



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 403**

51 Int. Cl.:

C07D 239/91 (2006.01)

C07D 239/90 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03726031 .2**

96 Fecha de presentación : **04.03.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1521746**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2005**

54 Título: **Moduladores de quinazolinona de receptores nucleares.**

30 Prioridad: **07.03.2002 US 363132 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2011

73 Titular/es: **X-CEPTOR THERAPEUTICS, Inc.**
4757 Nexus Centre Drive Suite 200
San Diego, California 92121, US

72 Inventor/es: **Martin, Richard;**
Kahl, Jeffrey, Dean;
Flatt, Brenton, Todd y
Griffith, Ronald

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 403 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan quinazolinonas, composiciones que contienen quinazolinonas y métodos para modular la actividad de los receptores nucleares usando quinazolinonas. En particular, se proporcionan quinazolinonas para modular la actividad de FXR y de receptores nucleares huérfanos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Receptores nucleares

Los receptores nucleares son una superfamilia de proteínas reguladoras que están estructural y funcionalmente relacionadas y son receptores para, por ejemplo, esteroides, retinoides, vitamina D y hormonas tiroideas (véase, por ejemplo, Evans (1988) *Science* 240:889-895). Estas proteínas se unen a elementos de acción en cis en los promotores de sus genes diana y modulan la expresión génica en respuesta a ligandos para los receptores.

Los receptores nucleares pueden clasificarse con base a sus propiedades de unión a ADN (véase, por ejemplo, Evans, *supra* y Glass (1994) *Endocr. Rev.* 15:391-407). Por ejemplo, una clase de receptores nucleares incluye los receptores de glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, progestina y mineralocorticoides que se unen en forma de homodímeros a elementos de respuesta a hormonas (HRE) organizados como repeticiones invertidas (véase, por ejemplo, Glass, *supra*). Una segunda clase de receptores, incluyendo aquellos activados por ácido retinoico, hormona tiroidea, vitamina D₃, ácidos grasos/proliferadores de peroxisomas (es decir, el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR)) y ecdisona, se unen a HRE en forma de heterodímeros con un compañero común, los receptores X retinoides (es decir, RXR, también conocidos como los receptores de ácido 9-cis retinoico; véase, por ejemplo, Levin *et al.* (1992) *Nature*

355:359-361 y Heyman *et al.* (1992) *Cell* 68:397-406).

Los RXR son únicos entre los receptores nucleares porque se unen al ADN en forma de un homodímero y son necesarios como compañero heterodimérico para varios receptores nucleares adicionales para unirse al ADN (véase, por ejemplo, Mangelsdorf *et al.* (1995) *Cell* 83:841-850). Los últimos receptores, llamados superfamilia de receptores nucleares de clase II, incluyen muchos que están establecidos o implicados como reguladores importantes de la expresión génica. Hay tres genes RXR (véase, por ejemplo, Mangelsdorf *et al.* (1992) *Genes Dev.* 6:329-344), que codifican RXR α , β , y γ , todos los cuales son capaces de heterodimerizar con cualquiera de los receptores de clase II, aunque parece haber preferencias por distintos subtipos de RXR por receptores compañeros *in vivo* (véase, por ejemplo, Chiba *et al.* (1997) *Mol. Cell. Biol.* 17:3013-3020). En el hígado adulto, RXR α es el más abundante de los tres RXR (véase, por ejemplo, Mangelsdorf *et al.* (1992) *Genes Dev.* 6:329-344), lo que sugiere que puede tener una papel notable en las funciones hepáticas que implican la regulación por receptores nucleares de clase II. Véase también, Wan *et al.* (2000) *Mol. Cell. Biol.* 20:4436-4444.

Receptores nucleares huérfanos

En la superfamilia de receptores nucleares de proteínas reguladoras se incluyen receptores nucleares para los que se conoce el ligando y aquellos que carecen de ligandos conocidos. Los receptores nucleares que están en la última categoría se conocen como receptores nucleares huérfanos. La búsqueda de activadores para los receptores huérfanos ha conducido al descubrimiento de vías de señalización previamente desconocidas (véase, por ejemplo, Levin *et al.*, (1992), *supra* y Heyman *et al.*, (1992), *supra*). Por ejemplo, se ha informado de que los ácidos biliares, que están

implicados en procesos fisiológicos tales como el catabolismo del colesterol, son ligandos para FXR (*infra*).

Como se sabe que productos del metabolismo intermediario actúan como reguladores transcripcionales en bacterias y levaduras, dichas moléculas pueden servir para funciones similares en organismo superiores (véase, por ejemplo, Tomkins (1975) *Science* 189:760-763 y O'Malley (1989) *Endocrinology* 125:1119-1120). Por ejemplo, una vía biosintética en eucariotas superiores es la vía del mevalonato, que conduce a la síntesis de colesterol, ácidos biliares, porfirina, dolicol, ubiquinona, carotenoides, retinoides, vitamina D, hormona esteroides y proteínas farnesiladas.

FXR

El FXR (originalmente aislado como RIP14 (proteína 14 que interacciona con el receptor X retinoide), véase, por ejemplo, Seol *et al.* (1995) *Mol. Endocrinol.* 9:72-85) es un miembro de la superfamilia de receptores hormonales nucleares y se expresa principalmente en el hígado, el riñón y el intestino (véase, por ejemplo, Seol *et al.*, *supra* y Forman *et al.* (1995) *Cell* 81:687-693). Funciona en forma de heterodímero con el receptor X retinoide (RXR) y se une a elementos de respuesta en los promotores de genes diana para regular la transcripción génica. El heterodímero FXR-RXR se une con la afinidad más alta a un elemento de respuesta de repetición invertida-1 (IR-1), en el que los hexámeros de unión al receptor consenso están separados por un nucleótido. FXR es parte de un proceso interrelacionado, porque FXR se activa por los ácidos biliares (el producto final del metabolismo del colesterol) (véase, por ejemplo, Makishima *et al.* (1999) *Science* 284:1362-1365, Parks *et al.* (1999) *Science* 284:1365-1368, Wang *et al.* (1999) *Mol. Cell.* 3:543-553), que sirve para inhibir el catabolismo del colesterol. Véase

también, Urizar *et al.* (2000) *J. Biol. Chem.* 275:39313-39317.
Receptores nucleares y enfermedades

La actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad de FXR y/o de los receptores nucleares huérfanos se ha implicado en una diversidad de enfermedades y trastornos incluyendo, aunque sin limitación, hipercolesterolemia, y complicaciones de la misma, incluyendo, aunque sin limitación, arteriopatía coronaria, angina pectoral, arteriopatía de la carótida, apoplejías, arteriosclerosis cerebral y xantoma, (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 00/57915), osteoporosis y deficiencia de vitaminas (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 6.316.5103), hiperlipoproteinemia (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 01/60818), hipertrigliceridemia, lipodistrofia, enfermedad oclusiva periférica, apoplejía isquémica, hiperglucemia y diabetes mellitus (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 01/82917), trastornos relacionados con la resistencia a la insulina incluyendo el grupo de patologías, afecciones o trastornos que componen el "síndrome X" tales como intolerancia a la glucosa, un aumento en el nivel de triglicéridos en plasma y una disminución en las concentraciones de colesterol de lipoproteína de alta densidad, hipertensión, hiperuricemia, partículas lipoproteicas de baja densidad más pequeñas y más densas, y niveles en circulación más altos del inhibidor-1 del activador de plasminógeno, aterosclerosis y cálculos biliares (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 00/37077), trastornos de la piel y las membranas mucosas (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 6.184.215 y 6.187.814, y la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 98/32444), obesidad,

acné (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 00/49992), y cáncer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 5 00/17334). La actividad de los receptores nucleares, incluyendo FXR y/o receptores nucleares huérfanos, se ha implicado en procesos fisiológicos que incluyen, aunque sin limitación, la biosíntesis de los ácidos biliares, el metabolismo o catabolismo del colesterol, y la modulación de 10 la transcripción del gen de la colesterol 7 α -hidroxilasa (CYP7A1) (véase, por ejemplo, Chiang *et al.* (2000) *J. Biol. Chem.* 275:10918-10924), metabolismo de HDL (véase, por ejemplo, Urizar *et al.* (2000) *J. Biol. Chem.* 275:39313-39317), hiperlipidemia, colestasis, y secreción aumentada de 15 colesterol y expresión aumentada de la proteína transportadora de casete de unión a ATP (ABCl) (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 00/78972). El documento WO 01/98278 se refiere a derivados de quinazolinona útiles en el tratamiento de 20 enfermedades proliferativas celulares.

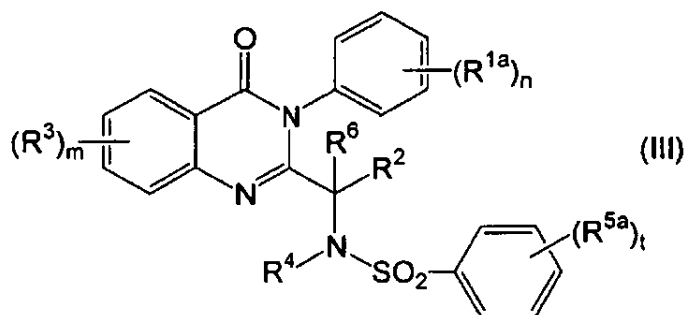
Por tanto, existe la necesidad de compuestos, composiciones y métodos para modular la actividad de los receptores nucleares, incluyendo FXR y/o receptores nucleares huérfanos. Dichos compuestos son útiles en el tratamiento, 25 prevención, o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos en los que está implicada la actividad de los receptores nucleares. El problema de la presente invención se resuelve en base a las reivindicaciones 1 a 34.

SUMARIO DE LA INVENCION

30 Se proporcionan compuestos para su uso en composiciones y métodos para modular la actividad de los receptores nucleares. En particular, se proporcionan compuestos para su

uso en composiciones y métodos para modular el receptor X farnesoide (FXR) y/o receptores nucleares huérfanos. En ciertas realizaciones, los compuestos son quinazolinonas. En una realización, los compuestos proporcionados en este documento son agonistas de FXR. En otra realización, los compuestos proporcionados en este documento son antagonistas de FXR. Los agonistas que muestran baja eficacia son, en ciertas realizaciones, antagonistas. Los antagonistas incluyen antagonistas tanto competitivos como no competitivos. En otra realización, el compuesto es un agonista inverso, un agonista parcial o un antagonista parcial.

En una realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en este documento tiene la fórmula (III):

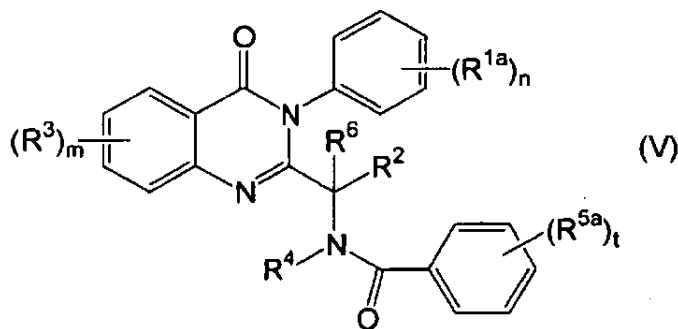


25

en la que n es un número entero de 0 a 5; m es un número entero de 0 a 4; t es un número entero de 0 a 5; cada R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, aralcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalcoxi, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalcoxi, y arilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halo, ciano, carboxi, ciano, y alcoxycarbonilo); R^2 es hidrógeno o alquilo; cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halo, hidroxilo, aralcoxi, alcoxycarbonilalcoxi, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, halo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano), heteroarilo y heterociclilo; R^4 es hidrógeno o alquilo; cada R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halo, alquilcarbonilo, haloalcoxi, arilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, nitro; o dos grupos R^{5a} adyacentes forman un arilo, heterociclilo o heteroarilo; y R^6 es hidrógeno o alquilo.

En otra realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en este documento tiene la fórmula (V):



en la que n es un número entero de 1 a 5; m es un número entero de 0 a 4; t es un número entero de 0 a 5; cada R^{1a} se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, aralcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, y dialquilamino; R^2 y R^6 cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo; cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, y halo; y R^4 es

metilo; cada R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, y arilo;

donde cada uno de los grupos R¹-R⁶ anteriores, cuando
 5 están sustituidos, están sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre Q¹, donde Q¹ es halo, pseudohalo, hidroxilo, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, carboxi, carboxialquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo,
 10 alqueno que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquino que contiene de 1 a 2 triples enlaces, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, heteroarilalquilo, triarilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo,
 15 triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo,
 20 alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterocicliloxi, heterociclilalcoxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi,
 25 aralquilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, aralcoxycarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo,
 30 alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, arilamino,

- diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, aralcoxycarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxycarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxycarbonilamino,
- 5 alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterociclicilsulfonilamino, heteroariltio, azido, $-N^+(R^{24})_3$, $-P(R^{25})_2$, $-P(O)(R^{25})_2$, $-OP(O)(R^{25})_2$, $-N(R^{24})C(O)R^{26}$, dialquilfosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo,
- 10 alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, carboxialquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo,
- 15 diarilaminosulfonilo, alquilarilaminosulfonilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o
- 20 alquilarilaminosulfonilo; o dos grupos Q^1 , que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, juntos forman alquilenodioxi (es decir, $-O-(CH_2)_y-O-$), tioalquilenoxi (es decir, $-S-(CH_2)_y-O-$) o alquilenoditioxi (es decir, $-S-(CH_2)_y-S-$) donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q^1 , que sustituyen el
- 25 mismo átomos, juntos forman alquileno;
- cada R^{24} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclico y heterociclicilalquilo;
- 30 cada R^{25} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, alquilo, heteroarilo, heterociclico, arilo y $-N(R^{27})R^{28}$,

R^{26} es alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilo o $-N(R^{27})R^{28}$;

