°C durante 40 minutos, y a 120°C durante 40 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (10 gramos de gel de sílice, hexanos → EtOAc:hexanos (2:3)), para proporcionar el metil-éster del ácido 2-amino-5-piridazin-4-il-4-trifluoro-metil-benzoico (74 miligramos, 40 por ciento), como un sólido. API-ES: *m/z* 298 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 3.54 minutos.

La tetrazina se sintetizó de acuerdo con un procedimiento descrito en J. Heterocycl. Chem. 1987, 24, 545-548.

N-(2,4-dioxo-6-piridazin-4-il-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



Una solución que contenía metil-éster del ácido 2-amino-5-piridazin-4-il-4-trifluoro-metil-benzoico (65.5 miligramos, 0.22 milimoles) y cloroformato de 4-cloro-fenilo (34 microlitros, 0.24 milimoles) en dioxano (3 mililitros), se calentó a 80°C durante 1.5 horas. Después de permitir que se enfriara la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agregaron $CH_3SO_2NHNH_2$ (48.5 miligramos, 0.44 milimoles) e $i\text{-}Pr_2NEt$ (38.5 microlitros, 0.22 milimoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora, y, después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío. El residuo se disolvió en dicloro-metano, y el producto se precipitó mediante la adición de Et_2O. La filtración y el secado proporcionaron el compuesto del título (34.4 miligramos, 39 por ciento) como un sólido blanco. API-ES: *m/z* 402 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 2.02 minutos.

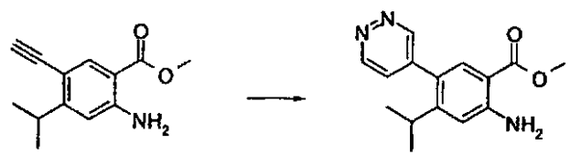
Ejemplo 76: N-[7-isopropil-2,4-dioxo-6-piridazin-4-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-etinil-4-isopropil-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-isopropil-benzoico (1.5 gramos, 4.7 milimoles), Bu_3SnCCH (1.5 mililitros, 5.17 milimoles), y $(Ph_3P)_4Pd$ (271.6 miligramos, 0.235 milimoles) en dioxano (80 mililitros), se calentó a 120°C durante 1.5 horas. El solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante dos cromatografías por evaporación instantánea sucesivas (160 gramos de gel de sílice, hexanos → EtOAc:hexanos (3:7 hasta 1:1), luego (50 gramos de gel de sílice, hexanos → EtOAc:hexanos (1:9)), para proporcionar el metil-éster del ácido 2-amino-5-etinil-4-isopropil-benzoico (738 miligramos, 72 por ciento) como un aceite amarillento. API-ES: *m/z* 218 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.45 minutos.

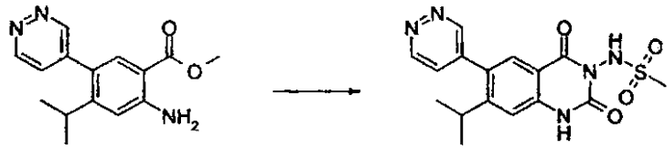
Metil-éster del ácido 2-amino-4-isopropil-5-piridazin-4-il-benzoico.



Una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-etinil-4-isopropil-benzoico (718 miligramos, 3.3 milimoles), y tetrazina (406.8 miligramos, 5.0 milimoles) en 1,2-dicloro-etano (15 mililitros) en un tubo sellado, se calentó en el reactor de microondas a 130°C durante 45 minutos. Luego la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (50 gramos de gel de sílice, hexanos → EtOAc:hexanos (1:1)), para proporcionar el

compuesto del título (236 miligramos, 26 por ciento). API-ES: *m/z* 272 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 3.38 minutos.

N-(7-isopropil-2,4-dioxo-6-piridazin-4-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



Una solución del metil-éster del ácido 2-amino-4-isopropil-5-piridazin-4-il-benzoico (220 miligramos, 0.81 milimoles), y cloroformato de 4-cloro-fenilo (170 microlitros, 1.22 milimoles) en dioxano (10 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y a 80°C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron $CH_3SO_2NHNH_2$ (178.6 miligramos, 1.6 milimoles) e i-Pr_2NEt (425 microlitros, 2.43 milimoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 1.5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (100 gramos de gel de sílice, dicloro-metano → MeOH en dicloro-metano (2.5 por ciento hasta 5 por ciento)). Las fracciones que contenían al producto se combinaron y se concentraron al vacío, y el residuo se purificó adicionalmente mediante trituración en MeOH-Et_2O. Después de la filtración y el secado, se aisló el compuesto del título (156 miligramos, 51 por ciento) como un polvo blanco. API-ES: *m/z* 376 $[M+H]^+$, tiempo de

retención de 2.12 minutos.

