

C07D 239/95	20060101AFI20060101BHM	A61K 31/517	20060101ALI20060101BHM	A61P 25/00
20060101ALI20060101BHM	A61P 25/02	20060101ALI20060101BHM	A61P 25/08	
20060101ALI20060101BHM	A61P 25/30	20060101ALI20060101BHM	A61P 29/02	
20060101ALI20060101BHM				



(12)

SOLICITUD de PATENTE

(43) Fecha de publicación: **11/09/2007**

(86) Número de solicitud PCT: **EP 06/00096**

(22) Fecha de presentación: **05/07/2007**

(87) Número de publicación PCT: **WO 2006/072588 (13/07/2006)**

(21) Número de solicitud: **2007008233**

(30) Prioridad(es): **07/01/2005 EP 05000179.1**

(71) Solicitante:
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.*
Av. Mare de Deu de Montserrat, 221 E-
08041 Barcelona ES

(72) Inventor(es):
Pedro NOHEDA-MARIN
Juan de la Cierva, 3 Madrid E-28006 ES
Nuria TABARES-CANTERORaul BENITO-
ARENAS Sergio MAROTO QUINTANALuis Miguel
LOZANO GORDILLO

(74) Representante:
ALEJANDRO G. GONZALEZ ROSSI*
Av. Tecamachalco No. 14-7PH Distrito
Federal 11010 MX

(54) Título: **COMPUESTOS DE 2-AMINO-QUINAZOLIN-4-CIANATO SUSTITUIDOS PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL CNS, DOLOR, APOPLEJIA, ADICCION Y EPILEPSIA, SU PREPARACION Y USO COMO INTERMEDIARIOS.**

(54) Title: **SUBSTITUTED 2-AMINO-QUINAZOLIN-4-CN COMPOUNDS FOR USE IN THE TREATMENT OF CNS DISORDERS, PAIN, STROKE, ADDICTION AND EPILEPSY, THEIR PREPARATION AND USE AS INTERMEDIATES.**

(57) Resumen

La presente invencion se relaciona a compuestos de quinazolina sustituidos, metodos para su preparacion, asi como su uso como intermediarios para la preparacion de biomoleculas activas.

(57) Abstract

The present invention relates to substituted quinazoline compounds, methods for their preparation, as well as their use as intermediates for the preparation of active biomolecules .

**COMPUESTOS DE 2-AMINO-QUINAZOLIN-4-CIANATO SUSTITUIDOS PARA
EL USO EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL CNS, DOLOR,
APOPLEJIA, ADICCION Y EPILEPSIA, SU PREPARACION Y USO COMO
INTERMEDIARIOS**

5

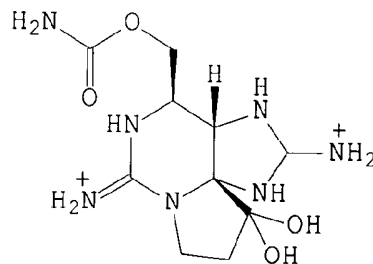
DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos de quinazolina sustituidas, métodos para su preparación así como su uso como intermediarios para la preparación de biomoléculas activas.

10

Las quinazolinas son compuestos de alto interés debido a la actividad de los compuestos los cuales se pueden preparar a partir de los mismos incluyen, por ejemplo saxitoxina.

15



Saxitoxina

20

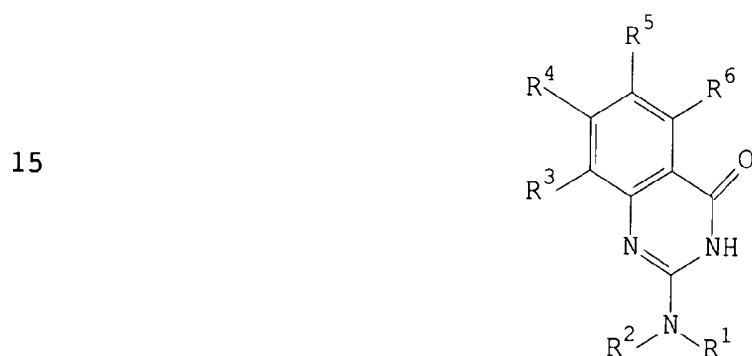
La saxitoxina es –de acuerdo con Merck Index en Versión CD 12:1 – un veneno de mejillón; veneno de almeja; veneno de mariscos; toxina gonyaulax. Esta neurotoxina poderosa es elaborada por los dinoflagelados *Gonyaulax catenella* o *G. tamarensis*, cuyo consumo provoca que el mejillón marino de California *Mytilus californianus*, la

25

almeja amarilla de Alaska *Saxidomus giganteus* y la concha se vuelve

venenosa; Sommer et al., Arch. Pathol. 24, 537, 560 (1937); Schantz et al.,
Can. J. Chem. 39, 2117 (1961); Ghazarossian et al., Biochem. Biophys. Res.
Commun. 59, 1219 (1974). Estos mariscos venenosos se han relacionado con
5 algas que cambian el color del agua las cuales son del género *Gonyaulax*.
Aislamiento y caracterización parcial: Schantz et al., J. Am. Chem. Soc. 79,
5230 (1957); Mold et al., ibid. 5235. La saxitoxina es una herramienta muy
popular en investigación neuroquímica y, como bloqueador de canal de
sodio, recientemente se le ha descrito en numerosos usos terapéuticos.

10 Por lo tanto, en uno de sus aspectos, la presente invención se
relaciona con un compuesto de quinazolina sustituido de la fórmula general
I,



Fórmula I

20 en donde

R¹ y R² independientemente entre sí representan hidrógeno;
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o
ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, o un grupo
protector apropiado;

25 o R¹ y R² junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un

anillo heterocíclico o un grupo protector apropiado;

R^3 representa halógeno, OH u O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; u O-P, en donde P es un grupo protector
5 apropiado;

por lo menos uno de R^4 y R^5 representa halógeno; OH, O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; u O-P, en donde P es un grupo protector apropiado; mientras que los otros representan
10 hidrógeno; OH; halógeno; O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; u O-P en donde P es un grupo protector apropiado;

R^6 representa hidrógeno o $C(O)-NR^7R^8$;

R^7 y R^8 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo protector apropiado;

o R^7 y R^8 junto con el nitrógeno al cual están unidos ambos forman un anillo heterocíclico o un grupo protector apropiado;

20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado o un N-óxido correspondiente de los mismos, o una sal correspondiente de los
25 mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

Estos compuestos son muy útiles como intermediarios para la síntesis de biomoléculas y además parecen tener un efecto muy sorprendente como bloqueadores del canal de sodio por sí mismos.

Como comentario general, la reivindicación para los
5 compuestos cubrirá también cualquier precursor de los compuestos reclamados inventados así como cualquier uso de los mismos que incluye especialmente a sus ésteres y éteres. Los ejemplos de métodos bien conocidos para elaborar un precursor de un compuesto de acción dada son conocidos por aquellos expertos en la técnica y se pueden encontrar, por
10 ejemplo, en Krogsgaard-Larsen et al., Textbook of Drugdesign and Discovery, Taylor & Francis (abril del 2002).

La expresión "un grupo protector apropiado" se define como un grupo químico que bloquea un sitio reactivo, por ejemplo grupos hidroxilo o grupos amino, evitando que tomen parte en una reacción química. Los
15 grupos protectores apropiados son conocidos por los químicos familiarizados con el tema y se pueden encontrar en la literatura. Especialmente, en esta solicitud, esto se relaciona con grupos protectores descritos en Green y Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, 1999, John Wiley & Sons. Inc., incluida en la presente en
20 sus totalidad como referencia. Los grupos protectores preferidos incluyen tertbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), ftaloilo (ftalimida), aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzo-STABASE, BSB), N-2,5-
25 bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP), ditiasuccinimida (Dts), terbutilo,

acetilo o benzoilo que incluyen todas las clases de sus análogos relacionados estructuralmente.

En el contexto de esta invención, los radicales alquilo y cicloalquilo se entiende que significan hidrocarburos saturados e insaturados (pero no aromáticos) ramificados, no ramificados e hidrocarburos cíclicos los cuales pueden estar no sustituidos, monosustituidos o polisustituidos. En estos radicales, el grupo alquilo de 1 a 2 átomos de carbono representa alquilo de 1 o de 2 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono representa alquilo de 1, 2, o de 3 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono representa alquilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono representa alquilo de 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono representa alquilo de 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, alquilo de 7 átomos de carbono representa alquilo de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono representa alquilo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono representa alquilo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono y alquilo de 1 a 18 átomos de carbono representa alquilo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 átomos de carbono. Además, cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono representa cicloalquilo de 3 o de 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono representa cicloalquilo de 3, 4 ó 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono representa cicloalquilo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono representa cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono representa

cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 5 átomos de carbono representa cicloalquilo de 4 ó 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono representa cicloalquilo de 4, 5 ó 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono representan
5 cicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono representa cicloalquilo de 5 ó 6 átomos de carbono y cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono representa cicloalquilo de 5, 6, ó 7 átomos de carbono. Los radicales alquilo y cicloalquilo preferiblemente son: metilo, etilo, vinil(etenilo), propil, alquil(2-propenilo), 1-propinilo,
10 metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y también adamantilo (si está sustituido también con CHF₂, CF₃
15 o CH₂OH) así como pirazolinona, oxopirazolinona, [1,4]-dioxano o dioxolano. Los grupos alifáticos/radicales alquilo lineales o ramificados, saturados o insaturados los cuales pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes preferiblemente se pueden seleccionar del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, izobutilo, secbutilo,
20 terbutilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, vinilo, etinilo, propenilo, propinilo, butenilo y butinilo.

Aquí, en relación con alquilo y cicloalquilo – a menos que se definan de manera expresa de otra manera – el término sustituido en el contexto de esta invención se entiende que significa la sustitución de por lo
25 menos un radical hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, radicales

“polisustituídos” se entiende que significa que la sustitución se lleva a cabo en átomos diferentes o iguales varias veces con sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C como en el caso de CF_3 o en lugares diferentes, como en el caso de $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-$
5 CHCl_2 . Los sustituyentes particularmente preferidos aquí son F, Cl y OH. Con respecto al cicloalquilo, el radical hidrógeno también se puede sustituir por O-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (en cada caso monosustituído, polisustituído o no sustituido) en particular metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, CF_3 , metoxi o etoxi.

10 El término $(\text{CH}_2)_{3-6}$ debe entenderse que significa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $(\text{CH}_2)_{1-4}$ debe entenderse que significa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $(\text{CH}_2)_{4-5}$ debe entenderse que significa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, etcétera.

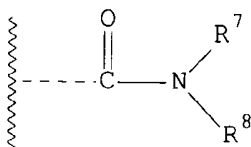
15 Un radical arilo se entiende que significa sistemas de anillo con por lo menos un anillo aromático pero sin heteroátomos incluso en sólo uno de estos anillos. Los ejemplos son fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular 9H-fluorenilo o radicales antracenilo, los cuales pueden estar no sustituidos o monosustituidos o
20 polisustituidos.

Se entiende a un radical heterocíclico que significa sistemas de anillo heterocíclicos los cuales contienen uno o más heteroátomos del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y que también pueden estar monosustituidos o polisustituidos. Los sistemas de anillo heterocíclico
25 pueden consistir de anillos condensados y pueden estar totalmente o sólo en

una parte de los anillos condensados saturados, o insaturados o incluso aromáticos. Un subgrupo de los radicales heterocíclicos/heterocíclicos son los radicales heteroarilo/heteroaromáticos los cuales contienen por lo menos un sistema de anillo aromático. Los ejemplos incluidos del grupo de radicales heterocíclico son pirrolidina, pirazolidina, triazolidina, piperidina, ditiolano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, dioxolano, dioxano, tetrahidropirano. Los ejemplos del grupo de radicales eteroarilo/eteroarilos son furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina.

un radical que se define como un grupo $C(O)-NR^7R^8$ significa

15



Aquí, en relación con un arilo y heterocíclico, se entiende que sustituido significa la sustitución del arilo o heteroarilo por R, OR, un halógeno, preferiblemente F o Cl, CF₃, CN, NO₂, NRR, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (saturado), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o alquilenos de 2 a 6 átomos de carbono.

Debe entenderse que el término "sal" significa cualquier forma del compuesto activo utilizado de acuerdo con la invención en el cual

adquiere una forma iónica o se carga y se acopla con un ión contrario (un catión o anión) o está en solución. Mediante esto también se debe entender que los complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos los cuales forman complejo vía interacciones iónicas.

5 El término "sal fisiológicamente aceptable" en el contexto de esta invención significa cualquier sal que sea tolerada fisiológicamente (la mayor parte del tiempo significa que no es tóxica, especialmente no causado por el ión contrario) si se utiliza apropiadamente para un tratamiento específicamente si se utiliza o se aplica a humanos y/o
10 mamíferos.