R^{27} y R^{28} cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo o
5 heterociclilo,

o R^{27} y R^{28} juntos forman alquileno, azalquileno, oxalquileno o tialquileno;

y cada Q^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre Q^2 ; donde cada Q^2 es
10 independientemente halo, pseudohalo, hidroxilo, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, carboxi, carboxialquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alqueno que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquino que contiene de 1 a 2 triples enlaces,
15 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo,
20 heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo,
25 arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterocicliloxi, heterociclilalcoxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, aralcoxycarboniloxi, aminocarboniloxi,
30 alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino,

isotioureido, amidino, alquilamidino, arilamidino,
 aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo,
 arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo,
 alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo,
 5 diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilamino,
 dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino,
 alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino,
 aralcoxicarbonilamino, arilcarbonilamino,
 arilcarbonilaminoalquilo, ariloxycarbonilaminoalquilo,
 10 ariloxiarilcarbonilamino, ariloxycarbonilamino,
 alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino,
 heteroarilsulfonilamino, heterociclicilsulfonilamino,
 heteroariltio, azido, $-N^+(R^{24})_3$, $-P(R^{25})_2$, $-P(O)(R^{25})_2$,
 $-OP(O)(R^{25})_2$, $-N(R^{24})C(O)R^{26}$, dialquilsosfonilo,
 15 alquilarilsosfonilo, diarilsosfonilo, hidroxiosfonilo,
 alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, carboxialquiltio,
 tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi,
 arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxiosulfoniloxi,
 alcoxiosulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilaminosulfoniloxi,
 20 dialquilaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi,
 diarilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi,
 alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo,
 arilsulfonilo, hidroxiosulfonilo, alcoxiosulfonilo,
 aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo,
 25 arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o
 alquilarilaminosulfonilo; o dos grupos Q^2 , que sustituyen
 átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, juntos forman
 alquilenodioxo (es decir, $-O-(CH_2)_y-O-$), tioalquilenoxo (es
 decir, $-S-(CH_2)_y-O-$) o alquilenoditioxo (es decir, $-S-(CH_2)_y-$
 30 $S-$) donde y es 1 ó 2; o dos grupos Q^2 , que sustituyen el
 mismo átomo, juntos forman alquileno,

donde R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ y R²⁸ son como se han definido anteriormente;

en forma de un estereoisómero, racemato o mezclas de los mismos; o en forma de un derivado farmacéuticamente aceptable
5 de los mismos.

Los grupos R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan de tal modo que el compuesto resultante tenga actividad moduladora de los receptores nucleares, tal como en al menos un ensayo descrito en este documento, tal como actividad antagonista o agonista
10 de FXR y, en ciertas realizaciones, a una IC₅₀ o EC₅₀ de menos de aproximadamente 100 µM. Los valores de IC₅₀ o EC₅₀ de FXR para los compuestos proporcionados en este documento son, en ciertas realizaciones, menores de aproximadamente 50 µM, 25 µM, 10 µM, 1 µM, 100 nM, 10 nM o 1 nM.

También son de interés cualquier derivado farmacéuticamente aceptable, incluyendo sales, ésteres, enol éteres, enol ésteres, solvatos, hidratos y profármacos de los compuestos descritos en este documento. Las sales farmacéuticamente aceptables, incluyen sales amina, tales
20 como, aunque sin limitación, N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetil-bencimidazol, dietilamina y otras
25 alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metales alcalinos tales como, aunque sin limitación, litio, potasio y sodio; sales de metales alcalino-térreos tales como, aunque sin limitación, bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición tales como, aunque sin
30 limitación, zinc, aluminio, y otras sales metálicas tales como hidrogenofosfato sódico y fosfato disódico; y también

incluyendo sales de ácidos minerales tales como clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos.

5 También se proporcionan composiciones farmacéuticas formuladas para su administración por una vía y medio apropiados que contienen concentraciones eficaces de uno o más de los compuestos proporcionados en este documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, que
10 suministra cantidades eficaces para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos que están modulador o afectados de otro modo por la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad de FXR y/o los receptores nucleares huérfanos, o en
15 los que está implicada la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad FXR y/o los receptores nucleares huérfanos. Las cantidades y concentraciones eficaces son eficaces para mejorar cualquiera de los síntomas de cualquiera de las enfermedades o trastornos.

20 Se proporcionan métodos para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por o en los que está implicada la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad de FXR y/o receptores nucleares huérfanos. Dichos métodos incluyen
25 métodos para el tratamiento, prevención y mejora de uno o más síntomas de hipercolesterolemia, hiperlipoproteïnemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia, hiperglucemia, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad de cálculos biliares, acné vulgar, afecciones cutáneas
30 acneiformes, diabetes, enfermedad de Parkinson, cáncer, enfermedad de Alzheimer, inflamación, trastornos inmunológicos, trastornos de los lípidos, obesidad, afecciones caracterizadas por una función alterada de la

barrera epidérmica, hiperlipidemia, colestasis; enfermedad oclusiva periférica, apoplejía isquémica, obesidad, patologías asociadas con elevados niveles de colesterol, incluyendo sin limitación, arteriopatía coronaria, angina pectoral, arteriopatía de la carótida, apoplejías, 5 arteriosclerosis cerebral, trastornos relacionados con la resistencia a la insulina, incluyendo sin limitación, xantoma, intolerancia a la glucosa, un aumento en los niveles de triglicéridos en plasma y una disminución en las 10 concentraciones del colesterol de lipoproteína de alta densidad, hipertensión, hiperuricemia, partículas lipoproteicas de densidad más pequeña, y mayores niveles en circulación de inhibidor-1 del activador de plasminógeno, afecciones de diferenciación alterada o proliferación en 15 exceso de la epidermis o la membranas mucosas, o trastornos cardiovasculares, usando uno o más de los compuestos proporcionados en este documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se proporcionan métodos para modular la 20 actividad de los receptores nucleares, incluyendo FXR y/o receptores nucleares huérfanos, usando los compuestos y composiciones proporcionados en este documento. Los compuestos y composiciones proporcionados en este documento son activos en ensayos que miden la actividad de los 25 receptores nucleares, incluyendo FXR y/o receptores nucleares huérfanos, incluyendo los ensayos proporcionados en este documento. Estos métodos incluyen inhibir y regular positivamente la actividad de los receptores nucleares, incluyendo FXR y/o receptores nucleares huérfanos.

30 También se proporcionan métodos para reducir los niveles de colesterol en un sujeto en lo necesite por la administración de uno o más compuestos o composiciones proporcionados en este documento.

Se proporcionan métodos para modular el metabolismo del colesterol usando los compuestos y composiciones proporcionados en este documento.

5 También se proporcionan métodos para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de enfermedades o trastornos que están afectados por los niveles de colesterol, triglicéridos, o ácidos biliares por la administración de uno o más de los compuestos y composiciones proporcionados en este documento.