Ejemplo 77: N-(2,4-dioxo-6-pirazin-2-il-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-pirazin-2-il-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución que contenía metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (750 miligramos, 2.17 milimoles), 2-tributil-estanil-pirazina (1.0 gramos, 2.7 milimoles), y $(Ph_3P)_4Pd$ (125.6 miligramos, 0.109 milimoles) en dioxano (40 mililitros), se calentó a 120°C durante 17 horas. Se agregó LiCl (276.4 miligramos, 6.5 milimoles), y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 1.5 horas antes de la adición de diterbutil-p-cresol (188 miligramos, 0.85 milimoles), y de otra porción de $(Ph_3P)_4Pd$ (251.2 miligramos, 0.22 milimoles). El calentamiento se continuó durante 16 horas, para un tiempo de reacción total de 36 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (200 gramos de gel de sílice, hexanos → EtOAc:hexanos (3:7 hasta 1:1)). Las fracciones que contenían al producto se combinaron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó adicionalmente dividiendo entre CH_3CN y hexanos. La capa de acetonitrilo se concentró al vacío,

para proporcionar el compuesto del título (248 miligramos, 38 por ciento) como un sólido. API-ES: *m/z* 298 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.18 minutos.

N-(2,4-dioxo-6-pirazin-2-il-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



Una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-pirazin-2-il-4-trifluoro-metil-benzoico (235 miligramos, 0.79 milimoles), y cloroformato de 4-cloro-fenilo (133 microlitros, 0.95 milimoles) en dioxano (8 mililitros), se agitó a 80°C durante 105 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron $CH_3SO_2NHNH_2$ (130.6 miligramos, 1.19 milimoles) e i-Pr_2NEt (276 microlitros, 1.58 milimoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 45 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (50 gramos de gel de sílice, DCM → MeOH en DMC (2 por ciento hasta 5 por ciento)), para proporcionar el compuesto del título (241.5 miligramos, 76 por ciento), como un polvo blanco. API-ES: *m/z* 402 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 2.69 minutos.

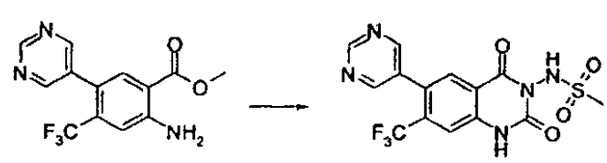
Ejemplo 78: N-(2,4-dioxo-6-pirimidin-5-il-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-pirimidin-5-il-4-trifluoro-metil-benzoico.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluoro-metil-benzoico (1.5 gramos, 4.35 milimoles) en DME (50 mililitros), se le agregaron ácido pirimidin-5-borónico (538.7 miligramos, 4.35 milimoles), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (355 miligramos, 0.43 milimoles), Cs_2CO_3 (2.8 gramos, 8.7 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 36 horas. El solvente se removió al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (120 gramos de gel de sílice, hexanos → EtOAc/hexanos (3:7 hasta 1:1)), para proporcionar el producto del título (528 miligramos, 41 por ciento) como un sólido beige. API-ES: *m/z* 298 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.06 minutos.

N-(2,4-dioxo-6-pirimidin-5-il-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



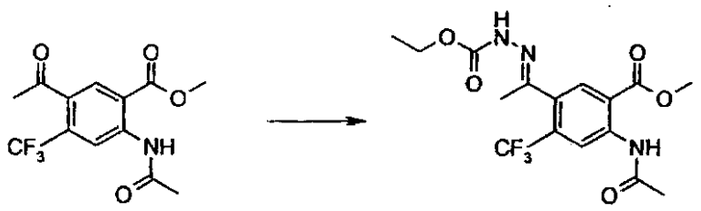
Una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-pirimidin-5-il-4-trifluoro-metil-benzoico (518 miligramos, 1.74 milimoles), y