Estas sales fisiológicamente aceptables se pueden formar con cationes o bases y en el contexto de esta invención se entiende que significan sales de por lo menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención - habitualmente un ácido (desprotonado) -, como
15 un anión con por lo menos un catión preferiblemente inorgánico, el cual fisiológicamente es tolerado - especialmente si se utiliza en humanos o mamíferos. Las sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos se prefieren particularmente, y también aquellos con NH_4 , pero en particular sales monosódicas o disódicas, monopotásicas o dipotásicas, de magnesio o
20 de calcio.

Estas sales fisiológicamente aceptables también se pueden producir por aniones o ácidos en el contexto de esta invención que se entiende que significan sales de por lo menos de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención - habitualmente protonados, por ejemplo en el
25 nitrógeno - como el catión con por lo menos un anión el cual es tolerado

fisiológicamente – especialmente si se utiliza en humanos o mamíferos. Mediante esto debe entenderse, en particular, en el contexto de esta invención, que la sal formada por un ácido tolerado fisiológicamente, es decir, sales del compuesto activo particular con ácidos inorgánico u
5 orgánicos los cuales son tolerados fisiológicamente – especialmente si se utilizan en humanos o mamíferos. Los ejemplos de sales toleradas fisiológicamente de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico,
10 ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

El término “solvato” de acuerdo con esta invención debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en el cual este compuesto se ha unido al mismo vía un enlace no covalente a otra molécula (muy probablemente un solvente polar)
15 que incluye especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato. Los solvatos, preferiblemente hidratos de los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden obtener por procedimientos estándar conocidos por aquellos expertos en la técnica.

A menos que se establezca de otra manera, los compuestos de
20 la invención también significa que incluyen compuestos los cuales difieren únicamente en la presencia de 1 o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C o nitrógeno enriquecido
25 con ^{15}N están dentro del alcance de esta invención.

Los N-óxidos de los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden obtener por procedimientos estándar conocidos por aquellos expertos en la técnica.

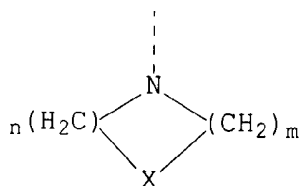
La purificación aislamiento de los compuestos de acuerdo con la invención de un estereoisómero o sal o solvato o cualquier intermediario del mismo correspondiente si se requiere, se pueden llevar a cabo por métodos convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo métodos cromatográficos o recristalización.

En una modalidad preferida de la invención para el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula I.

R^1 y R^2 independientemente entre sí representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de tertbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc);.

o R^1 o R^2 junto con el nitrógeno se unen ambos para formar un anillo heterocíclico de la fórmula:

20



en donde n es 1, 2, 3 ó 4, m es 1, 2, 3 ó 4 y $(n+m)$ es ≤ 6 y X se selecciona de S, O, NR^9 o CHR^9 en donde R^9 se selecciona de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o

25

ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;

o un grupo protector apropiado que se selecciona de ftaloilo (ftalimida), aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzo-STABASE, BSB), N-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP);

R³ representa halógeno, OH u O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH₂, NH u OH; u O-P, en donde P es un grupo protector apropiado que se selecciona de terbutilo, acetilo o benzoilo;

Por lo menos uno de R⁴ y R⁵ representa halógeno; OH; O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH; u O-P, en donde P es un grupo protector apropiado que se selecciona de terbutilo, acetilo o benzoilo; mientras que el otro representa hidrógeno; OH; halógeno; O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH; u O-P, en donde P es un grupo protector apropiado que se selecciona de terbutilo, acetilo o benzoilo.

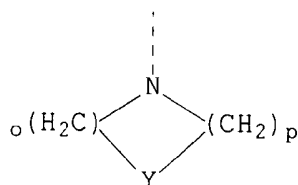
R⁶ representa hidrógeno o C(O)-NR⁷R⁸;

R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de

terbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc);

o R^7 y R^8 junto con el nitrógeno se unen ambos para formar un anillo heterocíclico de la siguiente fórmula:

5



en donde o es 1, 2, 3 ó 4, p es 1, 2, 3 ó 4 y $(o+p)$ es ≤ 6 e Y se
10 selecciona de S, O, NR^{10} o CHR^{10} en donde R^{10} se selecciona de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH;

o un grupo protector apropiado que se selecciona de ftaloilo
15 (ftalimida), aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzo-STABASE, BSB), N-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP);

En otra modalidad preferida de la invención para el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula I

20 R^1 y R^2 independientemente entre sí representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R^3 representa halógeno, OH u O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado,
25 sustituido o no sustituido;

por lo menos uno de R^4 y R^5 representa halógeno; OH, O-
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o
ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

mientras que el otro representa hidrógeno; OH; halógeno; O-
5 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o
ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R^6 representa hidrógeno o $C(O)-NR^7R^8$;

R^7 y R^8 independientemente entre sí, representan hidrógeno;
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o
10 ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

En otra modalidad preferida de la invención para el compuesto
de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula I:

R^1 y R^2 independientemente entre sí representan hidrógeno;
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o
15 ramificado, saturado y no sustituido; o

R^3 representa halógeno, OH u O-alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido;
o

por lo menos uno de R^4 y R^5 representa halógeno; OH, O-
20 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o
ramificado, saturado y no sustituido;

mientras que el otro representa hidrógeno; halógeno; O-alquilo
de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado,
saturado y no sustituido; o

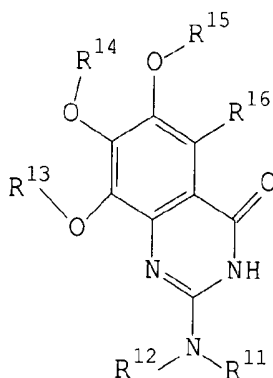
25 R^6 representa hidrógeno o $C(O)-NR^7R^8$;

R^7 y R^8 independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido.

En otra modalidad preferida de la invención para el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula I, halógeno significa Cl o F.

En otra modalidad preferida de la invención para el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula I, ninguno de R^3 , R^4 o R^5 representa OH.

En una modalidad muy preferida de la invención, el compuesto de acuerdo con la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula II



Fórmula II

en donde:

R^{11} y R^{12} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo protector apropiado;

o R^{11} y R^{12} junto con el nitrógeno pueden unirse ambos para

formar un anillo heterocíclico o un grupo protector apropiado;

R^{13} , R^{14} y R^{15} independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido o un grupo protector apropiado;

5

R^{16} representa hidrógeno o $C(O)-NR^{17}R^{18}$;

R^{17} y R^{18} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo protector apropiado;

10

o R^{17} y R^{18} junto con el nitrógeno al cual están unidos ambos forman un anillo heterocíclico o un grupo protector apropiado;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros, diastereoisómeros en cualquier proporción de mezclado o un N-óxido correspondiente de los mismos, o una sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos.

En una modalidad preferida de la invención para el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula II:

20

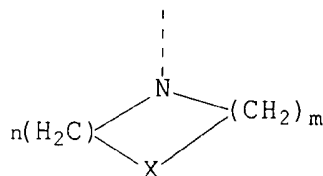
R^{11} y R^{12} independientemente entre sí representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de terbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA)

25

o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc);

o R^{11} y R^{12} junto con el nitrógeno al cual se unen ambos para formar un anillo heterocíclico de la siguiente fórmula:

5



en donde n es 1, 2 3 ó 4, m es 1, 2,

3 ó 4 y $(n+m)$ es ≤ 6 y X se selecciona de S, O, NR^{19} o CHR^{19} en donde R^{19}
10 se selecciona de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH_2 SH u OH;

o un grupo protector apropiado que se selecciona de ftaloilo (ftalimida), aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano
15 (STABASE), 1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzo-STABASE, BSB), N-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP);

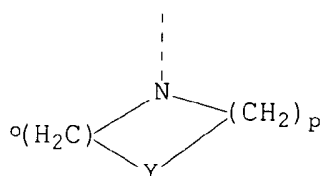
R^{13} , R^{14} y R^{15} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br,
20 I, NH_2 , SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de terbutilo, acetilo o benzoilo;

R^{16} representa hidrógeno o $\text{C(O)-NR}^{17}\text{R}^{18}$;

R^{17} y R^{18} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o
25 ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br,

I, NH₂, SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de terbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc);

o R¹⁷ y R¹⁸ junto con el nitrógeno al cual se unen ambos para
5 formar un anillo heterocíclico de la siguiente fórmula:



10 en donde o es 1, 2 3 ó 4, p es 1, 2, 3 ó 4 y (o+p) es ≤ 6 e Y se selecciona de S, O, NR²⁰ o CHR²⁰ en donde R²⁰ se selecciona de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH₂ SH u OH;

15 o un grupo protector apropiado que se selecciona de ftaloilo (ftalimida), aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzo-STABASE, BSB), N-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP);

En otra modalidad preferida de la invención para el compuesto
20 de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula II:

R¹¹ y R¹², independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ independientemente entre sí, representan
25 hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal

o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R^{16} representa hidrógeno o $C(O)-NR^{17}R^{18}$;

R^{17} Y R^{18} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o
5 ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

En otra modalidad preferida de la invención para el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula II:

R^{11} y R^{12} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o
10 ramificado, saturado y no sustituido; o

R^{13} , R^{14} y R^{15} independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido; o

R^{16} representa hidrógeno o $C(O)-NR^{17}R^{18}$;

15 en donde R^{17} Y R^{18} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido.

En otra modalidad preferida de la invención para el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula II:

20 R^{13} , R^{14} y R^{15} independientemente entre sí representan hidrógeno o metilo, preferiblemente

R^{13} , R^{14} y R^{15} representan todos hidrógeno, o

R^{13} , R^{14} y R^{15} representan todos metilo.

En otra modalidad preferida de la invención, el compuesto de
25 acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula II se selecciona de:

- 2-amino-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 6,7,8-trimetoxi-2-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona
- 2-(4-metilpiperazin)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona
- 6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilcarbomato
- 5 de terbutilo
- 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 2-(dimetilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 2-(dietilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 10 • 2-amino-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 2-(dimetilamino)-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 15 • 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 2-(dietilamino)-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 20 • 2-amino-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 6,7,8-trihidroxi-2-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona
- 6,7,8-trihidroxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona
- 6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilcarbomato

de terbutilo

- 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 2-(dimetilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 5 • 2-(dietilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 2-amino-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 10 • 2-(dimetilamino)-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida, o
- 2-(dietilamino)-6,7,8-trihidro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 15

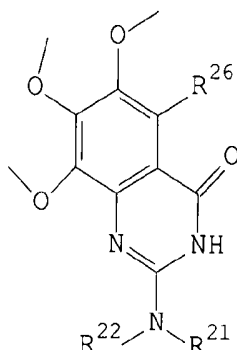
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado o
20 un N-óxido correspondiente del mismo o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

En otra modalidad preferida de la invención, el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula II:

R¹⁶ representa hidrógeno.

En una modalidad muy preferida de la invención, el compuesto de acuerdo con la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula III

5



Fórmula III

10

en donde:

R²¹ y R²², independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo protector apropiado;

15

o R²¹ y R²² junto con el nitrógeno al cual ambos están unidos forman un anillo heterocíclico o un grupo protector apropiado;

R²⁶ representa hidrógeno o C(O)-NR²⁷R²⁸;

R²⁷ Y R²⁸, independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo protector apropiado;

20

o R²⁷ y R²⁸ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico o un grupo protector apropiado;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma

25

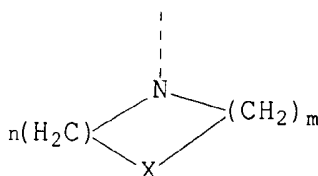
de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros, diastereoisómeros en cualquier proporción de mezclado o un N-óxido correspondiente del mismo, o una sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

5 En una modalidad preferida de la invención para el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula III:

R^{21} y R^{22} independientemente entre sí representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de 10 terbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc);

o R^{21} y R^{22} junto con el nitrógeno al cual se unen ambos para formar un anillo heterocíclico de la siguiente fórmula:

15



en donde n es 1, 2 3 ó 4, m es 1, 2, 3 ó 4 y (n+m) es ≤ 6 y X se 20 selecciona de S, O, NR^{29} o CHR^{29} en donde R^{29} se selecciona de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH_2 SH u OH;

o un grupo protector apropiado que se selecciona de ftaloilo 25 (ftalimida), aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano

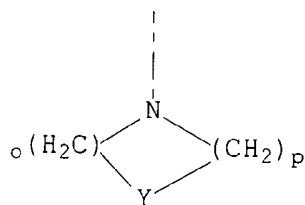
(STABASE), 1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzo-STABASE, BSB), N-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP);

R^{26} representa hidrógeno o $C(O)-NR^{27}R^{28}$;

R^{27} y R^{28} , independientemente entre sí, representan hidrógeno;

5 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de tertbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc);

10 o R^{27} y R^{28} junto con el nitrógeno al cual ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de la siguiente fórmula:



15

en donde o es 1, 2, 3 ó 4, p es 1, 2, 3 ó 4 y $(o+p)$ es ≤ 6 e Y se selecciona de S, O, NR^{30} o CHR^{30} en donde R^{30} se selecciona de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br,

20 I, NH_2 , SH u OH;

o un grupo protector apropiado que se selecciona de ftaloilo (ftalimida), aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzo-STABASE, BSB), N-2,5-bis(triisopropilox)pirrol (BIPSOP).