10 En la práctica de los métodos, se administran cantidades eficaces de los compuestos o composiciones que contienen concentraciones terapéuticamente eficaces de los compuestos, que están formulados para suministro sistémico, incluyendo suministro parenteral, oral, o intravenoso, o para aplicación local o tópica, para el tratamiento de enfermedades o 15 trastornos mediados por los receptores nucleares, incluyendo FXR y/o receptores nucleares huérfanos, o enfermedades o trastornos en que está implicada la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad de FXR y/o de los receptores nucleares huérfanos, incluyendo 20 hipercolesterolemia, hiperlipoproteïnemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia, hiperglucemia, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad de cálculos biliares, acné vulgar, afecciones cutáneas acneiformes, diabetes, enfermedad de Parkinson, cáncer, 25 enfermedad de Alzheimer, inflamación, trastornos inmunológicos, trastornos de los lípidos, obesidad, afecciones caracterizadas por una función alterada de la barrera epidérmica, hiperlipidemia, colestasis, enfermedad oclusiva periférica, apoplejía isquémica, afecciones de 30 diferenciación alterada o proliferación en exceso de la epidermis o las membranas mucosas, o trastornos cardiovasculares, a un individuo que muestra los síntomas de estas enfermedades o trastornos. Las cantidades son eficaces

para mejorar o eliminar uno o más síntomas de las enfermedades o trastornos.

Se proporcionan artículos de fabricación que contienen material de envasado, un compuesto o composición, o un
5 derivados farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionado en este documento, que es eficaz para modular la actividad de los receptores nucleares, incluyendo FXR y/o receptores nucleares huérfanos, o para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o
10 trastornos mediadas por receptores nucleares, incluyendo FXR y/o receptores nucleares huérfanos, o enfermedades o trastornos en los que está implicada la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad de FXR y/o de los receptores nucleares huérfanos, dentro del material de
15 envasado, y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para modular la actividad de los receptores nucleares, incluyendo FXR y/o receptores nucleares huérfanos, o para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más
20 síntomas de enfermedades o trastornos mediadas por los receptores nucleares, incluyendo FXR y/o receptores nucleares huérfanos, o enfermedades o trastornos en los que está implicada la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad de FXR y/o de los receptores
25 nucleares huérfanos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

A. Definiciones

Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el
30 mismo significado que el comprendido habitualmente por los especialistas en la técnica a la que pertenece esta invención. En el caso de de que haya una pluralidad de definiciones para un término en este documento, prevalecerán

aquellos de esta sección salvo que se indique otra cosa.

Como se usa en este documento, un receptor nuclear es un miembro de una superfamilia de proteínas reguladoras que son receptores para, por ejemplo, esteroides, retinoides, vitamina D y hormonas tiroideas. Estas proteínas se unen a elementos de acción en cis en los promotores de sus genes diana y modulan la expresión génica en respuesta a un ligando para las mismas. Los receptores nucleares pueden clasificarse en base a las propiedades de unión al ADN. Por ejemplo, los receptores de glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, progestina y mineralocorticoides se unen en forma de homodímeros a elementos de respuesta a hormonas (HRE) organizados como repeticiones invertidas. Otro ejemplo son receptores, incluyendo aquellos activados por ácido retinoico, hormona tiroidea, vitamina D₃, ácidos grasos/proliferadores de peroxisomas y ecdisona, que se unen a HRE en forma de heterodímeros con un compañero común, el receptor X retinoide (RXR). Entre los últimos receptores están los FXR.

Como se usa en este documento, un receptor nuclear huérfano es un producto génico que contiene las características estructurales de un receptor nuclear que se identificó sin ningún conocimiento previo de su asociación con un ligando putativo y/o para el que se desconoce el ligando natural. Según esta definición, los receptores nucleares huérfanos incluyen, sin limitación, el receptor X farnesoide (FXR), el receptor X hepático (LXR α y β), el receptor X retinoide (RXR α , β y γ), y el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR α , β , y γ) (véase, Giguere (1999) Endocrine Reviews 20 (5): 689-725).

Como se usa en este documento, el receptor X farnesoide o FXR se refiere a todas las formas de mamífero de dicho

receptor incluyendo, por ejemplo, isoformas de corte y empalme alternativo e isoformas de origen natural (véase, por ejemplo Huber *et al.* (2002) *Gene* 290:35-43). Las especies de FXR representativas incluyen, sin limitación, FXR de rata (N° de acceso a GenBank NM_021745), FXR de ratón (N° de acceso a GenBank NM_009108), y FXR humano (N° de acceso a GenBank NM_005123).

Como se usa en este documento, los derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto incluyen sales, ésteres, enol éteres, enol ésteres, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos del mismo. Dichos derivados pueden prepararlos fácilmente los especialistas en esta técnica usando métodos conocidos para dicha derivatización. Los compuestos producidos pueden administrarse a animales o seres humanos sin efectos tóxicos sustanciales y son farmacéuticamente activos o son profármacos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, sales amina tales como, aunque sin limitación N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metales alcalinos, tales como litio, potasio y sodio; sales de metales alcalino-térreos, tales como bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como zinc; y otras sales metálicas, tales como hidrogenofosfato sódico y fosfato disódico; y también incluyendo sales de ácidos minerales, tales como clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y

fumaratos. Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen ésteres de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo y heterociclicilo de grupos ácidos, incluyendo ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos y ácidos borónicos. Los enol éteres farmacéuticamente aceptables incluyen derivados de fórmula $C=C(OR)$ donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclicilo. Los enol ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen derivados de fórmula $C=C(OC(O)R)$ donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclicilo. Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con una o más moléculas de disolvente o agua, o de 1 a aproximadamente 100, o de 1 a aproximadamente 10, o de uno a aproximadamente 2, 3 ó 4, moléculas de disolvente o agua.

Como se usa en este documento, tratamiento significa cualquier modo en que se mejora o se altera beneficiosamente de otro modo uno o más de los síntomas de una enfermedad o trastorno. Tratamiento también abarca cualquier uso farmacéutico de las composiciones de este documento, tal como el uso para tratar enfermedades o trastornos mediadas por los receptores nucleares, incluyendo FXR y/o receptores nucleares huérfanos, o enfermedades o trastornos en los que está implicada la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad de FXR y/o de los receptores nucleares huérfanos.

Como se usa en este documento, mejora de los síntomas de un trastorno particular administrando un como o composición farmacéutica particular se refiere a una disminución, sea permanente o temporal, duradera o transitoria que puede

atribuirse a o asociarse con la administración de la composición.

Como se usa en este documento, la IC_{50} se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de
5 ensayo particular que consigue una inhibición del 50% de una respuesta máxima, tal como la modulación de la actividad de FXR, en un ensayo que mide dicha respuesta.

Como se usa en este documento, EC_{50} se refiere a una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de
10 ensayo particular que provoca una respuesta dependiente de la dosis al 50% de la expresión máxima de una respuesta particular que se induce, provoca o potencia por el compuesto de ensayo particular.

Como se usa en este documento, un profármaco es un
15 compuesto que, después de su administración *in vivo*, se metaboliza por una o más etapas o procesos o se convierte de otro modo en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, se modifica el compuesto farmacéuticamente activo
20 de modo que el compuesto activo se regenere por procesos metabólicos. Los profármacos de un compuesto de la invención pueden prepararse modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal modo que se escindan las modificaciones, en manipulación rutinaria o *in vivo*, en el
25 compuesto parental de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que se une un grupo hidroxilo, amino o mercapto a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo
30 libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la invención.