168

cloroformato de 4-cloro-fenilo (244 microlitros, 1.74 milimoles) en dioxano (8 mililitros), se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron $CH_3SO_2NHNH_2$ (230.4 miligramos, 2.1 milimoles) e i-Pr_2NEt (609 microlitros, 3.49 milimoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas, y se enfrió a temperatura ambiente; y el solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (120 gramos de gel de sílice, dicloro-metano → MeOH en dicloro-metano (2 por ciento hasta 5 por ciento)). El producto se sonicó en MeOH/Et_2O, para proporcionar el compuesto del título (252 miligramos, 36 por ciento) como un polvo beige. API-ES: *m/z* 402 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 2.52 minutos.

Ejemplo 79: N-(2,4-dioxo-6-piridazin-3-il-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.

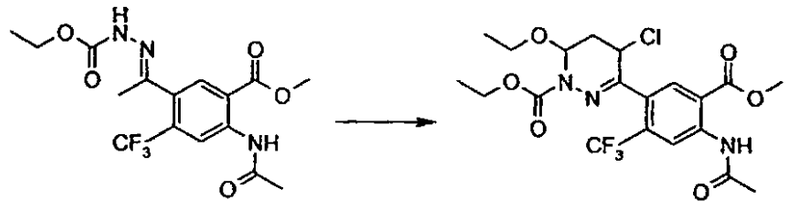
Metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-[1-(etoxi-carbonil-hidrazono)-etil]-4-trifluoro-metil-benzoico.



En un matraz de fondo redondo, adaptado con una trampa Dean-Stark, una solución del metil-éster del ácido 5-acetil-2-acetil-amino-4-trifluoro-metil-benzoico (2.384 gramos, 7.86

milimoles) en tolueno (16 mililitros), se trató con carbazato de etilo (2.61 gramos, 25 milimoles), seguido por p-toluen-sulfonamida (103 miligramos, 0.60 milimoles). La reacción se agitó a 150°C durante 40 horas. El solvente se removió mediante destilación, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (gel de sílice, 1:1 de EtOAc/hexanos), para dar el compuesto del título (1.24 gramos, 40 por ciento). API-ES: *m/z* 390.1 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.14 minutos, 4.20 minutos: mezcla de *cis* y *trans*.

Etil-éster del ácido 3-(4-acetil-amino-5-metoxi-carbonil-2-trifluoro-metil-fenil)-4-cloro-6-etoxi-5,6-dihidro-4H-piridazin-1-carboxílico.

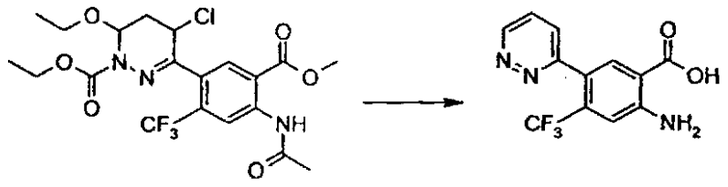


A una solución del metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-[1-(etoxi-carbonil-hidrazono)-etil]-4-trifluoro-metil-benzoico (1.1 gramos, 2.83 milimoles) en CCl_4 (18 mililitros), se le agregó N-cloro-succinimida (770 miligramos, 5.65 milimoles). El recipiente de reacción se inundó con argón, y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 38 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el intermediario de metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-[2,2-dicloro-1-(etoxi-carbonil-

hidrazono)-etil]-4-trifluoro-metil-benzoico, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso. (API-ES: *m/z* 455.9 $[M-H]^-$, tiempo de retención de 5.04 minutos).

Una solución del residuo crudo en dicloro-metano (10 mililitros), se agregó por goteo bajo argón a una solución de etil-vinil-éter (1.35 mililitros, 14.1 milimoles) e i-Pr_2NEt (1.2 mililitros, 7.0 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con H_2O. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), y el solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, 1:4 de EtOAc/hexanos), para dar el producto del título (401 miligramos, 29 por ciento). API-ES: *m/z* 494.1 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 5.39 minutos.

Ácido 2-amino-5-piridazin-3-il-4-trifluoro-metil-benzoico.