25

En otra modalidad preferida de la invención para el compuesto

de acuerdo con la fórmula III

R^{21} y R^{22} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

5 R^{26} representa hidrógeno o $C(O)-NR^{27}R^{28}$;

R^{27} y R^{28} , independientemente entre sí, representa hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

En otra modalidad preferida de la invención para el compuesto
10 de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula III

R^{21} y R^{22} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido;

o

15 R^{26} representa hidrógeno o $C(O)-NR^{27}R^{28}$;

R^{27} y R^{28} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido.

En otra modalidad preferida de la invención, el compuesto de
20 acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula III se selecciona de

- 2-amino-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 6,7,8-trimetoxi-2-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona,
- 2-(4-metilpiperazin)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilcarbamato de terbutilo,

25

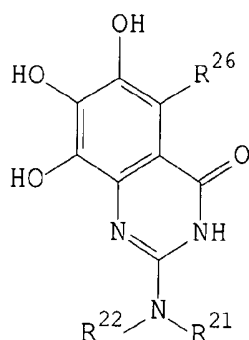
- 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 2-(dimetilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 2-(dietilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 5 • 2-amino-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-4-carboxamida,
- 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 2-(dimetilamino)-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 10 • 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida o
- 2-(dietilamino)-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado o un N-óxido correspondiente del mismo o una sal correspondiente del mismo
- 20 o un solvato correspondiente del mismo.

En otra modalidad preferida de la invención para el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula III: R²⁶ representa hidrógeno.

En una modalidad preferida de la invención, el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula III se selecciona de

- 2-amino-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 6,7,8-trimetoxi-2-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-(4-metilpiperazin)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilcarbamato de terbutilo,
 - 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-(dimetilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona o
 - 2-(dietilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado o un N-óxido correspondiente del mismo, o una sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

En una modalidad más preferida de la invención, el compuesto de acuerdo con la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula IIIa



Fórmula IIIa

en donde

R^{21} y R^{22} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo protector apropiado;

5 R^{26} representa hidrógeno o $C(O)-NR^{27}R^{28}$;

R^{27} y R^{28} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo protector apropiado;

10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los diastereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado o un N-óxido correspondiente de los mismos, o una sal
15 correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

En una modalidad preferida de la invención para el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula IIIa:

R^{21} y R^{22} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o
20 ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de tertbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA) o 9-fluorofenilmetoxicarbonilo (Fmoc);

R^{26} representa hidrógeno o $C(O)-NR^{27}R^{28}$;

25 R^{27} y R^{28} , independientemente entre sí, representan hidrógeno;

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de terbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc).

En otra modalidad preferida de la invención para el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula IIIa

R²¹ y R²², independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R²⁶ representa hidrógeno o C(O)-NR²⁷R²⁸;

R²⁷ y R²⁸ independientemente entre sí representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

En otra modalidad preferida de la invención para el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula IIIa

R²¹ y R²², independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido;

o

R²⁶ representa hidrógeno o C(O)-NR²⁷R²⁸;

R²⁷ y R²⁸, independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido.

En una modalidad preferida adicional de la invención, el

compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula IIIa se selecciona de:

- 2-amino-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 6,7,8-trihidroxi-2-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona,
- 5 • 6,7,8-trihidroxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)-quinazolin-4(3H)-ona,
- 6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilcarbamato de terbutilo,
- 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 10 • 2-(dimetilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 2-(dietilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 2-amino-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 15 • 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-5-carboxamida,
- 2-(dimetilamino)-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 20 • 2-(dietilamino)-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma
25 de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente

enantiómeros o diastereoisómeros en cualquier relación de mezclado o un N-óxido correspondiente de los mismos o una sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

En otra modalidad preferida de la invención, para el compuesto
5 de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula IIIa:

R^{26} representa hidrógeno.

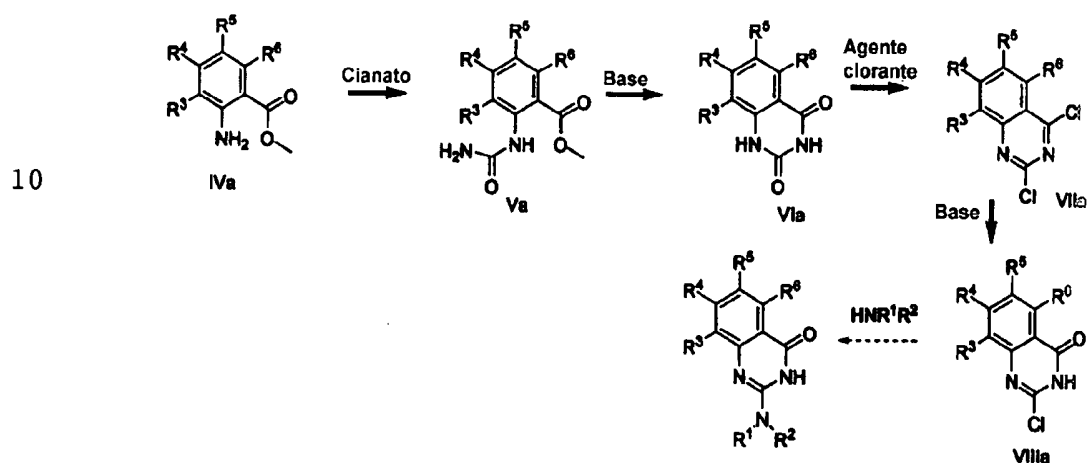
En una modalidad preferida adicionalmente de la invención, el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula IIIa se selecciona de:

- 10
- 2-amino-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 6,7,8-trihidroxi-2-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona,
 - 6,7,8-trihidroxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)-quinazolin-4(3H)-ona,
 - 6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilcarbamato
- 15
- de terbutilo,
 - 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-(dimetilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona o
 - 2-(dietilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona;

20 opcionalmente en forma de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezclado o un N-óxido correspondiente del mismo o una sal correspondiente del mismo o
25 un solvato correspondiente del mismo.

Otro aspecto preferido de la invención son los procedimientos químicos, especialmente procedimientos para la producción de compuestos de acuerdo con la invención o intermediarios de los mismos.

Una parte de estos procedimientos se puede ver en el procedimiento general de acuerdo con el Esquema I que genera los compuestos de acuerdo con la fórmula I:



En este Esquema I general, las reacciones se llevan a cabo en un solvente o medio de reacción adecuado y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen el significado mencionado en lo anterior.

Se prefiere que el cianato (sal del ácido cianico) en el Esquema I se selecciona de KOCN o NaOCN, de manera más preferible KOCN.

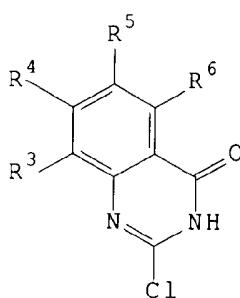
Se prefiere adicionalmente la base en el Esquema I sea una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido, especialmente NaOH o KOH y de manera más preferible NaOH.

Se prefiere adicionalmente que el agente clorante en el Esquema I sea un compuesto inorgánico, de manera más preferible $POCl_3$.

En la mayor parte de los casos, R⁶ en IVa en el Esquema I es hidrógeno en donde -si es aplicable- la amida C(O)NR⁷R⁸ se introduce en alguna etapa posterior de acuerdo con las reacciones bien conocidas en la técnica.

5 En una modalidad preferida de la invención, un compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula I se prepara al hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIIIa

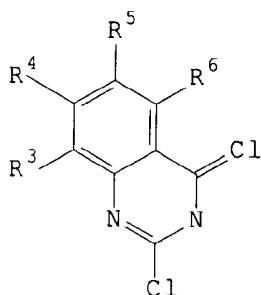
10



VIIIa

15 con una amina secundaria HNR¹R² en un solvente o medio de reacción adecuado, y R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen el significado mencionado antes.

20 En una modalidad preferida de este procedimiento para obtener los compuestos de acuerdo con la fórmula I para preparar el compuesto mencionado antes de acuerdo con la fórmula VIIIa, se hace reaccionar un compuesto de fórmula VIIa



25

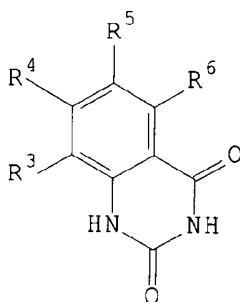
VIIa

con una base en un solvente o medio de reacción adecuado y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados mencionados antes.

Aquí, se prefiere que la base sea una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido, especialmente NaOH o KOH, de manera más preferible NaOH.

En una modalidad preferida de este procedimiento para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula I para preparar el compuesto mencionado antes de acuerdo con la fórmula VIIa, se hace reaccionar un compuesto de fórmula VIa

10



15

VIa

con un agente clorante en un solvente o medio de reacción adecuado y R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados mencionados antes.

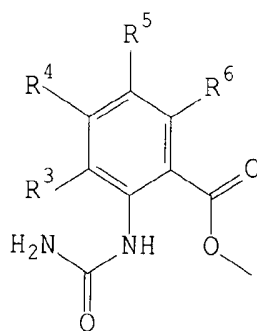
Aquí, se prefiere que el agente clorante sea un compuesto inorgánico, de manera más preferible $POCl_3$.

20

En una modalidad preferida de este procedimiento para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula I para preparar el compuesto mencionado antes de acuerdo con la fórmula VIa, se hace reaccionar un compuesto de fórmula Va

25

5



Va

con una base en un solvente o medio de reacción adecuado y R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen el significado mencionado antes.

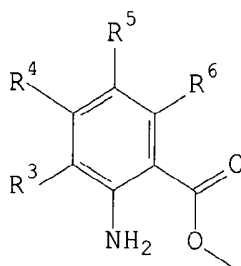
10

Aquí, se prefiere que la base sea una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido, especialmente NaOH o KOH, de manera más preferible NaOH.

En una modalidad preferida de este procedimiento para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula I para preparar el compuesto mencionado antes de acuerdo con la fórmula Va, se hace reaccionar un

15 compuesto de fórmula IVa

20



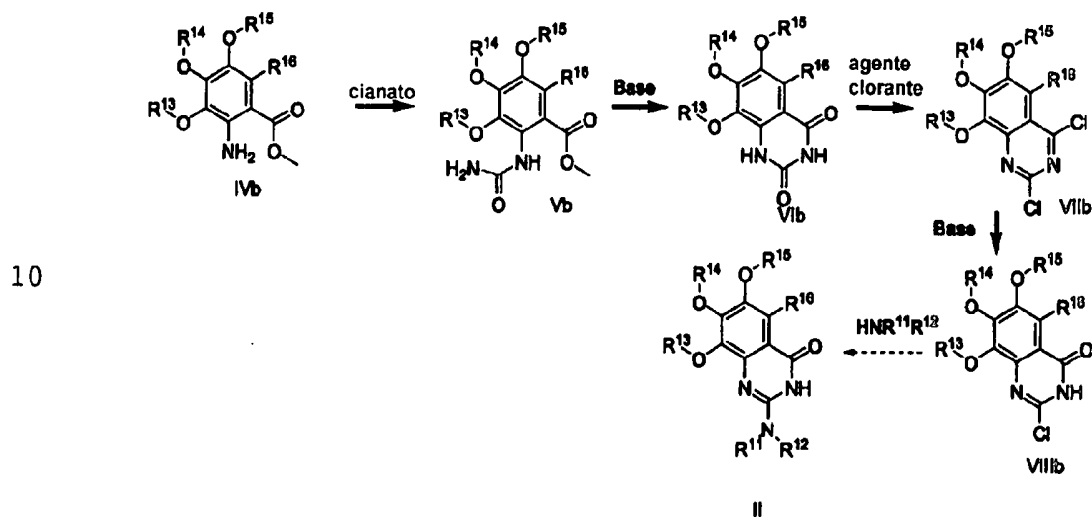
IVa

con un cianato de una sal de ácido ciánico en un solvente o medio de reacción adecuado y R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados

25 mencionados antes.

Aquí se prefiere que el cianato (sal del ácido ciánico) se selecciona de KOCN o NaOCN, de manera más preferible KOCN.

Una parte seleccionada de este procedimiento se puede observar en el procedimiento general de acuerdo con el esquema II lo que
5 lleva a compuestos de acuerdo con la fórmula II:



En este esquema II general, las reacciones se llevan a cabo en un solvente o medio de reacción adecuado y R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} tienen el significado mencionado antes.

Se prefiere que el cianato (sal del ácido ciánico) en el esquema II se seleccione de KOCN o NaOCN, de manera más preferible KOCN.

Se prefiere adicionalmente que la base en el esquema II es una base inorgánica, preferiblemente hidróxido, especialmente NaOH o KOH, de manera más preferible NaOH.