El profármaco puede diseñarse para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar los efectos secundarios o toxicidad, para mejorar el aroma de un fármaco o para alterar
5 otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de los procesos farmacodinámicos y el metabolismo del fármaco *in vivo*, los especialistas en esta técnica pueden diseñar, una vez se conoce el compuesto farmacéuticamente activo, profármacos del compuesto (véase,
10 por ejemplo, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry. A Biochemical Approach*, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392).

Debe entenderse que los compuestos proporcionados en este documento pueden contener centros quirales. Dichos
15 centros quirales pueden ser de configuración (R) o (S), o puede ser una mezcla de los mismos. Por tanto, los compuestos proporcionados en este documento pueden ser enantioméricamente puros, o pueden ser mezclas estereoisoméricas o diastereoméricas. En el caso de restos
20 aminoacídicos, dichos restos pueden ser de forma L o D. La configuración para los restos aminoacídicos de origen naturales generalmente es L. Cuando no se especifica, el residuo es de forma L. Como se usa en este documento, el término "aminoácido" se refiere a α -aminoácidos que son
25 racémicos, o de configuración D o L. La denominación "d" precedente a la denominación de un aminoácido (por ejemplo, dAla, dSer, dVal, etc.) se refiere al isómero D del aminoácido. La denominación "dl" precedente a la denominación de un aminoácido (por ejemplo, dIPip) se refiere a una mezcla
30 de los isómeros L y D del aminoácido. Debe entenderse que los centros quirales de los compuestos proporcionados en este documento pueden experimentar epimerización *in vivo*. Por

tanto, un especialista en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que experimentan epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (S).

5 Cuando los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de simetría geométrica, y salvo que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Asimismo, también se pretende que estén

10 incluidas todas las formas tautoméricas.

Como se usa en este documento, sustancialmente puro significa suficientemente homogéneo para parecer libre de impurezas fácilmente detectables determinadas por métodos convencionales de análisis, tales como cromatografía en capa

15 fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y espectrometría de masas (MS), usados por los especialistas en la técnica para evaluar dicha pureza, o suficientemente puro de modo que la purificación adicional no alteraría de forma detectable las propiedades

20 físicas y químicas, tales como las actividades enzimáticas y biológicas, de la sustancia. Los métodos de purificación de los compuestos para producir compuestos sustancialmente puros químicamente son conocidos para los especialistas en la técnica. Un compuesto sustancialmente puro químicamente puede

25 ser, sin embargo, una mezcla de estereoisómeros. En dichos casos, la purificación adicional puede aumentar la actividad específica del compuesto. Pueden prepararse isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y (S), o (D) y (L) usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando

30 técnicas convencionales, tales como HPLC de fase inversa.

Como se usa en este documento, la nomenclatura alquilo, alcoxi, carbonilo, etc. se usa como entienden generalmente los especialistas en esta técnica.

Como se usa en este documento, las cadenas de carbono alquilo, alqueno y alquino, si no se especifica, contienen de 1 a 20 carbonos, o de 1 a 16 carbonos, y son lineales o ramificadas. Las cadenas de carbono alqueno de 2 a 20 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 8 dobles enlaces, y las cadenas de carbono alqueno de 2 a 16 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 5 dobles enlaces. Las cadenas de carbono alquino de 2 a 20 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 8 triples enlaces, y las cadenas de carbono alquino de 2 a 16 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 5 triples enlaces. Los grupos alquilo, alqueno y alquino ejemplares de este documento incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo e isohexilo. Como se usa en este documento, alquilo inferior, alqueno inferior, y alquino inferior se refieren a cadenas de carbono que tienen de aproximadamente 1 o aproximadamente 2 carbonos hasta aproximadamente 6 carbonos. Como se usa en este documento, "alqu(en)(in)ilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

Como se usa en este documento, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo mono- o multicíclicos saturados, en ciertas realizaciones de 3 a 10 átomos de carbono, en otras realizaciones de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalqueno y cicloalquino se refieren a sistemas de anillo mono- o multicíclicos que incluyen respectivamente al menos un doble enlace y al menos un triple enlace. Los grupos cicloalqueno y cicloalquino pueden contener, en ciertas realizaciones, de 3 a 10 átomos de carbono, conteniendo los grupos cicloalqueno, en realizaciones adicionales, de 4 a 7 átomos de carbono y conteniendo los grupos cicloalquino, en realizaciones adicionales, de 8 a 10 átomos de carbono. Los

sistemas de anillo de los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo pueden estar compuestos por uno o dos o más anillos que pueden estar unidos juntos en un modo condensado, cruzado o espiro-conectado. "Cicloalqu(en)(in)ilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

Como se usa en este documento, "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido", "alquinilo sustituido", "cicloalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido", y "cicloalquinilo sustituido" se refieren a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo, respectivamente, que están sustituidos con uno o más sustituyentes, en ciertas realizaciones de uno a tres o cuatro sustituyentes, donde los sustituyentes son como se definen en este documento, generalmente seleccionados entre Q¹ como se ha definido anteriormente en el sumario de la invención.

Como se usa en este documento, "arilo" se refiere a grupos monocíclicos o multicíclicos aromáticos que contienen de 6 a 19 átomos de carbono. Los grupos arilo incluyen grupos tales como fluorenilo, fluorenilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, naftilo y naftilo sustituido.

Como se usa en este documento, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico, en ciertas realizaciones, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 miembros donde uno o más, en una realización de 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, es decir, un elemento diferente a carbono, incluyendo nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente condensado a un anillo benceno. Los grupos heteroarilo incluyen furilo, imidazolilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-metilpirrolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

Como se usa en este documento, un grupo "heteroarilio" es un grupo heteroarilo que está cargado positivamente en uno o más de los heteroátomos.

Como se usa en este documento, "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico, en una realización de 3 a 10 miembros, en otra realización de 4 a 7 miembros, en una realización adicional de 5 a 6 miembros, donde uno o más, en ciertas realizaciones, de 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, es decir, un elemento diferente a carbono, incluyendo, aunque sin limitación, nitrógeno, oxígeno o azufre. En realizaciones en las que el o los heteroátomos son nitrógeno, el nitrógeno está opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, acilo, guanidino, o el nitrógeno puede estar cuaternizado para forma un grupo amonio donde los sustituyentes se seleccionan como anteriormente.

Como se usa en este documento, "arilo sustituido", "heteroarilo sustituido" y "heterociclilo sustituido" se refieren a grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo, respectivamente, que están sustituidos con uno o más sustituyentes, en ciertas realizaciones de uno a tres o cuatro sustituyentes, donde los sustituyentes son como se define en este documento, generalmente seleccionados entre Q^1 como se ha definido anteriormente en el sumario de la invención.

Como se usa en este documento, "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo en que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo está remplazado por un grupo arilo.

Como se usa en este documento, "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo en que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo está remplazado por un grupo heteroarilo.