Una solución del etil-éster del ácido 3-(4-acetil-amino-5-metoxi-carbonil-2-trifluoro-metil-fenil)-4-cloro-6-etoxi-5,6-dihidro-4H-piridazin-1-carboxílico (400 miligramos, 0.81 milimoles) en EtOH (20 mililitros), conteniendo KOH (227 miligramos, 4.05 milimoles), se calentó a 110°C durante 18 horas. Se agregó agua (2 mililitros), y la reacción se calentó a 110°C durante 8 horas. La

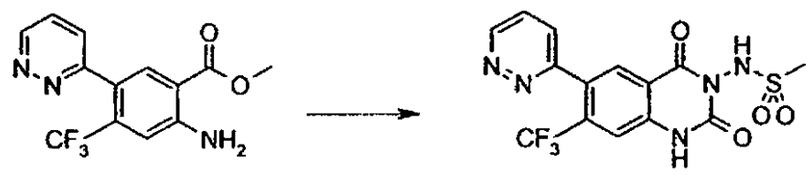
solución se vertió sobre hielo/agua/HCl acuoso 2N (2.5 mililitros), y luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y el solvente se removió al vacío, para dar el compuesto del título (170 miligramos, 74 por ciento). API-ES: *m/z* 284.0 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 2.78 minutos.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-piridazin-3-il-4-trifluoro-metil-benzoico.



El ácido 2-amino-5-piridazin-3-il-4-trifluoro-metil-benzoico (165 miligramos, 0.583 milimoles) se disolvió en MeOH (15 mililitros). Se agregó H_2SO_4 concentrado (360 microlitros), y la solución se calentó a 110°C durante 11.5 horas. La solución se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en agua (2 mililitros). La capa acuosa se neutralizó con NaOH acuoso (2N), y se extrajo con dicloro-metano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos (1:4 hasta 1:1)), para dar el compuesto del título (79 miligramos, 46 por ciento). API-ES: *m/z* 298.1 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 3.48 minutos.

N-(2,4-dioxo-6-piridazin-3-il-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.



A una solución del metil-éster del ácido 2-amino-5-piridazin-3-il-4-trifluoro-metil-benzoico (79 miligramos, 0.266 milimoles) en dioxano (4 mililitros) bajo argón, se le agregó cloroformato de 4-cloro-fenilo (44.6 microlitros, 0.319 milimoles). La solución se agitó a 85°C durante 30 minutos, y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron $CH_3SO_2NHNH_2$ (58.5 miligramos, 0.531 milimoles) e i-Pr_2NEt (46.4 microlitros, 0.266 milimoles), y la mezcla de reacción se volvió a calentar a 85°C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante dos cromatografías por evaporación instantánea consecutivas (gel de sílice, dicloro-metano → MeOH al 5 por ciento en dicloro-metano), y luego (gel de sílice, 7:3 de EtOAc/hexanos). El producto se suspendió en una cantidad mínima de EtOAc, se sonicó, y luego se llevó a hexanos. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título (13 miligramos, 12 por ciento) como un sólido blanco. API-ES: *m/z* 402.0 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 3.36 minutos, Método N_05_100: 5 por ciento → 100 por ciento (6 minutos), 100 por ciento (1.5 minutos), 100 por ciento → 5 por ciento (0.5 minutos).

Ejemplo 80: N-(6-oxazol-5-il-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.

Metil-éster del ácido 2-amino-5-oxazol-5-il-4-trifluoro-metil-benzoico.



El metil-éster del ácido 2-acetil-amino-5-formil-4-trifluoro-metil-benzoico (880 miligramos, 3.043 milimoles) en MeOH (10 mililitros) se trató con carbonato de potasio (463 miligramos, 3.35 milimoles) y metil-isocianuro de toluen-4-sulfonilo (594 miligramos, 3.04 milimoles), y la mezcla se puso a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (100 gramos de gel de sílice, dicloro-metano), para dar el producto del título (248 miligramos, 28 por ciento) como un polvo amarillo. API-ES: *m/z* 287.1 $[M+H]^+$, tiempo de retención de 4.40 minutos.

N-(6-oxazol-5-il-2,4-dioxo-7-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.