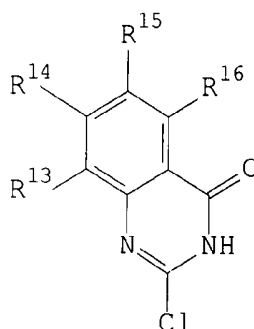
Se prefiere adicionalmente que el agente clorante en el esquema II sea un compuesto inorgánico, de manera más preferible $POCl_3$.

En la mayor parte de los casos, R^{16} en IVb en el esquema II es

hidrógeno -si es aplicable- con la amida $C(O)NR^{17}R^{18}$ que se introduce en alguna etapa posterior de acuerdo con las reacciones bien conocidas en la técnica.

En una modalidad preferida de la invención se prepara un compuesto de acuerdo con la invención, de acuerdo con la fórmula II al hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIIIb

10

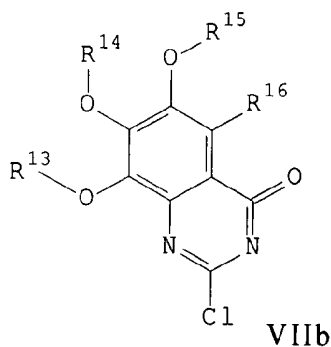


VIIIb

con una amina secundaria $HNR^{11}R^{12}$ en un solvente o medio de reacción adecuado y R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} tienen el significado mencionado en lo anterior.

En una modalidad preferida de este procedimiento para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula II para preparar el compuesto mencionado antes de acuerdo con la fórmula VIIIb, se hace reaccionar un compuesto de fórmula VIIb

25

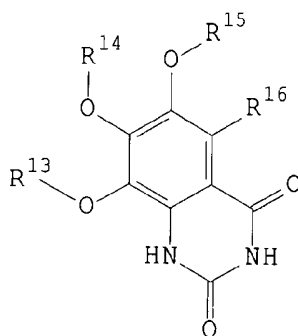


VIIb

con una base en un solvente o medio de reacción adecuado y R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} tienen el significado mencionado antes.

Aquí se prefiere que la base sea una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido, especialmente NaOH o KOH, de manera más preferible NaOH.

En una modalidad preferida de este procedimiento para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula II para preparar el compuesto mencionado antes de acuerdo con la fórmula VIIb, se hace reaccionar un compuesto de fórmula VIb



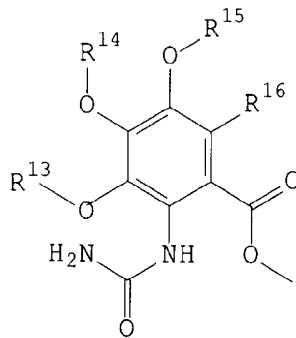
VIb

con un agente clorante en un solvente o medio de extracción adecuado y R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} tienen el significado mencionado antes.

Aquí se prefiere que el agente clorante sea un compuesto inorgánico, de manera más preferible POCl₃.

En una modalidad preferida de este procedimiento para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula II para preparar el compuesto mencionado antes de acuerdo con la fórmula VIb, se hace reaccionar un compuesto de fórmula Vb

5



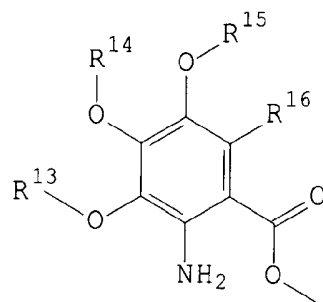
Vb

con una base en un solvente o medio de reacción adecuado y
10 R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ tienen el significado mencionado antes.

Aquí, se prefiere que la base sea una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido, especialmente NaOH o KOH, de manera más preferible NaOH.

En una modalidad preferida de este procedimiento para obtener
15 un compuesto de acuerdo con la fórmula II para preparar el compuesto mencionado antes de acuerdo con la fórmula Vb, se hace reaccionar un compuesto de fórmula IVb

20



IVb

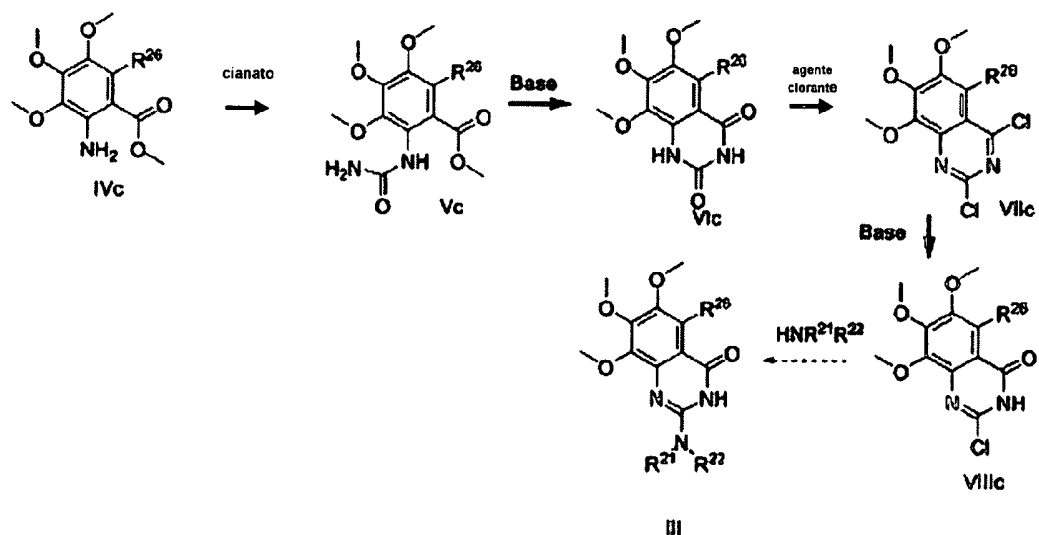
25

con un cianato/sal de ácido ciánico en un solvente o medio de

reacción adecuado y R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} tienen el significado mencionado antes.

Aquí, se prefiere que el cianato (sal del ácido cianico) se selecciona de KOCN o NaOCN, de manera más preferible KOCN.

5 Una parte seleccionada adicional de este procedimiento se puede ver en el procedimiento general de acuerdo con el esquema III lo que genera compuestos de acuerdo con la fórmula III:



10 En este esquema III general, las reacciones se llevan a cabo en un solvente o medio de reacción adecuado y R^{21} , R^{22} , y R^{26} tienen el significado mencionado antes.

Se prefiere que el cianato (sal del ácido cianico) en el esquema III se seleccione de KOCN o NaOCN, de manera más preferible KOCN.

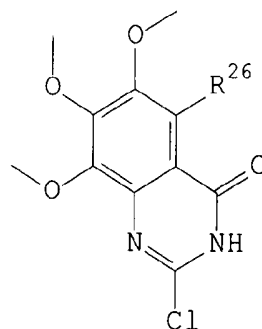
15 Se prefiere adicionalmente que la base en el esquema III sea una base inorgánica, preferiblemente hidróxido, especialmente NaOH o KOH, de manera más preferible NaOH.

Se prefiere adicionalmente que el agente clorante en el esquema III sea un compuesto inorgánico, de manera más preferible POCl_3 .

En la mayor parte de los casos, R^{26} en IVc en el esquema III es hidrógeno -si es aplicable- con la amida $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ que se introduce en alguna etapa posterior de acuerdo con las reacciones bien conocidas en la técnica.

En una modalidad preferida de la invención se prepara un compuesto de acuerdo con la invención, de acuerdo con la fórmula III al hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIIIc

10



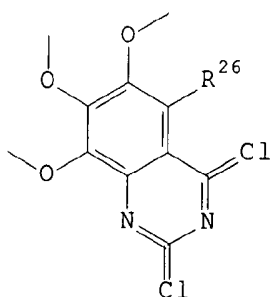
15

VIIIc

con una amina secundaria $\text{HNR}^{21}\text{R}^{22}$ en un solvente o medio de reacción adecuado y R^{26} tiene el significado mencionado antes.

En una modalidad preferida de este procedimiento para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula III para preparar un compuesto mencionado antes de acuerdo con la fórmula VIIIc se hace reaccionar un compuesto de fórmula VIIc

25



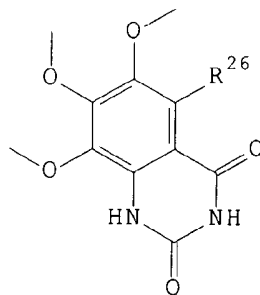
VIIc

con una base en un solvente o medio de reacción adecuado y R^{26} tiene el significado mencionado antes.

Aquí se prefiere que la base sea una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido, especialmente NaOH o KOH, de manera más preferible NaOH.

En una modalidad preferida de este procedimiento para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula III para preparar el compuesto mencionado antes de acuerdo con la fórmula VIIc, se hace reaccionar un compuesto de fórmula VIc

10



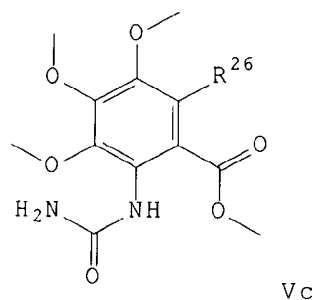
VIc

15 con un agente clorante en un solvente o medio de reacción adecuado y R^{26} tiene el significado mencionado antes.

Aquí, se prefiere que el agente clorante sea un compuesto inorgánico, de manera más preferible $POCl_3$.

En una modalidad preferida de este procedimiento para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula III para preparar el compuesto mencionado antes de acuerdo con la fórmula VIc, se hace reaccionar un compuesto de fórmula Vc

25



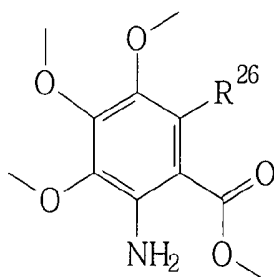
Vc

con una base en un solvente o medio de reacción adecuado y R^{26} tiene el significado mencionado antes.

Aquí se prefiere que la base sea una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido, especialmente NaOH o KOH, de manera más preferible NaOH.

En una modalidad preferida de este procedimiento para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula III para preparar el compuesto mencionado antes de acuerdo con la fórmula Vc se hace reaccionar un compuesto de fórmula IVc

10



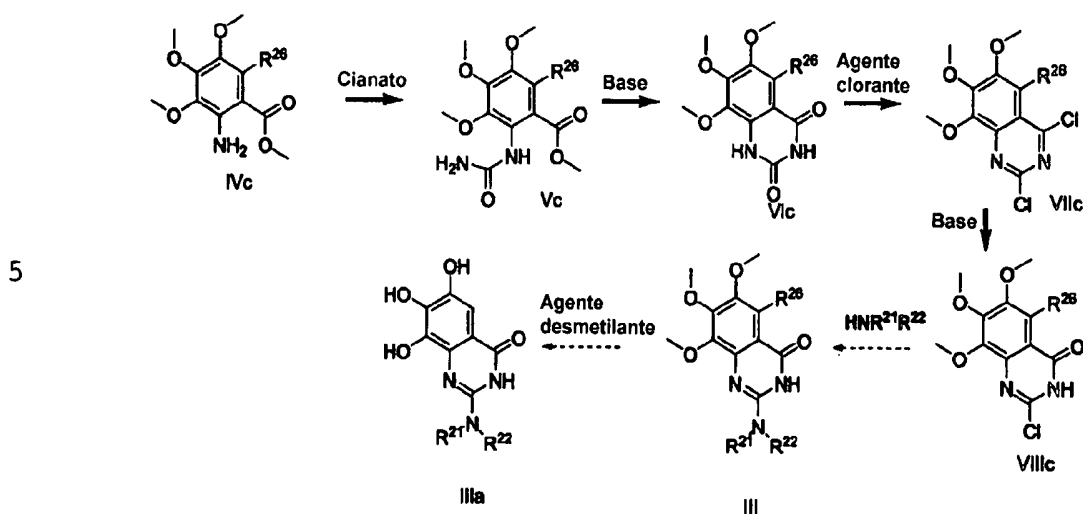
IVc

con un cianato/sal de ácido ciánico en un solvente o medio de reacción adecuado y R^{26} tiene el significado mencionado antes.

Aquí, se prefiere que el cianato (sal del ácido ciánico) se selecciona de KOCN o NaOCN, de manera más preferible KOCN.

Una parte seleccionada adicional de este procedimiento se puede observar en el procedimiento general de acuerdo con el Esquema IIIa, lo que lleva a los compuestos de acuerdo con la fórmula IIIa, en base en el Esquema III:

20



10 En este Esquema general III las reacciones se llevan a cabo en un solvente o medio de reacción adecuado y R^{21} , R^{22} y R^{26} tienen el significado mencionado antes.

Se prefiere que el cianato (sal del ácido ciánico) en el Esquema IIIa se seleccione de KOCN o NaOCN, de manera más preferible KOCN.

15 Se prefiere adicionalmente que la base en el Esquema de reacción IIIa sea una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido, especialmente NaOH o KOH, de manera más preferible NaOH.

Se prefiere adicionalmente que el agente clorante en el Esquema IIIa sea un compuesto inorgánico, de manera más preferible

20 $POCl_3$.