5 Como se usa en este documento, "halo", "halógeno" o "haluro" se refieren a F, Cl, Br o I.

Como se usa en este documento, pseudohaluros o grupos pseudohalo son grupos que se comportan de forma sustancialmente similar a los haluros. Dichos compuestos
10 pueden usarse del mismo modo y tratarse de la misma manera que los haluros. Los pseudohaluros incluyen, aunque sin limitación, cianuro, cianato, tiocianato, selenocianato, trifluorometoxi, y azida.

Como se usa en este documento, "haloalquilo" se refiere
15 a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están remplazados por halógeno. Dichos grupos incluyen clorometilo, trifluorometilo y 1-cloro-2-fluoroetilo.

Como se usa en este documento, "haloalcoxi" se refiere a
20 -OR en el que R es un grupo haloalquilo.

Como se usa en este documento, "sulfinilo" o "tionilo" se refiere a -S(O)-. Como se usa en este documento, "sulfonilo" o "sulfurilo" se refiere a -S(O)₂-. Como se usa en este documento, "sulfo" se refiere a -S(O)₂O-.

25 Como se usa en este documento, "oxicarbonilo" o "carboniloxi" se refiere a un radical divalente, -C(O)O-.

Como se usa en este documento, "aminocarbonilo" se refiere a -C(O)NH₂.

Como se usa en este documento, "alquilaminocarbonilo" se
30 refiere a -C(O)N(H)R en el que R es alquilo, incluyendo alquilo inferior. Como se usa en este documento, "dialquilaminocarbonilo" se refiere a -C(O)N(R')R en el que

R' y R son independientemente alquilo, incluyendo alquilo inferior; "carboxamida" se refiere a grupos de fórmula $-N(R')C(O)R$ en los que R' y R son independientemente alquilo, incluyendo alquilo inferior.

5 Como se usa en este documento, "diarilaminocarbonilo" se refiere a $-C(O)N(R)R'$ en el que R y R' se seleccionan independientemente entre arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo.

10 Como se usa en este documento, "arilalquilaminocarbonilo" se refiere a $-C(O)N(R)R'$ en el que uno de R y R' es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo, y el otro de R y R' es alquilo, incluyendo alquilo inferior.

15 Como se usa en este documento, "arilaminocarbonilo" se refiere a $-C(O)N(H)R$ en el que R es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo.

 Como se usa en este documento, "carboxi" se refiere a $-C(O)OH$.

20 Como se usa en este documento, "alcoxicarbonilo" se refiere a $-C(O)OR$ en el que R es alquilo, incluyendo alquilo inferior.

 Como se usa en este documento, "ariloxicarbonilo" se refiere a $-C(O)OR$ en el que R es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo.

25 Como se usa en este documento, "alcoxi" y "alquiltio" se refieren a $-OR$ y $-SR$, en los que R es alquilo, incluyendo alquilo inferior.

30 Como se usa en este documento, "ariloxi" y "ariltio" se refieren a $-OR$ y $-OR$, en los que R es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo.

 Como se usa en este documento, "aralcoxi" se refiere a $-OR$ en el que R es aralquilo, tal como bencilo.

Como se usa en este documento, "alquileno" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático divalente lineal, ramificado o cíclico, en ciertas realizaciones lineal o ramificado, que tiene en una realización de 1 a 5 aproximadamente 20 átomos de carbono, que tiene en otra realización de 1 a 12 carbonos. En una realización adicional, alquileno incluye alquileno inferior. Opcionalmente puede insertarse a lo largo del grupo alquileno uno o más oxígenos, azufres, incluyendo grupos $S(=O)$ y $S(=O)_2$, u opcionalmente 10 átomos de nitrógeno sustituidos, incluyendo grupos $-NR-$ y $-N^+RR-$, donde el o los sustituyentes de nitrógeno son alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o COR' , donde R' es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-OY$ o $-NYY$, donde Y es hidrógeno, alquilo, 15 arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo. Los grupos alquileno incluyen metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-(CH_2)_3-$), metilendioxi ($-O-CH_2-O-$) y etilendioxi ($-O-(CH_2)_2-O-$). El término "alquileno inferior" se refiere a grupos alquileno que tienen de 1 a 6 carbonos. En ciertas 20 realizaciones, los grupos alquileno son alquileno inferior, incluyendo alquileno de 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en este documento, "azalquileno" se refiere a $-(CRR)_n-NR-(CRR)_m-$, donde n y m son cada uno independientemente un número entero de 0 a 4. Como se usa en 25 este documento, "oxalquileno" se refiere a $-(CRR)_n-O-(CRR)_m-$, donde n y m son cada uno independientemente un número entero de 0 a 4. Como se usa en este documento, "tialquileno" se refiere a $-(CRR)_n-S-(CRR)_m-$, $-(CRR)_n-S(=O)-(CRR)_m-$, y $-(CRR)_n-S(=O)_2-(CRR)_m-$, donde n y m son cada uno independientemente un 30 número entero de 0 a 4.

Como se usa en este documento, "alquenileno" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático divalente lineal,

ramificado o cíclico, en una realización lineal o ramificado, que tiene en ciertas realizaciones de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono y al menos un doble enlace, en otras realizaciones de 1 a 12 carbonos. En otras realizaciones, los grupos alquenileno incluyen alquenileno inferior. Opcionalmente pueden insertarse a lo largo del grupo alquenileno uno o más oxígenos, azufres o átomos opcionalmente sustituidos de nitrógeno, donde el sustituyente de nitrógeno es alquilo. Los grupos alquenileno incluyen -CH=CH-CH=CH- y -CH=CH-CH₂-. El término "alquenileno inferior" se refiere a grupos que tienen de 2 a 6 carbonos. En ciertas realizaciones, los grupos alquenileno son alquenileno inferior, incluyendo alquenileno de 3 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en este documento, "alquinileno" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático divalente lineal, ramificado o cíclico, en ciertas realizaciones lineal o ramificado, que tiene en una realización de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono y al menos un triple enlace, en otra realización de 1 a 12 carbonos. En una realización adicional, alquinileno incluye alquinileno inferior. Opcionalmente puede insertarse a lo largo del grupo alquinileno uno o más oxígenos, azufres o átomos de nitrógeno opcionalmente sustituidos, donde el sustituyente de nitrógeno es alquilo. Los grupos alquinileno incluyen -C≡C-C≡C-, -C≡C- y -C≡C-CH₂-. El término "alquinileno inferior" se refiere a grupos alquinileno que tienen de 2 a 6 carbonos. En ciertas realizaciones, los grupos alquinileno son alquinileno inferior, incluyendo alquinileno de 3 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en este documento, "alqu(en)(in)ileno" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático divalente lineal, ramificado o cíclico, en ciertas realizaciones lineal o ramificado, que tiene en una realización de 2 a

aproximadamente 20 átomos de carbono y al menos un triple enlace, y al menos un doble enlace; en otra realización de 1 a 12 carbonos. En otras realizaciones, alqu(en)(in)ileno incluye alqu(en)(in)ileno inferior. Opcionalmente puede insertarse a lo largo del grupo alquinileno uno o más oxígenos, azufres o átomos de nitrógeno opcionalmente sustituidos, donde el sustituyente de nitrógeno es alquilo. Los grupos alqu(en)(in)ileno incluyen $-C=C-(CH_2)_n-C\equiv C-$, donde n es 1 ó 2, El término "alqu(en)(in)ileno inferior" se refiere a grupos alqu(en)(in)ileno que tienen hasta 6 carbonos. En ciertas realizaciones, los grupos alqu(en)(in)ileno tienen aproximadamente 4 átomos de carbono.