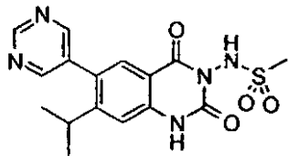


Una mezcla del metil-éster del ácido 2-amino-5-oxazol-5-il-4-trifluoro-metil-benzoico (248 miligramos, 0.866 milimoles) y

cloroformato de 4-cloro-fenilo (121 microlitros, 0.886 milimoles) en dioxano (4 mililitros) se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en dioxano (4 mililitros), y se trató con $CH_3SO_2NHNH_2$ (191 miligramos, 1.732 milimoles) e i-Pr_2NEt (454 microlitros, 2.60 milimoles). Después de calentar a 80°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante dos cromatografías por evaporación instantánea sucesivas (70 gramos de gel de sílice, MeOH al 2 por ciento en diclorometano), y luego (20 gramos de gel de sílice, dicloro-metano → MeOH en dicloro-metano (1 por ciento hasta 3 por ciento)), para dar el compuesto del título (65 miligramos) como un polvo grisáceo. Este sólido se purificó adicionalmente mediante sonicación en diclorometano, para proporcionar 24 miligramos del producto puro. El filtrado se concentró al vacío, y se sonicó en Et_2O, para dar 27.8 miligramos adicionales del producto del título, para un total de 51.8 miligramos (15 por ciento) del compuesto del título como un polvo grisáceo. API-ES: *m/z* 408.0 $[M+NH_4]^+$, tiempo de retención de 2.89 minutos.

Ejemplo 81: N-(7-isopropil-2,4-dioxo-6-pirimidin-5-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-metan-sulfonamida.

Este compuesto se sintetizó mediante una manera análoga.



API-ES: *m/z* 393.1 $[M+NH_4]^+$, *m/z* 374.0 $[M-H]^-$, tiempo de retención de 2.51 minutos.

Ensayos Biológicos

Enlace del receptor de AMPA.

Éste se puede demostrar en pruebas convencionales, por ejemplo, la prueba de enlace de [^{3}H]CNQX (Honoré y colaboradores, *Biochem. Pharmacol.*, 1989, 38:3207-3212). Esta prueba se lleva a cabo como sigue:

Membranas cerebrales: Los animales se decapitan, se remueve el cerebro y se homogeneiza en 10 volúmenes de sacarosa helada al 10 por ciento con un homogeneizador de vidrio/Teflón en la posición 5 durante 30 segundos. Las membranas se centrifugan a 1,000 x g durante 10 minutos, y el sobrenadante se centrifuga a 20,000 x g durante 10 minutos. El gránulo resultante se vuelve a suspender en 10 volúmenes de agua fría con un homogeneizador de tejido (Brinkman Polytron) en la posición 5 durante 15 segundos, y la suspensión se centrifuga a 8,000 x g durante 10 minutos. El sobrenadante, incluyendo la capa esponjosa, se centrifuga a 40,000 x g durante 20 minutos, el gránulo se vuelve a suspender en 5 volúmenes de agua, y la suspensión se congela (de 20 a 30 minutos en hielo seco/MeOH) y se descongela (baño de agua a 37°C) dos veces. La suspensión se centrifuga a 40,000 x g durante 20 minutos, el gránulo se vuelve a suspender en HEPES 50 mM/KOH, pH de 7.5, y se

centrifuga a 40,000 x g durante 10 minutos. El gránulo final se vuelve a suspender en un homogeneizador de vidrio/Teflón en 5 volúmenes de regulador HEPES/KOH; se congelan alícuotas de 2 mililitros, y se almacenan en nitrógeno líquido.

Tratamiento previo de las membranas: Las membranas se descongelan a 35°C, y se lavan una vez con HEPES 50 mM/KOH mediante centrifugación a 39,000 x g durante 10 minutos. El gránulo final se vuelve a suspender con un homogeneizador de vidrio/Teflón en el mismo regulador.

Ensayo de enlace de radioligando: Se lleva a cabo utilizando placas de microtitulación de 96 pozos en un volumen de 0.3 mililitros de HEPES 50 mM/KOH, pH de 7.2, 100 microgramos de proteína de membrana, [^{3}H]-CNQX (NEN) 5 nM, y el compuesto que se vaya a probar. La incubación se lleva a cabo a 4°C durante 40 minutos, y la reacción se termina mediante centrifugación (Sigma 4K10) a 3,700 x g durante 30 minutos. El gránulo se lava una vez con regulador frío, y luego se disuelve en 0.02 mililitros del solubilizante de tejido Soluene durante 20 minutos. Se agregan 200 microlitros del fluido de cintilación Microscint 20 (Packard), y se cuenta la radioactividad en un contador de cintilación Packard Topcount a una eficiencia del 40 al 45 por ciento. El enlace no específico se define por CNQX 10 µM. Los ensayos se llevan a cabo por triplicado.