Se prefiere además que el agente desmetilante en el Esquema IIIa sea BCl_3 .

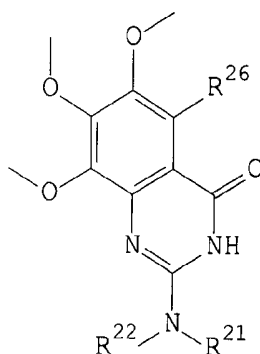
En la mayor parte de los casos, R^{26} en IVc en el Esquema IIIa es hidrógeno -si es aplicable- con la amida $C(O)NR^{27}R^{28}$ que se introduce

25 en alguna etapa posterior de acuerdo con las reacciones bien conocidas en

la técnica.

En una modalidad preferida de la invención se prepara un compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula IIIa al hacer reaccionar un compuesto de fórmula III

5



10

con un agente desmetilante en un solvente o medio de reacción adecuado y R²⁶ tiene el significado mencionado antes.

Aquí, se prefiere que el agente desmetilante sea BCl₃.

Otro aspecto preferido de la invención es el uso de por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención como un intermediario en la síntesis de biomoléculas activas.

Además, parece que los compuestos de acuerdo con la invención sorprendentemente son aglutinantes o bloqueadores de canal de sodio y por lo tanto puede contener actividad farmacéutica (véase, por ejemplo Anger et al., JMedChem. Vol. 44, No. 2, (2001) 115-137).

20

Por lo tanto, dado que los compuestos de acuerdo con la invención son toxicológicamente aceptables, por lo tanto son adecuados como sustancias activas farmacéuticas para la preparación de medicamentos.

25

Así, otro aspecto de la presente invención se relaciona con un

medicamento que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En esta solicitud, el término medicamento debe considerarse
5 como igual al término composición farmacéutica.

El medicamento de acuerdo con la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación en los humanos o animales, preferiblemente humanos incluyendo lactantes, niños y adultos y se puede elaborar por procedimientos convencionales o estándar conocidos
10 por aquellos expertos en la técnica. La composición del medicamento puede variar dependiendo de la vía de administración.

En medicamentos de la presente invención se puede administrar, por ejemplo, parenteralmente combinado con portadores líquidos inyectables convencionales tales como agua o alcoholes adecuados.
15 Los excipientes farmacéuticos convencionales para inyección, tales como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y amortiguadores se pueden incluir en dichas composiciones inyectables. Estos medicamentos se pueden inyectar, por ejemplo, por vía intramuscular, intraperitoneal o intravenosa.

Se pueden preparar composiciones orales sólidas (las cuales se
20 prefieren respecto a las líquidas) por métodos convencionales de combinación, llenado o tableteado. Se pueden utilizar operaciones de combinación repetidas para distribuir el agente activo a través de aquellas composiciones que utilizan grandes cantidades de materiales de relleno. Dichas operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos, por
25 ejemplo, se pueden preparar por granulación húmeda o seca y se pueden

recubrir opcionalmente de acuerdo con los métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

Las formulaciones mencionadas se prepararon utilizando métodos convencionales tales como los descritos o a los que se hace
5 referencia en las Farmacopeas española y de E.U.A. y textos de referencia similares.

Los medicamentos de acuerdo con la presente invención también se pueden formular en composiciones administrables oralmente que contienen uno o más portadores o excipientes fisiológicamente compatibles,
10 en forma sólida o líquida.

Estas composiciones pueden contener ingredientes convencionales tales como agentes aglutinantes, materiales de relleno, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden adquirir cualquier forma conveniente tales como comprimidos, pellas,
15 cápsulas, grageas, soluciones, suspensiones, emulsiones acuosas u oleosas o formas en polvo seco adecuadas para su reconstitución (dilución) con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para liberación inmediata o retardada.

Las formas orales líquidas para administración también pueden
20 contener ciertos aditivos tales como edulcorantes, saborizantes, conservadores y agentes emulsificantes. Las composiciones líquidas no acuosas para administración oral también se pueden formular, conteniendo aceites comestibles. Dichas composiciones líquidas, convenientemente se pueden encapsular, por ejemplo, en cápsulas de gelatina en una cantidad de
25 dosificación unitaria.

Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar tópicamente o por medio de un supositorio.

La dosificación diaria para humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tengan su base en las especies respectivas u
5 otros factores tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad, etc. La dosificación diaria para humanos preferiblemente puede estar en el intervalo de 1 a 2000, de manera preferible de 1 a 5000, de manera mucho más preferible de 1 a 1000 miligramos de sustancia activa que se va a administrar durante una o varias ingestiones al día.

10 Otro aspecto preferido de la invención es el uso de por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención (y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables) para la preparación/manufactura de un medicamento para el tratamiento de trastornos del SNC.

15 Otro aspecto preferido de la invención es el uso de por lo menos de un compuesto de acuerdo con la invención (y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dolor, especialmente dolor neuropático, apoplejía, adición y epilepsia.

20 La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de ejemplos y figuras. Estas ilustraciones se proporcionan únicamente a modo de ejemplo y no limitan el espíritu general de la presente invención.

Parte Experimental

25 **Ejemplos:**

Métodos generales y Materiales

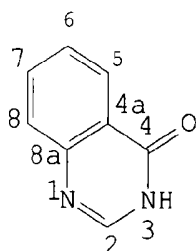
Todas las reacciones descritas en lo siguiente se llevan a cabo bajo una atmósfera de argón a menos que se indique de otra manera. Los solventes utilizados se destilan y secan bajo una atmósfera de argón antes de su uso. Todos los materiales iniciales se adquirieron comercialmente (Aldrich, Fluka and Merck) y se utilizaron sin purificación adicional. Se llevo a cabo la cromatografía instantánea sobre columnas cargadas con gel de sílice de maya 230-400 Merck. La CCD se lleva a cabo en gel de sílice Merck (Kieselgel 60F-254).

Se determinan los puntos de fusión (p.f.) en un equipo Reichert microscópico Hot-Stage. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se miden en un equipo Varian Gemini-200 y un espectrómetro Varian Inova-300 con $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ como referencia interna y CDCl_3 como solvente a menos que se indique de otra manera. Los datos espectrales por RMN tanto de ^1H como de ^{13}C se reportan en partes por millón (δ) en relación al signo residual del solvente (CDCl_3 , 7.26 ppm y 77.0 ppm para la ^1H y a la ^{13}C RMN, respectivamente). Las designaciones de RMN ^1H y a la ^{13}C son: s (singulete); s br (singulete amplio); d (doblete); t (triplete); q (cuartete); m (multiplete). Los espectros infrarrojos (IR) se registran en un espectrómetro Perkin-Elmer FT-IR. Los espectros UV se registran en un espectrómetro Perkin-Elmer 402. Los espectros de masa de baja resolución (EMBR) se obtienen en un espectrómetro Hewlett Packard 5973 MSD con un sistema de entrada directa (EI) a 70 eV.

Los compuestos de la fórmula general I se denominan, en general, como derivados de quinazolin-4(3H)-ona y se numeran siguiendo la

numeración descrita a continuación.

5



Fórmula I

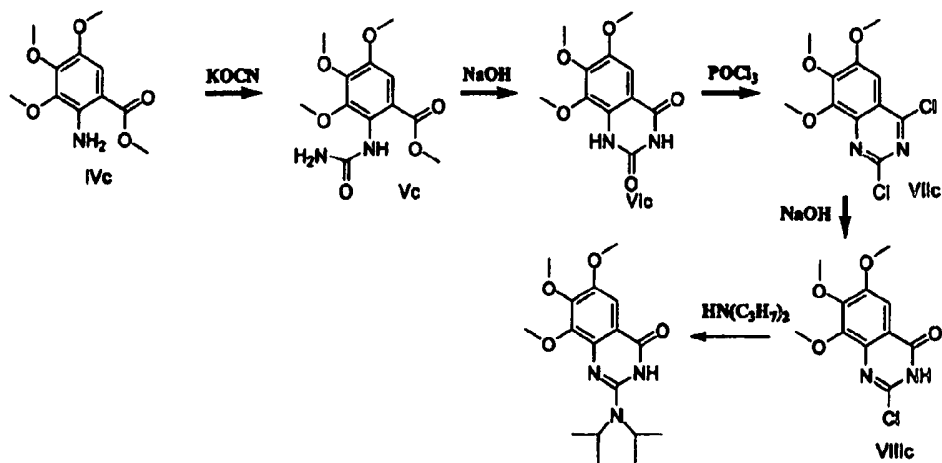
Ejemplo 1:

10

2-(diisopropilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona

Se elabora el ejemplo 1 de acuerdo con el siguiente esquema de reacción. En la figura 1 se muestra el espectro de RMN del compuesto resultante.

15



20

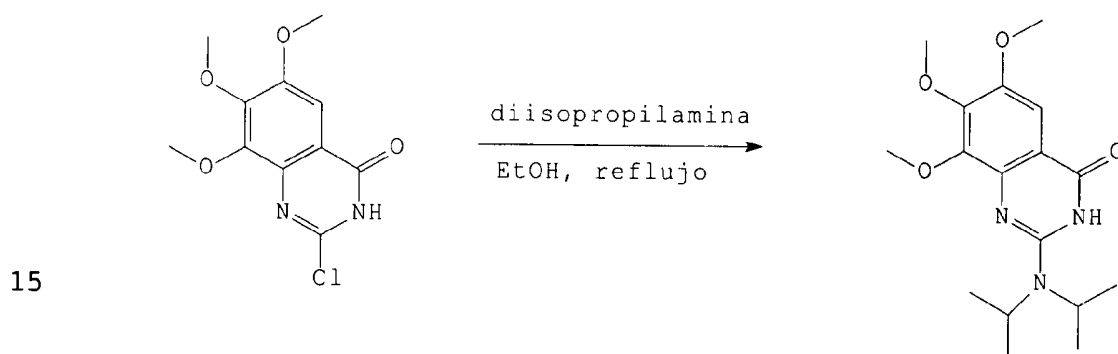
Ejemplo 1

El compuesto VIc se obtiene (sólido blanco, rendimiento
25 cuantitativo) por la secuencia: a) reacción del compuesto IVc (3,4,5-

trimeoxiantranilato de metilo o ácido benzoico, éster 2-amino-3,4,5-trimetoximetílico, disponible comercialmente de compañías como Merck, Apin o Maybrigde) y cianato de potasio en ácido acético (solución acuosa) y b) tratamiento de la suspensión cruda con NaOH (50%).

5 El compuesto VIIIc se obtiene (sólido blanco, rendimiento cuantitativo) por la secuencia: a) reacción de compuesto VIc y oxiclورو de fósforo (III) en presencia de N,N-dimetilanilina y b) hidrólisis con NaOH 1N utilizando THF como solvente.

10 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trimetoxi-2-morfolinquinazolin-4(3H)-ona



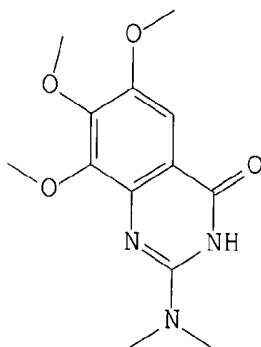
20 En un equipo Kimble, a una mezcla de 2-cloro-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (70 mg, 0.259 mmoles) en 2.5 ml de EtOH se agrega diisopropilamina (0.4 ml, 2.845 mmoles). La mezcla resultante se agita a reflujo durante 24 horas y después se concentra bajo presión reducida. El residuo se tritura con Et₂O para proporcionar 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trimetoxi-2-morfolinquinazolin-4(3H)-ona (63 mg, 73%) como un sólido blanco.

25 $R_f = 0.45$ (CCD, Hex: AcOEt 1:3); rendimiento, 73%; sólido blanco; RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (1H, s, H-5), 4.07 (3H, s,

OCH₃), 4.03 (3H, s, OCH₃), 3.96 (3H, s, OCH₃), 3.30 (2H, m, CH(CH₃)₂),
1.29 (12 H, J = 6.4 Hz; d, CH(CH₃)₂)

Como un análogo alternativo se producirá 2-(dimetilamino)-
6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona

5



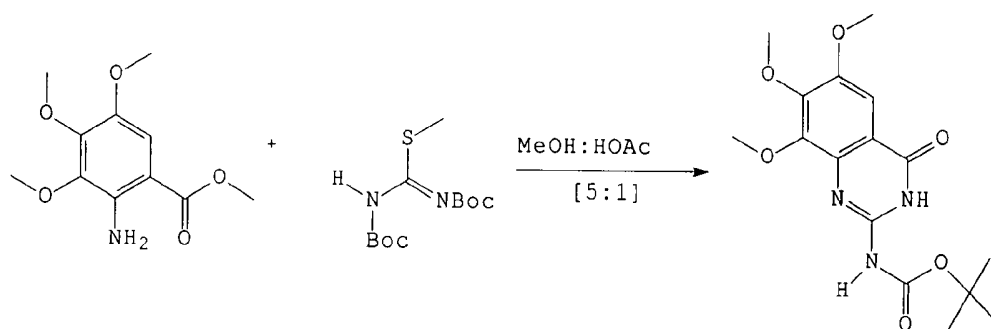
10

de manera análoga al ejemplo 1 anterior si HN(CH₃)₂ se agrega
y la última etapa en vez de HN(C₃H₇)₂.