Como se usa en este documento, "cicloalquileno" se refiere a un sistema de anillo mono-o multicíclico saturado divalente, en ciertas realizaciones de 3 a 10 átomos de carbono, en otras realizaciones de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquenileno y cicloalquinileno se refieren a sistemas de anillo mono- o multicíclicos divalentes que incluyen respectivamente al menos un doble enlace y al menos un triple enlace. Los grupos cicloalquenileno y cicloalquinileno pueden contener, en ciertas realizaciones, de 3 a 10 átomos de carbono, conteniendo los grupos cicloalquenileno en ciertas realizaciones de 4 a 7 átomos de carbono y conteniendo los grupos cicloalquinileno en ciertas realizaciones de 8 a 10 átomos de carbono. Los sistemas de anillo de los grupos cicloalquileno, cicloalquenileno y cicloalquinileno pueden estar compuestos por un anillo o dos o más anillos que pueden estar unidos en un modo condensado, cruzado o espiro-conectado. "Cicloalqu(en)(in)ileno" se refiere a un grupo cicloalquileno que contiene al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

Como se usa en este documento, "alquilenos sustituidos", "alquilenos sustituidos", "alquilenos sustituidos", "cicloalquilenos sustituidos", "cicloalquilenos sustituidos" y "cicloalquilenos sustituidos" se refieren a grupos alquilenos, alquilenos, alquilenos, cicloalquilenos, cicloalquilenos y cicloalquilenos, respectivamente, que están sustituidos con uno o más sustituyentes, en ciertas realizaciones de uno a tres o cuatro sustituyentes, donde los sustituyentes son como se definen en este documento, generalmente seleccionados entre Q^1 como se ha definido anteriormente en el sumario de la invención.

Como se usa en este documento, "arileno" se refiere a un grupo aromático divalente monocíclico o policíclico, en ciertas realizaciones monocíclico, que tiene en una realización de 5 a aproximadamente 20 átomos de carbono y al menos un anillo aromático, en otra realización de 5 a 12 carbonos. En otras realizaciones, arileno incluye amileno inferior. Los grupos arileno incluyen 1,2-, 1,3- y 1,4-fenileno. El término "arileno inferior" se refiere a grupos arileno que tienen 5 ó 6 carbonos.

Como se usa en este documento, "heteroarileno" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico divalente, en una realización de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 miembros donde uno o más, en ciertas realizaciones de 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, es decir, un elemento diferente a carbono, incluyendo nitrógeno, oxígeno o azufre.

Como se usa en este documento, "heterociclileno" se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico divalente, en ciertas realizaciones de 3 a 10 miembros, en una realización de 4 a 7 miembros, en otra realización de 5 a 6 miembros, donde uno o más, incluyendo de

1 a 3, de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, es decir, un elemento diferente a carbono, incluyendo nitrógeno, oxígeno o azufre.

Como se usa en este documento, "arileno sustituido",
5 "heteroarileno sustituido" y "heterociclileno sustituido" se refieren a grupos arileno, heteroarileno y heterociclileno, respectivamente, que están sustituidos con uno o más sustituyentes, en ciertas realizaciones de uno a tres o cuatro sustituyentes, donde los sustituyentes son como se
10 define en este documento, generalmente seleccionados entre Q^1 como se ha definido anteriormente en el sumario de la invención.

Como se usa en este documento, "alquilideno" se refiere a un grupo divalente, tal como $=CR'R''$, que está unido a un
15 átomo de otro grupo, formando un doble enlace. Los grupos alquilideno incluyen metilideno ($=CH_2$) y etilideno ($=CHCH_3$). Como se usa en este documento, "arilalquilideno" se refiere a un grupo alquilideno en el que R' o R'' es un grupo arilo. Los grupos "cicloalquilideno" son aquellos en los que R' y R'' se
20 unen para formar un anillo carbocíclico. Los grupos "heterociclilideno" son aquellos en los que al menos uno de R' y R'' contiene un heteroátomo en la cadena, y R' y R'' se unen para formar un anillo heterocíclico.

Como se usa en este documento, "amido" se refiere al
25 grupo divalente $-C(O)NH-$. "Tioamido" se refiere al grupo divalente $-C(S)NH-$. "Oxiamido" se refiere al grupo divalente $-OC(O)NH-$. "Tiamido" se refiere al grupo divalente $-SC(O)NH-$. "Ditiamido" se refiere al grupo divalente $-SC(S)NH-$. "Ureido" se refiere al grupo divalente $-HNC(O)NH-$. "Tioureido" se
30 refiere al grupo divalente $-HNC(S)NH-$.

Como se usa en este documento, "semicarbazida" se refiere a $-NHC(O)NHNH-$. "Carbazato" se refiere al grupo divalente $-OC(O)NHNH-$. "Isotiocarbazato" se refiere al grupo

divalente $-\text{SC}(\text{O})\text{NHNH}-$. "Tiocarbazato" se refiere al grupo divalente $-\text{OC}(\text{S})\text{NHNH}-$. "Sulfonilhidrazida" se refiere al grupo $-\text{SO}_2\text{NHNH}-$. "Hidrazida" se refiere al grupo divalente $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-$. "Azo" se refiere al grupo divalente $-\text{N}=\text{N}-$.
 5 "Hidrazinilo" se refiere al grupo divalente $-\text{NH}-\text{NH}-$.

Cuando no se especifica el número de cualquier sustituyente dado (por ejemplo, "haloalquilo"), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más del mismo o de diferentes halógenos.
 10 Como otro ejemplo, "alcoxifenilo C_{1-3} " puede incluir uno o más del mismo o de diferentes grupos alcoxi que contienen uno, dos o tres carbonos.