Por ejemplo, en este ensayo, el compuesto del Ejemplo 4 tiene una IC_{50} mejor que 1 µM.

Prueba Funcional para la Actividad del Receptor de AMPA.

Para la determinación del agonismo o antagonismo funcional en el receptor de AMPA, se pueden llevar a cabo experimentos sobre oocitos de *Xenopus* como se describió anteriormente con detalle (Urwyler y colaboradores, *Mol. Pharmacol.* 2001, 60, 963-971). Dicho de una manera breve, se llevan a cabo dos lecturas del sujetador de voltaje de electrodos a partir de los oocitos de *Xenopus laevis* que expresen los receptores de AMPA GluR3. Los plásmidos para GluR3 (flop) de rata (Hollmann y colaboradores, *Science* 1991, 252, 851-853) se linearizan y se transcriben al ARNc tapado utilizando un estuche de síntesis de ARN *in vitro* (Ambion, Texas) con Polimerasa T7. Las soluciones de suministro se mantienen en EtOH al 70 por ciento. Antes de usarse, se precipita el ARNc y se vuelve a suspender en agua tratada con DEPC. Se inyectan los oocitos con el ADN que codifica al receptor de AMPA GluR3-(flop) de rata. Para los registros, los oocitos se colocan en una cámara de perfusión con flujo por gravedad continuo de una solución de Ringer de rana. Para los registros a partir de los oocitos que expresen los receptores rGluR3-(flop), se utiliza solución de Ringer de rana conteniendo Mg^{2+} (NaCl 81 mM; KCl 2.5 mM; $CaCl_2$ 1 mM; $MgCl_2$ 1 mM; $NaHCO_3$ 2.5 mM; HEPES 5 mM, pH de 7.4). Los compuestos de prueba se lavan por gravedad.

Por ejemplo, en este ensayo, el compuesto del Ejemplo 4 es un antagonista en el receptor de AMPA rGluR3 con un valor

IC_{50} mejor que 3 μM.

Modelo de Ataques Audiogénicos.

Por ejemplo, los compuestos de la invención tienen pronunciadas propiedades anti-convulsivas que se determinan *in vivo*, por ejemplo en ratones, por referencia a su acción protectora pronunciada con respecto a las convulsiones desencadenadas por sonido, choque eléctrico, o metrazol.

Se provocaron ataques inducidos por sonido en ratones DBA/2 (Collins RL en: Experimental models of epilepsy, editores Pupura, Penry Tower, Woodbury Walter; Raven Press, Nueva York, 1972). Para la prueba, se colocan animales de 20 días de edad en una cámara de sonido atenuado. En seguida de un período de habituación de 60 segundos, los animales se estimulan utilizando un ruido de banda limitada (14 - 20 kHz, 118 dB SPL) que dura un máximo 60 segundos. Los ratones DBA/2 responden con una secuencia de correteo salvaje, ataques crónicos, ataques tónicos, y paro respiratorio al estímulo acústico. Para el análisis de los datos, se mide la ocurrencia así como la duración de las diferentes fases del comportamiento. Se calculan los valores ED50 para las diferentes fases del comportamiento. Los valores ED50 en seguida de las aplicaciones sistémicas del fármaco (intraperitoneal, subcutánea, oral) están en el intervalo de entre 0.5 miligramos/kilogramo y 100 miligramos/kilogramo.

En adición, los compuestos de la invención muestran

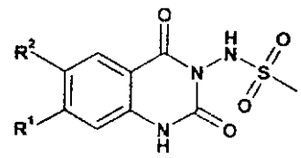
efectos pronunciados en el modelo de ratón de choque eléctrico bien establecido, o en el modelo de ratón para las convulsiones inducidas por metrazol, de acuerdo con Schmutz y colaboradores, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1990, 342, 61-66. Los valores ED50 están en el intervalo de entre 1 miligramo/kilogramo y 200 miligramos/kilogramo.