Ejemplo 2:

15 **6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilcarbomato de terbutilo**

20



A una solución de 3,4,5-trimetoxi-antranilato de metilo (410
mg, 1.7 mmoles) en una mezcla 5:1 de MeOH/HOAc (30 ml) se agrega N,N-
bis-(terbutoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (610 mg, 2.1 mmoles). La
mezcla resultante se agita bajo argón a temperatura ambiente durante un
25 día. Después la mezcla se agita a reflujo durante otro día. A la mezcla se le

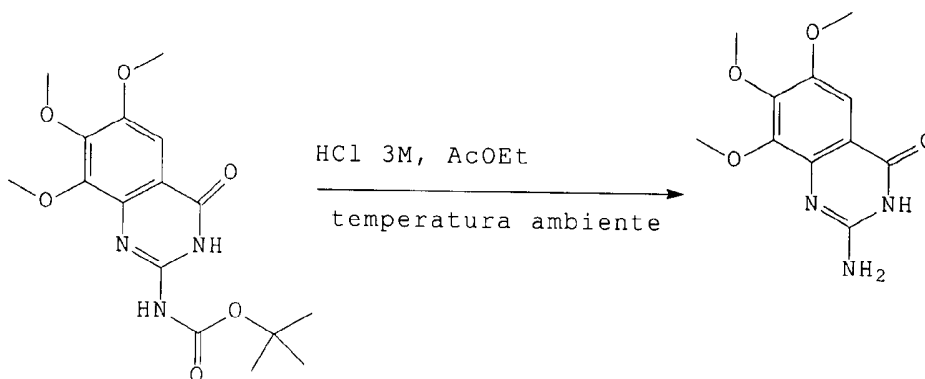
agrega N,N-bis-(terbutoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (508 mg, 1.7 mmoles) y se agita a reflujo durante otro día. Después se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por columna en gel de sílice (Hex: AcOEt 3:1) para proporcionar 6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilcarbomato de terbutilo como un sólido blanco (90 mg, 15%) y 3,4,5-trimetoxi-antianilato de metilo (308 mg, 75%).

$R_f = 0.2045$ (CCD, Hex: AcOEt); rendimiento, 90%; sólido blanco; RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (1H, s, H-5), 4.01 (3H, s, OCH₃), 3.99 (3H, s, OCH₃), 3.94 (3H, s, OCH₃), 1.54 (9H, s, C(CH₃)₃).
10 (200 MHz, CD₃OD): δ 7.37 (1H, s, H-5), 4.84 (1H, s, NH), 3.99 (1H, s, NH), 3.97 (6H, s, OCH₃), 3.93 (3H, s, OCH₃), 1.58 (9H, s, C(CH₃)₃); RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 160.4, 153.4, 151.1, 148.1, 146.4, 145.2, 138.5, 115.1, 102.2, 83.3, 61.7, 61.2, 56.1, 27.8; IR (KBr): ν 3436, 2934, 1710, 1681, 1634, 1570, 1466, 1424, 1370, 1250, 1156, 1104 1100, 770 cm⁻¹;
15 EMBR (API-ES⁺): m/z 725 (2M+Na)⁺, 703 (2M+H)⁺, 374 (M+Na)⁺, 352 (M+H)⁺; EMBR (EI); m/z 351 (M⁺, 10), 293 (9), 277 (100). 262 (83), 251 (93), 236 (56), 219 (37), 148 (15).

Ejemplo 3

20 2-amino-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona

25



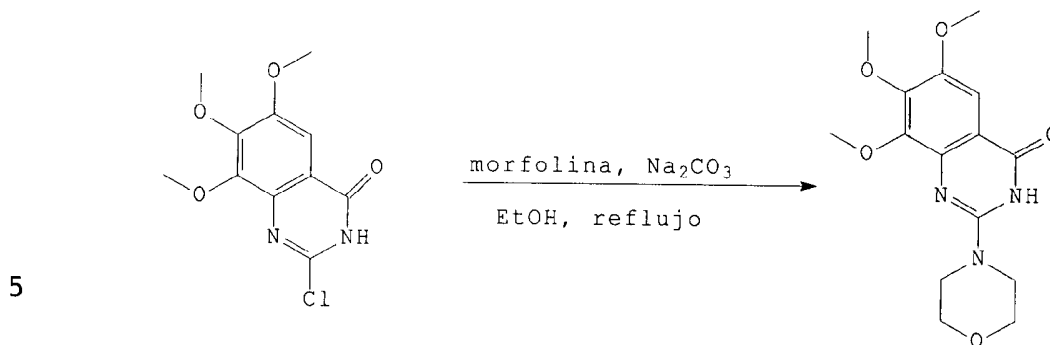
Al 6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilcarbamato de terbutilo (40 mg, 0.114 mmoles), como se produce de acuerdo con el ejemplo 2 se trata con 0.5 ml de una mezcla de HCl 3M y AcOEt (1:1). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3.5 h. El solvente se
5 evapora bajo presión reducida. El residuo se tritura con Et₂O para proporcionar 2-amino-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona como un sólido blanco (21 mg, 73%).

Rendimiento, 73%; sólido blanco; RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7.38 (1H, s, H-5), 4.05 (3H, s, OCH₃), 4.00 (3H, s, OCH₃), 3.92
10 (3H, s, OCH₃); RMN-¹³C (75 MHz, CD₃OD): δ 160.3, 153.3, 152.5, 149.6, 142.1, 128.3, 111.9, 104.2, 62.4, 61.8, 56.8; IR (KBr): ν 3404, 3210, 2949, 1684, 1553, 1500, 1484, 1432, 1432, 1277, 1125, 1084, 974 cm⁻¹; EMBR (API-ES⁺): m/z 525 (2M+Na)⁺, 274 (M+Na)⁺, 252 (M+H)⁺.

De manera alternativa, el ejemplo 3 también se puede producir
15 de manera completamente análoga al ejemplo 1 anterior, con la excepción de que en la última etapa preferiblemente se utiliza HN (Protector)₂ en donde "protector" significa un grupo protector de acuerdo con, por ejemplo, Greene y Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" tercera edición, John Wiley & Sons, Inc., p 573 (1999) (en donde "protector" posteriormente
20 se retira) en vez de HN(C₃H₇)₂ como en el ejemplo 1.

Ejemplo 4:

6,7,8-trimetoxi-2-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona

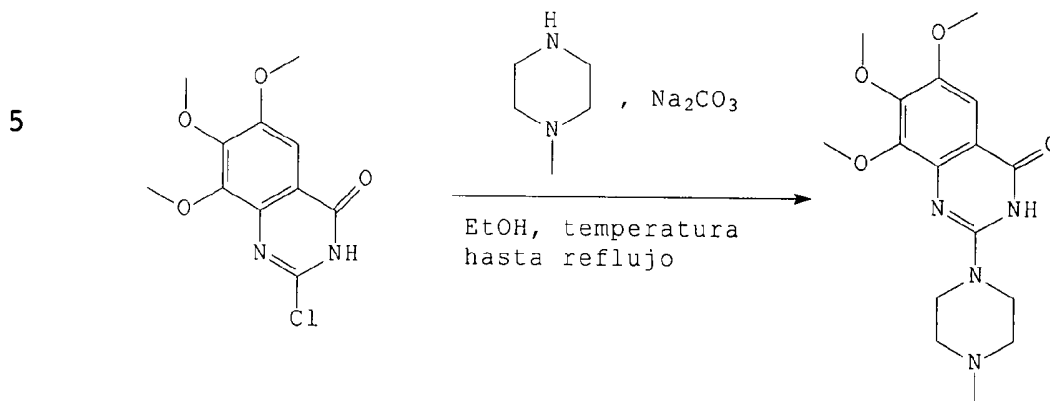


A una mezcla de 2-cloro-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (70 mg, 0.259 mmoles) (VIIIc producido de acuerdo con el esquema de reacción para el ejemplo 1) y Na₂CO₃ anhidro (110 mg, 1.036 mmoles) en 10 2.6 ml de EtOH se agrega morfolina (0.34 ml, 3.885 mmoles). La mezcla resultante se agita a reflujo durante 3 h y después se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para proporcionar 6,7,8-trimetoxi-2-morfolinquinazolin-4(3H)-ona como un sólido blanco (76 mg, 92%).

15 R_f = 0.19 (CCD, Hex: AcOEt); rendimiento, 92%; sólido blanco; RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 11.66 (1H, s amplio, NH), 7.22 (1H, s, H-5), 4.02 (3H, s, OCH₃), 4.01 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.85 (2H, m, OCH₂CH₂N), 3.76 (2H, m, OCH₂CH₂N); RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 164.9, 149.8, 149.2, 148.6, 145.9, 141.0, 112.3, 101.1, 66.4, 20 61.5, 61.4, 55.9, 45.5; IR (KBr): ν 3427, 3130, 3086, 2960, 2840, 1664, 1602, 1472, 1421, 1390, 1307, 1254, 1134, 1114, 1074, 989, 934, 903, 875, 793 cm⁻¹; EMBR (EI); m/z 321 (M⁺, 10), 306 (34), 290 (35), 276 (33), 264 (58), 246 (16), 231 (10), 219 (10), 205 (8), 192 (14); EMBR (API-ES⁺): m/z 665 (2M+Na)⁺, 344 (M+Na)⁺, 322 (M+H)⁺.

Ejemplo 5:

2-(4-metilpiperazin)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona



10 A una solución agitada de 2-cloro-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (120 mg, 0.443 mmoles) (VIIIc producida de acuerdo con el esquema de reacción para el ejemplo 1) y Na₂CO₃ anhidro (188 mg, 1.772 mmoles) en 4.5 ml de EtOH se agrega 1-metilpiperazina (0.74 ml, 6.650 mmoles). La mezcla se calienta bajo reflujo durante 6.5 horas. Después de

15 este tiempo se evapora el solvente bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para proporcionar 2-(4-metilpiperazin)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona como un sólido blanco (130 mg, 88%).

R_f = 0.32 (CCD, MeOH); rendimiento, 88%; sólido blanco;

20 RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 10.35 (1H, s, NH), 7.25 (1H, s, H-5); 4.02 (3H, s, OCH₃), 4.01 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.73 (4H, t, CH₂, J = 4.9 Hz), 2.54 (4H, t, CH₂, J = 4.9 Hz), 2.35 (3H, s, NCH₃); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 164.8, 150.0, 149.3, 149.0, 146.4, 141.8, 112.7, 101.8, 62.0, 61.8, 56.4, 55.0, 46.5, 45.5; IR (KBr): ν 3435, 2931, 1669, 1600,

25 1474, 1417, 1252, 1133, 1079, 1003 cm⁻¹; EMBR (API-ES⁺): m/z 691

$(2M+Na)^+$, $357 (M+Na)^+$, $335 (M+H)^+$.

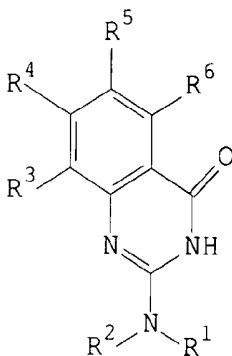
Como una etapa de seguimiento se pueden producir los compuestos trihidroxilados (por tratamiento con BCl_3) como:

- 5 • 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trihidroquinazolin-4(3H)-ona del ejemplo 1
- 2-(dimetilamino)-6,7,8-trihidroquinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-(dietilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (véase ejemplo 1)
- 10 • 6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilcarbomato de terbutilo del ejemplo 2
- 2-amino-6,7,8-trihidroquinazolin-4(3H)-ona del ejemplo 3, preferiblemente con un grupo protector apropiado, aún unido
- 15 • 6,7,8-trihidroxi-2-morfolinquinazolin-4(3H)-ona del ejemplo 4,
- 6,7,8-trihidroxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona del ejemplo 5.