La actividad anti-esquizofrénica de los compuestos de la invención se puede demostrar, por ejemplo, en la prueba de hiper-locomoción inducida por anfetamina. El bloqueo de la hiper-locomoción inducida por anfetamina es bien conocido como un paradigma de rastreo para la actividad anti-esquizofrénica.

CAPITULO REIVINDICATORIO

Solicitud Divisional

1. Compuestos de la Fórmula (I):



(I)

en donde:

R^1 representa CHF_2, CH_2F, CH_3CHF-, CH_3CF_2-, o etilo, y

R^2 representa alquilo sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, acilo, hidroxilo, oxo (=O), alcoxilo, cicloalcoxilo, aciloxilo, alcoxi-carboniloxilo, amino, alquil-amino, dialquil-amino, formilo, acil-amino, alcoxi-carbonil-amino;

R^2 representa heterociclil-alquilo sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxilo, alquil-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, amino, alquil-amino, dialquil-amino, alcoxi-carbonil-amino; o

R^2 representa fenilo sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alcandiilo, alquendiilo, alcoxilo, hidroxi-alquilo, formilo, alquil-carbonilo, alcoxi-carbonilo, alquil-carboniloxilo, alcoxi-carboniloxilo, amino, alquil-amino, dialquil-amino, amino-alquilo, alquil-amino-alquilo, dialquil-amino-alquilo, alcoxi-carbonil-amino;

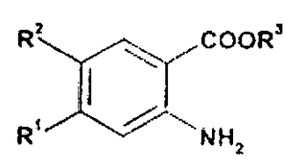
y sus sales;

en donde R^1 no es un grupo CF_3 o un grupo iso-propilo;

y en donde R^2 no es un grupo heterociclilo.

2. Un proceso para la fabricación de la Fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual comprende:

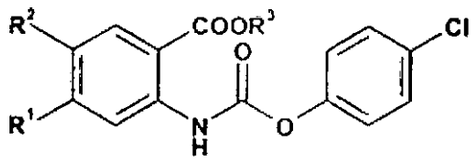
la conversión de un compuesto de la Fórmula (II):



(II)

en donde R^1 y R^2 son como se definen en la Reivindicación 1, y R^3 representa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en la presencia de cloroformato de 4-cloro-fenilo,

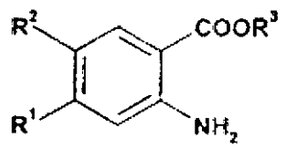
opcionalmente en la presencia de un diluyente, y opcionalmente en la presencia de un auxiliar de reacción, hasta un compuesto de la Fórmula (IV):



(IV)

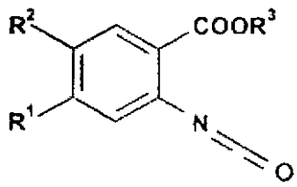
y la conversión del compuesto de la Fórmula (IV) hasta un compuesto de la Fórmula (I) mediante ciclocondensación con sulfonil-hidrazina $H_2N\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}CH_3$, en un solvente inerte, en la presencia de, o seguido por la adición de, una base; ó

la conversión de un compuesto de la Fórmula (II):



(II)

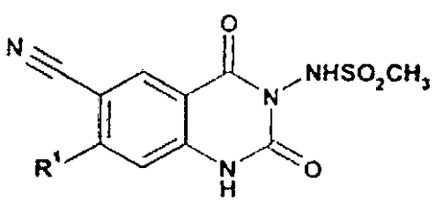
en donde R^1 y R^2 son como se definen en la Reivindicación 1, y R^3 representa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en la presencia de fosgeno o trifosgeno, opcionalmente en la presencia de un diluyente, y opcionalmente en la presencia de un auxiliar de reacción, hasta un compuesto de la Fórmula (III):



(III)

y la conversión de un compuesto de la Fórmula (III) hasta un compuesto de la Fórmula (I) mediante ciclocondensación con sulfonil-hidrazina $H_2N\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}CH_3$, opcionalmente en un solvente inerte, en la presencia de, o seguido por la adición de, una base; ó

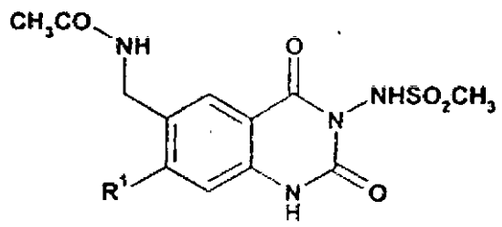
la conversión de un compuesto de la Fórmula (XI):