REIVINDICACIONES

1. Una quinazolina sustituida del compuesto de la fórmula general I,

5



10

Fórmula I

en donde

R^1 y R^2 independientemente entre sí representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, o un grupo protector apropiado;

o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico o un grupo protector apropiado;

R^3 representa halógeno, OH u O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; u O-P, en donde P es un grupo protector apropiado;

por lo menos uno de R^4 y R^5 representa halógeno; OH, O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; u O-P, en

25

donde P es un grupo protector apropiado; mientras que los otros representan hidrógeno; OH; halógeno; O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; u O-P en donde P es un grupo protector apropiado;

5 R^6 representa hidrógeno o $C(O)-NR^7R^8$;

R^7 y R^8 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo protector apropiado;

10 o R^7 y R^8 junto con el nitrógeno al cual están unidos ambos forman un anillo heterocíclico o un grupo protector apropiado;

 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente
15 enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado o un N-óxido correspondiente de los mismos, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

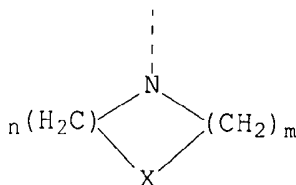
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
20 caracterizado porque:

R^1 y R^2 independientemente entre sí representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br,
25 I, NH_2 , SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de

terbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc);

o R¹ o R² junto con el nitrógeno se unen ambos para formar un anillo heterocíclico de la fórmula:

5



en donde n es 1, 2, 3 ó 4, m es 1, 2, 3 ó 4 y (n+m) es ≤ 6 y X se
10 selecciona de S, O, NR⁹ o CHR⁹ en donde R⁹ se selecciona de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;

o un grupo protector apropiado que se selecciona de ftaloilo
15 (ftalimida), aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzo-STABASE, BSB), N-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP);

R³ representa halógeno, OH u O-alquilo de 1 a 4 átomos de
20 carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH₂, NH u OH; u O-P, en donde P es un grupo protector apropiado que se selecciona de terbutilo, acetilo o benzoilo;

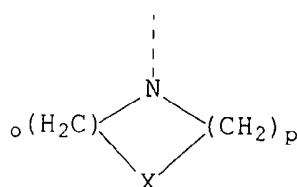
por lo menos uno de R⁴ y R⁵ representa halógeno; OH; O-
25 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br,

I, NH₂, SH u OH; u O-P, en donde P es un grupo protector apropiado que se selecciona de terbutilo, acetilo o benzoilo; mientras que el otro representa hidrógeno; OH; halógeno; O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o
5 sustituido por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH; u O-P, en donde P es un grupo protector apropiado que se selecciona de terbutilo, acetilo o benzoilo.

R⁶ representa hidrógeno o C(O)-NR⁷R⁸;

R⁷ y R⁸, independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o
10 ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de terbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc);

o R⁷ y R⁸ junto con el nitrógeno se unen ambos para formar un
15 anillo heterocíclico de la siguiente fórmula:



20 en donde o es 1, 2, 3 ó 4, p es 1, 2, 3 ó 4 y (o+p) es ≤ 6 e Y se selecciona de S, O, NR¹⁰ o CHR¹⁰ en donde R¹⁰ se selecciona de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;

25 o un grupo protector apropiado que se selecciona de ftaloilo

(ftalimida), aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzo-STABASE, BSB), N-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP);

5 3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque:

R^1 y R^2 independientemente entre sí representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

10 R^3 representa halógeno, OH u O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

 por lo menos uno de R^4 y R^5 representa halógeno; OH, O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o
15 ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

 mientras que el otro representa hidrógeno; OH; halógeno; O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R^6 representa hidrógeno o $C(O)-NR^7R^8$;

20 R^7 y R^8 independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

 4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las
25 reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque:

R^1 y R^2 independientemente entre sí representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido; o

R^3 representa halógeno, OH u O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido; o

por lo menos uno de R^4 y R^5 representa halógeno; OH, O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido;

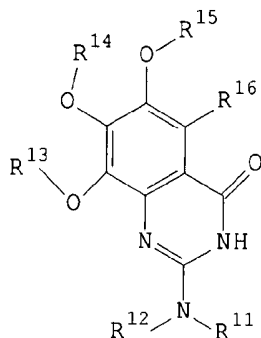
mientras que el otro representa hidrógeno; OH, halógeno; O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido; o

R^6 representa hidrógeno o $C(O)-NR^7R^8$;

R^7 y R^8 independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque halógeno es Cl o F.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula II



Fórmula II

en donde:

R^{11} y R^{12} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo protector apropiado;

o R^{11} y R^{12} junto con el nitrógeno pueden unirse ambos para formar un anillo heterocíclico o un grupo protector apropiado;

R^{13} , R^{14} y R^{15} independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido o un grupo protector apropiado;

R^{16} representa hidrógeno o $C(O)-NR^{17}R^{18}$;

R^{17} y R^{18} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo protector apropiado;

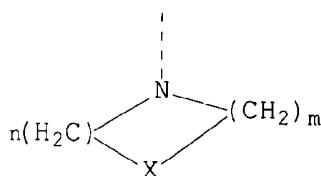
o R^{17} y R^{18} junto con el nitrógeno al cual están unidos ambos forman un anillo heterocíclico o un grupo protector apropiado;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros, diastereoisómeros en cualquier proporción de mezclado o un N-óxido correspondiente de los mismos, o una sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque:

R^{11} y R^{12} independientemente entre sí representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de tertbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc);

o R^{11} y R^{12} junto con el nitrógeno al cual se unen ambos para formar un anillo heterocíclico de la siguiente fórmula:



en donde n es 1, 2 3 ó 4, m es 1, 2,

3 ó 4 y $(n+m)$ es ≤ 6 y X se selecciona de S, O, NR^{19} o CHR^{19} en donde R^{19} se selecciona de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH_2 SH u OH;

o un grupo protector apropiado que se selecciona de ftaloilo (ftalimida), aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzo-STABASE, BSB), N-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP);

R^{13} , R^{14} y R^{15} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br,

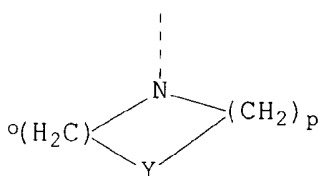
I, NH₂, SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de terbutilo, acetilo o benzoilo;

R¹⁶ representa hidrógeno o C(O)-NR¹⁷R¹⁸;

R¹⁷ y R¹⁸, independientemente entre sí, representan hidrógeno;

5 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de terbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc);

10 o R¹⁷ y R¹⁸ junto con el nitrógeno al cual se unen ambos para formar un anillo heterocíclico de la siguiente fórmula:



15 en donde o es 1, 2 3 ó 4, p es 1, 2, 3 ó 4 y (o+p) es ≤ 6 e Y se selecciona de S, O, NR²⁰ o CHR²⁰ en donde R²⁰ se selecciona de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH₂ SH u OH;

20 o un grupo protector apropiado que se selecciona de ftaloilo (ftalimida), aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzo-STABASE, BSB), N-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP);

25 8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 6 ó 7, caracterizado porque:

R^{11} y R^{12} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

5 R^{13} , R^{14} y R^{15} independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R^{16} representa hidrógeno o $C(O)-NR^{17}R^{18}$;

R^{17} Y R^{18} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; 10 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque:

15 R^{11} y R^{12} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido; o

R^{13} , R^{14} y R^{15} independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal 20 o ramificado, saturado y no sustituido; o

R^{16} representa hidrógeno o $C(O)-NR^{17}R^{18}$;

en donde R^{17} y R^{18} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido.

10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizado porque:

R^{13} , R^{14} y R^{15} independientemente entre sí representan hidrógeno o metilo, preferiblemente

5 R^{13} , R^{14} y R^{15} representan todos hidrógeno, o

R^{13} , R^{14} y R^{15} representan todos metilo.

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, caracterizado porque se selecciona de:

- 10
- 2-amino-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 6,7,8-trimetoxi-2-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona
 - 2-(4-metilpiperazin)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona
 - 6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilcarbomato de terbutilo
- 15
- 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-(dimetilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-(dietilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-amino-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-
- 20
- carboxamida,
 - 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
 - 2-(dimetilamino)-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,

- 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
 - 2-(dietilamino)-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
 - 5 • 2-amino-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 6,7,8-trihidroxi-2-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona
 - 6,7,8-trihidroxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolin-4(3H)-ona
 - 6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilcarbomato de terbutilo
 - 10 • 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-(dimetilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-(dietilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-amino-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-
 - 15 carboxamida,
 - 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
 - 2-(dimetilamino)-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
 - 20 • 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida, o
 - 2-(dietilamino)-6,7,8-trihidro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros,

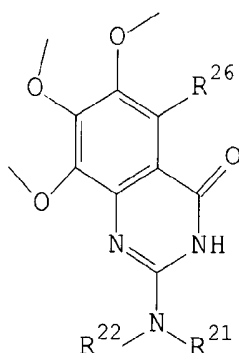
preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado o un N-óxido correspondiente del mismo o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, caracterizado porque:

R^{16} representa hidrógeno.

10

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula III



15

Fórmula III

20 en donde:

R^{21} y R^{22} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo protector apropiado;

25 o R^{21} y R^{22} junto con el nitrógeno al cual ambos están unidos

forman un anillo heterocíclico o un grupo protector apropiado;

R^{26} representa hidrógeno o $C(O)-NR^{27}R^{28}$;

R^{27} Y R^{28} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo protector apropiado;

o R^{27} y R^{28} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico o un grupo protector apropiado;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros, diastereoisómeros en cualquier proporción de mezclado o un N-óxido correspondiente del mismo, o una sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

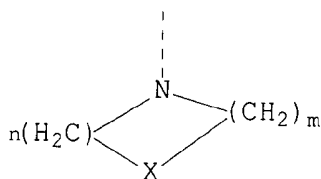
15

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque:

R^{21} y R^{22} independientemente entre sí representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de terbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc);

o R^{21} y R^{22} junto con el nitrógeno al cual se unen ambos para formar un anillo heterocíclico de la siguiente fórmula:

25



5 en donde n es 1, 2 3 ó 4, m es 1, 2, 3 ó 4 y (n+m) es ≤ 6 y X se selecciona de S, O, NR^{29} o CHR^{29} en donde R^{29} se selecciona de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH_2 SH u OH;

10 o un grupo protector apropiado que se selecciona de ftaloilo (ftalimida), aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzo-STABASE, BSB), N-2,5-bis(triisopropilsiloxi)pirrol (BIPSOP);

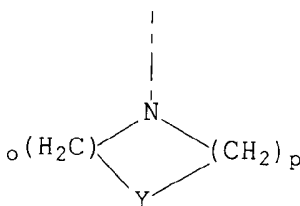
R^{26} representa hidrógeno o $\text{C}(\text{O})\text{-NR}^{27}\text{R}^{28}$;

15 R^{27} y R^{28} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de terbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA)

20 o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc);

o R^{27} y R^{28} junto con el nitrógeno al cual ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de la siguiente fórmula:

25



en donde o es 1, 2, 3 ó 4, p es 1, 2, 3 ó 4 y (o+p) es ≤ 6 e Y se selecciona de S, O, NR³⁰ o CHR³⁰ en donde R³⁰ se selecciona de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH;

o un grupo protector apropiado que se selecciona de ftaloilo (ftalimida), aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,1,3,3-tetrametil-1,3-disilaisoindolina (Benzo-STABASE, BSB), N-2,5-bis(triisopropilox)pirrol (BIPSOP).

10

15. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14, caracterizado porque:

R²¹ y R²², independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R²⁶ representa hidrógeno o C(O)-NR²⁷R²⁸;

R²⁷ y R²⁸, independientemente entre sí, representa hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

20

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado porque:

R²¹ y R²², independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido; o

R²⁶ representa hidrógeno o C(O)-NR²⁷R²⁸;

R²⁷ y R²⁸, independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido.

5

17. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, caracterizado porque se selecciona de:

- 2-amino-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 6,7,8-trimetoxi-2-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona,
- 10 • 2-(4-metilpiperazin)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilcarbamato de terbutilo,
- 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 2-(dimetilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 15 • 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 2-(dietilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
- 2-amino-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-4-carboxamida,
- 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-
- 20 dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 2-(dimetilamino)-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-
- dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-
- dihidroquinazolin-5-carboxamida o
- 25 • 2-(dietilamino)-6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-

dihidroquinazolin-5-carboxamida,

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente
5 enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado o un N-óxido correspondiente del mismo o una sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

18. El compuesto de conformidad con cualquiera de las
10 reivindicaciones 13 a 16, caracterizado porque:

R²⁶ representa hidrógeno.

19. El compuesto de conformidad con cualquiera de la reivindicación 18, caracterizado porque se selecciona de:

- 15
- 2-amino-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 6,7,8-trimetoxi-2-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-(4-metilpiperazin)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 6,7,8-trimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilcarbamato de terbutilo,
- 20
- 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-(dimetilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona o
 - 2-(dietilamino)-6,7,8-trimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

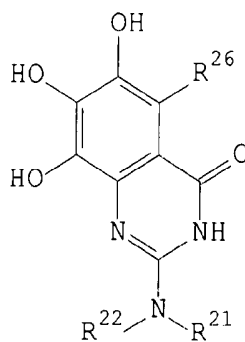
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros,
25 preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma

de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado o un N-óxido correspondiente del mismo, o una sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

5

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, de acuerdo con la fórmula IIIa

10



Fórmula IIIa

15 en donde

R²¹ y R²², independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo protector apropiado;

20 R²⁶ representa hidrógeno o C(O)-NR²⁷R²⁸;

R²⁷ y R²⁸, independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo protector apropiado;

25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros,

preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los diastereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezclado o un N-óxido correspondiente de los mismos, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque:

R^{21} y R^{22} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de tertbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA) o 9-fluorofenilmetoxicarbonilo (Fmoc);

R^{26} representa hidrógeno o $C(O)-NR^{27}R^{28}$;

R^{27} y R^{28} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH; o un grupo protector apropiado que se selecciona de tertbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc).

22. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 ó 21, caracterizado porque:

R^{21} y R^{22} , independientemente entre sí, representan hidrógeno;

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;

R^{26} representa hidrógeno o $C(O)-NR^{27}R^{28}$;

R^{27} y R^{28} independientemente entre sí representan hidrógeno;

5 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

23. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, caracterizado porque:

10 R^{21} y R^{22} , independientemente entre sí, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido; o

R^{26} representa hidrógeno o $C(O)-NR^{27}R^{28}$;

R^{27} y R^{28} , independientemente entre sí, representan hidrógeno;

15 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el alquilo es lineal o ramificado, saturado y no sustituido.

24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, caracterizado porque:

- 20
- 2-amino-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 6,7,8-trihidroxi-2-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona,
 - 6,7,8-trihidroxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)-quinazolin-4(3H)-ona,
 - 6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilcarbamato de terbutilo,
- 25
- 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,

- 2-(dimetilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-(dietilamino)-6,7,8-trihidroxiquinazolin-4(3H)-ona,
 - 2-amino-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
 - 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-5-carboxamida,
 - 2-(dimetilamino)-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
 - 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
 - 2-(dietilamino)-6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxamida,
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros en cualquier relación de mezclado o un N-óxido correspondiente de los mismos o una sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

20

25. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, caracterizado porque:

R^{26} representa hidrógeno.

25

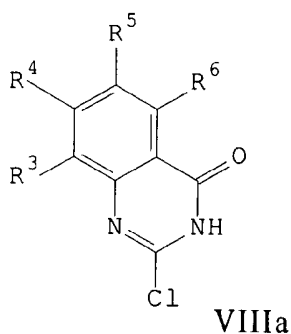
26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 25,

caracterizada porque se selecciona de:

- 2-amino-6,7,8-trihidroquinazolin-4(3H)-ona,
 - 6,7,8-trihidroxi-2-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona,
 - 6,7,8-trihidroxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)-quinazolin-4(3H)-
5 ona,
 - 6,7,8-trihidroxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilcarbamato
de terbutilo,
 - 2-(diisopropilamino)-6,7,8-trihidroquinazolin-4(3H)-a,
 - 2-(dimetilamino)-6,7,8-trihidroquinazolin-4(3H)-ona,
 - 10 • 2-(diterbutilamino)-6,7,8-trihidroquinazolin-4(3H)-ona o
 - 2-(dietilamino)-6,7,8-trihidroquinazolin-4(3H)-ona;
- opcionalmente en forma de los estereoisómeros,
preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma
de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente
15 enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier relación de mezclado o un
N-óxido correspondiente del mismo o una sal correspondiente del mismo o
un solvato correspondiente del mismo.

27. Un procedimiento para la producción de un compuesto de
20 conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que hacen
reaccionar un compuesto de fórmula VIIIa

25

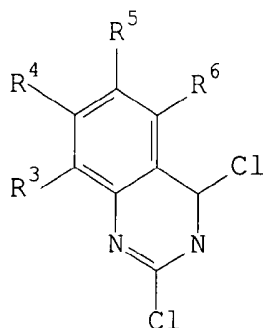


VIIIa

con una amina secundaria HNR^1R^2 en un solvente o medio de reacción adecuado, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen el significado mencionado antes.

5 28. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada porque es una reacción precedente para preparar un compuesto de conformidad con la fórmula VIIa a un compuesto de fórmula VIIa

10



VIIa

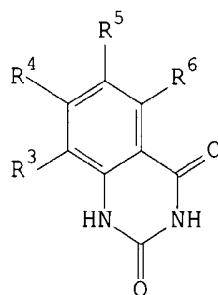
15 se hace reaccionar con una base en un solvente o medio de reacción adecuado y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

20 29. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque: se prefiere que la base sea una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido, especialmente NaOH o KOH, de manera más preferible NaOH.

25 30. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 ó 29, caracterizado porque es una reacción precedente

para preparar un compuesto de conformidad con la fórmula VIIa a un compuesto de fórmula VIa

5

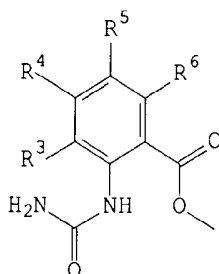


VIa

se hace reaccionar con un agente clorante en un solvente o
10 medio de reacción adecuado y R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados mencionados de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

31. El procedimiento de conformidad con la reivindicación
30, caracterizado porque: se prefiere que el agente clorante sea un
15 compuesto inorgánico, de manera más preferible POCl₃.

32. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 30 ó 31, caracterizado porque es una reacción precedente
para preparar un compuesto de conformidad con la fórmula VIa a un
20 compuesto de fórmula Va



25

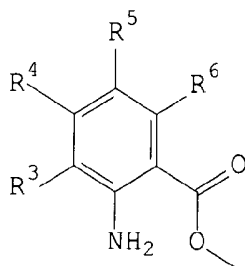
Va

se hace reaccionar con una base en un solvente o medio de reacción adecuado y R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen el significado mencionado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

5 33. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque la base sea una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido, especialmente NaOH o KOH, de manera más preferible NaOH.

10 34. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 ó 33, caracterizado porque es una reacción precedente para preparar un compuesto de conformidad con la fórmula Va a un compuesto de fórmula IVa

15



IVa

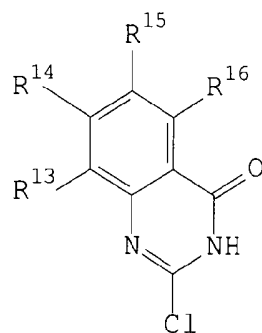
20 se hace reaccionar con un cianato de una sal de ácido ciánico en un solvente o medio de reacción adecuado y R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados mencionados de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

25 35. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el cianato se selecciona de KOCN o NaOCN, de

manera más preferible KOCN.

36. El procedimiento para la producción de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VIIIb

10



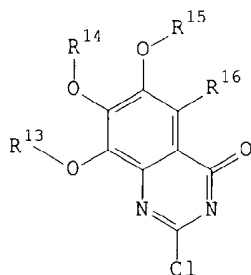
VIIIb

con una amina secundaria $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$ en un solvente o medio de reacción adecuado y R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} tienen el significado mencionado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12.

15

37. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque es una reacción precedente para preparar un compuesto de conformidad con la fórmula VIIIb a un compuesto de fórmula VIIb

20



25

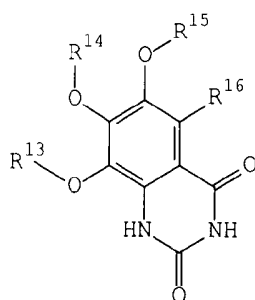
VIIb

se hace reaccionar con una base en un solvente o medio de reacción adecuado y R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} tienen el significado mencionado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12.

5 38. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque la base sea una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido, especialmente NaOH o KOH, de manera más preferible NaOH.

10 39. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37 ó 38, caracterizado porque es una reacción precedente para preparar un compuesto de conformidad con la fórmula VIb a un compuesto de fórmula VIa

15



VIb

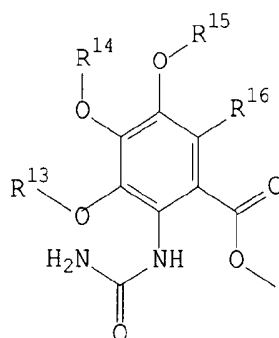
20 se hace reaccionar con un agente clorante en un solvente o medio de reacción adecuado y R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} tienen el significado mencionado de conformidad con la reivindicación 6 a 12.

25 40. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el agente clorante sea un compuesto inorgánico, de

manera más preferible POCl_3 .

41. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 39 ó 40, caracterizado porque es una reacción precedente
5 para preparar un compuesto de conformidad con la fórmula VIb a un compuesto de fórmula Vb

10



Vb

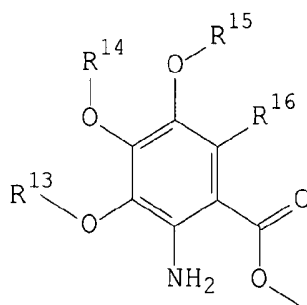
se hace reaccionar con una base en un solvente o medio de
15 reacción adecuado y R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} tienen el significado mencionado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12.

42. El procedimiento de conformidad con la reivindicación
41, caracterizado porque la base sea una base inorgánica, preferiblemente
20 un hidróxido, especialmente NaOH o KOH , de manera más preferible NaOH .

43. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 41 ó 42, caracterizado porque es una reacción precedente
25 para preparar un compuesto de conformidad con la fórmula Vb a un

compuesto de fórmula IVb

5



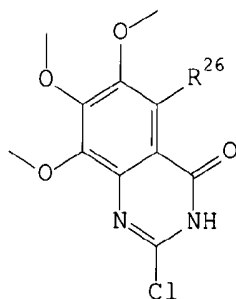
IVb

se hace reaccionar con un cianato/sal de ácido ciánico en un solvente o medio de reacción adecuado y R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ tienen el significado mencionado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12.

44. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el cianato se selecciona de KOCN o NaOCN, de manera más preferible KOCN.

45. El procedimiento para la producción de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, caracterizado porque se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula VIIIc

20



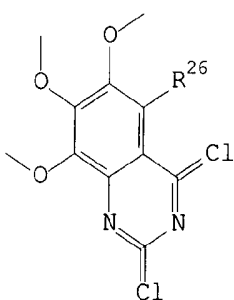
25

VIIIc

con una amina secundaria $\text{HNR}^{21}\text{R}^{22}$ en un solvente o medio de reacción adecuado y R^{26} tiene el significado mencionado de conformidad con la cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19.

5 46. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado porque en un procedimiento para preparar un compuesto de conformidad con la fórmula VIIc se hace reaccionar un compuesto de fórmula VIIc

10



VIIc

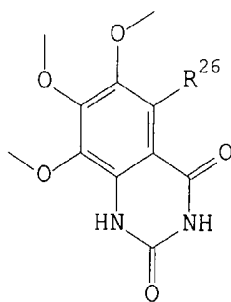
se hace reaccionar con una base en un solvente o medio de
15 reacción adecuado y R^{26} tiene el significado mencionado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19.

47. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado porque la base sea una base inorgánica, preferiblemente
20 un hidróxido, especialmente NaOH o KOH, de manera más preferible NaOH.

48. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 46 ó 47, caracterizado porque es una reacción precedente
25 para preparar un compuesto de conformidad con la fórmula VIIc a un

compuesto de fórmula VIc

5



VIc

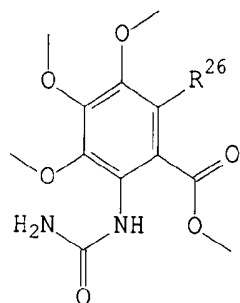
se hace reaccionar con un agente clorante una base en un
solvente o medio de reacción adecuado y R²⁶ tiene el significado
10 mencionado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19.

15

49. El procedimiento de conformidad con la reivindicación
48, caracterizado porque el agente clorante es un compuesto inorgánico más
preferiblemente POCl₃.

50. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 48 ó 49, caracterizado porque es una reacción precedente
para preparar un compuesto de conformidad con la fórmula VIc a un
compuesto de fórmula Vc

20



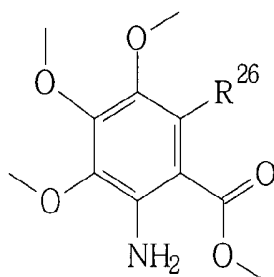
Vc

25

se hace reaccionar con una base en un solvente o medio de reacción adecuado y R^{26} tiene el significado mencionado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19.

5 51. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado porque la base sea una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido, especialmente NaOH o KOH, de manera más preferible NaOH.

10 52. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 50 ó 51, caracterizado porque es una reacción precedente para preparar un compuesto de conformidad con la fórmula Vc a un compuesto de fórmula IVc



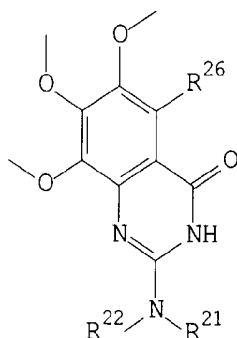
IVc

15 se hace reaccionar con un cianato/sal de ácido ciánico en un solvente o medio de reacción adecuado y R^{26} tiene el significado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19.

20 53. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado porque el cianato se selecciona de KOCN o NaOCN, de

manera más preferible KOCN.

54. El procedimiento para la producción de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26, caracterizado porque al hacer reaccionar un compuesto de fórmula III



10

con un agente desmetilante en un solvente o medio de reacción adecuado y R²⁶ tiene el significado mencionado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26.

15

55. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 54, caracterizado porque el agente desmetilante es BCl₃.

56. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, como un intermediario en la síntesis de biomoléculas activas.

57. El medicamento que comprende por lo menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

58. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central.

5 59. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dolor especialmente dolor neuropático, apoplejía, adicción y epilepsia.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona a compuestos de quinazolina sustituidos, métodos para su preparación, así como su uso como
5 intermediarios para la preparación de biomoléculas activas.