(XI)

en donde R^1 es como se define en la Reivindicación 1, mediante reducción, por

ejemplo con hidrógeno, opcionalmente en la presencia de un catalizador, y en la presencia de anhídrido acético, opcionalmente en la presencia de un diluyente adicional, hasta un compuesto de la Fórmula (I'):



(I')

en donde R^1 es como se define en la Reivindicación 1, y la conversión de un compuesto de la Fórmula (I') hasta otro compuesto de la Fórmula (I) mediante pasos de ciclación, sustitución, oxidación, y/o reducción.

3. Compuestos de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 3, para utilizarse como un producto farmacéutico.

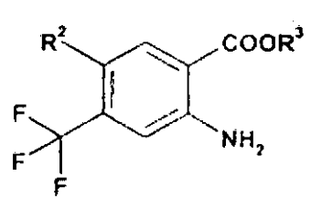
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3.

5. El uso de un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 3, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición mediada por el receptor de AMPA.

6. El uso de un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 3, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de epilepsia o esquizofrenia.

7. Un método para el tratamiento de una condición mediada por el receptor de AMPA, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar a este sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 3.

8. Un compuesto de la Fórmula (II'):



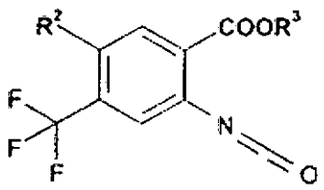
(II')

en donde:

R^2 tiene el significado dado anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I), y

R^3 representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

9. Un compuesto de la Fórmula (III'):



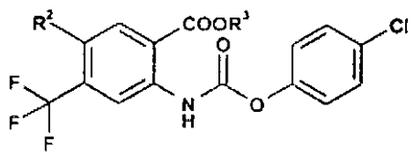
(III')

en donde:

R^2 tiene el significado dado anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I), y

R^3 representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

10. Un compuesto de la Fórmula (IV'):



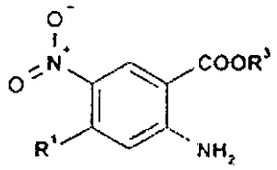
(IV')

en donde:

R^2 tiene el significado dado anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I), y

R^3 representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

11. Un compuesto de la Fórmula (VII):



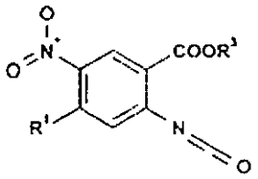
(VII)

en donde:

R^1 tiene el significado dado anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I), y

R^3 representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

12. Un compuesto de la Fórmula (IIX):



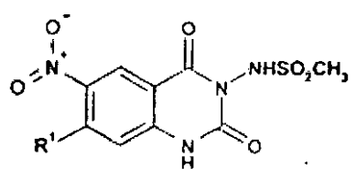
(IIX)

en donde:

R^1 tiene el significado dado anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I), y

R^3 representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

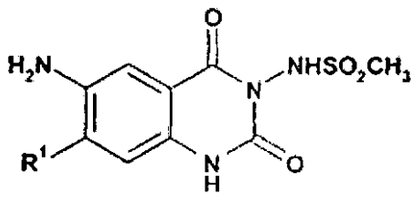
13. Un compuesto de la Fórmula (IX):



(IX)

en donde R^1 tiene el significado dado anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I).

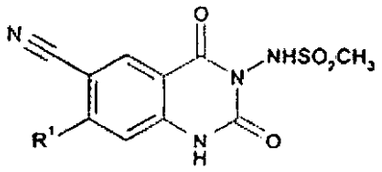
14. Un compuesto de la Fórmula (X):



(X)

en donde R^1 tiene el significado dado anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I).

15. Un compuesto de la Fórmula (XI):



(XI)

en donde R^1 tiene el significado dado anteriormente para los compuestos de la Fórmula (I).

16. Un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 ó 2, en donde R^1 representa isopropilo.

****

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL

DE PATENTE DE

INVENCIÓN

TITULO: 1H-QUINAZOLIN-2,4-DIONAS Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE AMPA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

EXPEDIENTE No. 07-105.207

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 29 de junio de 2011

P2007/000148A