Como se usa en este documento, los siguientes términos tienen su significado aceptado en la bibliografía química:

15	AcOH	ácido acético
	Cbz	carbamato de bencilo
	CDI	carbonil diimidazol
	CHCl_3	cloroformo
	conc.	Concentrado
20	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM	diclorometano
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
25	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol (100%)
	Et_2O	éter dietílico
	Hex	hexanos
	H_2SO_4	ácido sulfúrico
30	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	Pd (0)	paladio (0)
	Pd/C	paladio sobre carbono activado

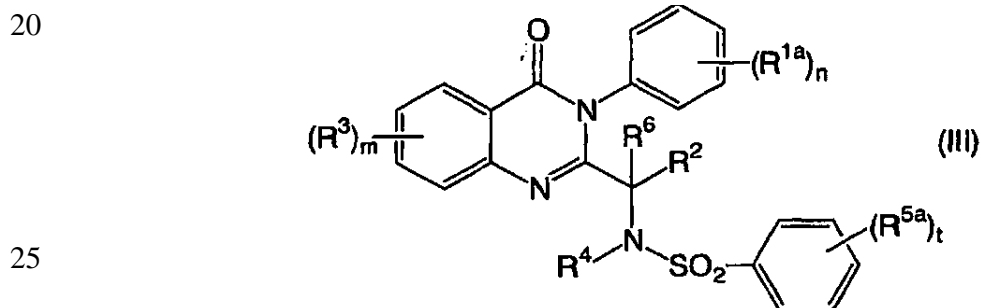
PPh ₃	trifenilfosfina
TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético

5 Como se usa en este documento, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácido y otro compuesto son, salvo que se indique otra cosa, de acuerdo con su uso habitual, abreviaturas reconocidas, o la comisión IUPAC-IUB sobre nomenclatura bioquímica (véase, (1972) *Biochem.* 77:942-10 944).

B. Moduladores de quinazolinona de los receptores nucleares

Se proporcionan compuestos para su uso en composiciones y métodos para modular la actividad de los receptores nucleares. En particular, se proporcionan compuestos para su 15 uso en composiciones y métodos para modular el receptor X farnesoide (FXR) y/o los receptores nucleares huérfanos.

En una realización, los compuestos son los compuestos de fórmula (III):



en la que:

30 n es un número entero de 0 a 5;

m es un número entero de 0 a 4;

t es un número entero de 0 a 5;

cada R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi,

aralcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalcoxi, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalcoxi, y arilo (opcionalmente sustituido con uno
 5 o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halo, ciano, carboxi, ciano, y alcoxycarbonilo);

R^2 es hidrógeno o alquilo;

10 cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halo, hidroxilo, aralcoxi, alcoxycarbonilalcoxi, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, halo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano), heteroarilo y heterociclilo;

15 R^4 es hidrógeno o alquilo;

cada R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halo, alquilcarbonilo, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, nitro, y $-N(R^{24})C(O)R^{26}$;

20 o dos grupos R^{5a} adyacentes forman un arilo, heterociclilo o heteroarilo; y

R^6 es hidrógeno o alquilo.

De este grupo de compuestos, un subgrupo preferido es aquellos compuestos en los que m es 0 ó 1, n es 1 y cada R^{1a}
 25 es alcoxi.

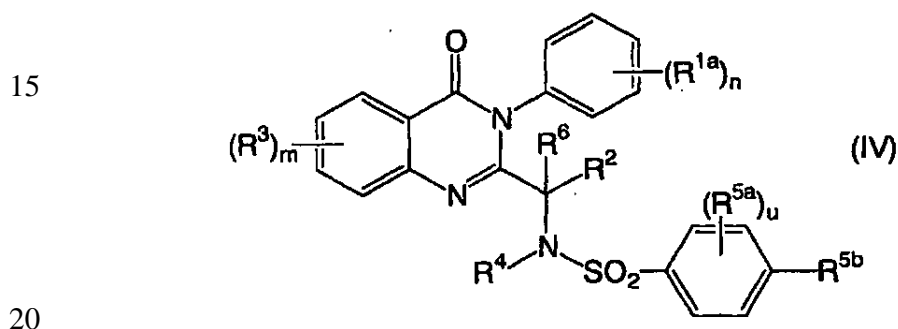
Otro subgrupo preferido es aquellos compuestos en los que m es 0 ó 1, n es 1, 2 ó 3 y cada R^{1a} se selecciona entre alquilo.

30 Otro subgrupo preferido es aquellos compuestos en los que m es 0 ó 1, n es 1 y cada R^{1a} se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, y ciano.

Otro subgrupo preferido es aquellos compuestos en los que m es 0 ó 1, n es 0 ó 1 y cada R^{1a} se selecciona entre carboxi, dialquilamino, hidroxilo, alcoxialcoxi, alcoxycarbonilalcoxi, aralcoxi, y heterociclilalcoxi.

5 Otro subgrupo preferido es aquellos compuestos en los que m es 0 ó 1, n es 1 y R^{1a} se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo y heteroarilo. Incluso son más preferidos en este subgrupo aquellos compuestos en los que el grupo arilo es fenilo.

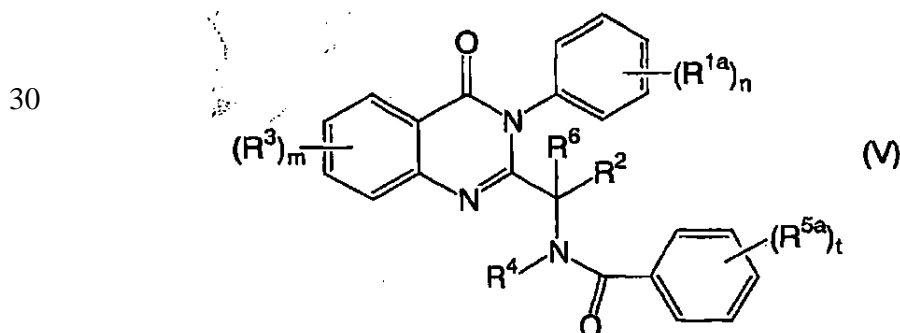
10 En otra realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en este documento tienen la fórmula (IV):



en la que R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , m y n se seleccionan como anteriormente; u es un número entero de 0 a 4; y R^{5b} es terc-butilo o isopropilo. En otra realización, R^{5b} es terc-

25 butilo. En otra realización, R^{5b} es isopropilo.

En otra realización, los compuestos son los compuestos de fórmula (V):



en la que:

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 1 a 5;

5 t es un número entero de 0 a 5;

cada R^{1a} se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, aralcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, y dialquilamino;

10 R^2 y R^6 cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, y halo; y

R^4 es metilo;

15 cada R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, halo, y arilo o dos grupos R^{5a} adyacentes forman un arilo, heterociclilo o heteroarilo.

20 De este grupo de compuestos, un subgrupo preferido es aquellos compuestos en los que m es 0 ó 1, n es 1 y cada R^{1a} es alcoxi.

Otro subgrupo preferido es aquellos compuestos en los que m es 0 ó 1, n es 1, 2 ó 3 y cada R^{1a} se selecciona entre alquilo.

25 Otro subgrupo preferido es aquellos compuestos en los que m es 0 ó 1, n es 0 ó 1 y cada R^{1a} se selecciona independientemente entre dialquilamino, aralcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi.

30 En otra realización, los compuestos para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en este documento tienen cualquiera de las fórmulas III a V, donde Q^2 es halo, pseudohalo, aralcoxi o nitro; o dos grupos Q^2 cualesquiera, que sustituyen carbonos adyacentes, juntos forman alquilenodioxi. En otra realización, Q^2 es nitro, fluoro,

benciloxi o cloro; o dos grupos Q^2 , que sustituyen carbonos adyacentes, juntos forman metilenodioxi.

De los compuestos descritos en este documento, los compuestos más preferidos son aquellos seleccionados entre el
5 grupo compuesto por los siguientes:

- 4-terc-butil-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
4-terc-butil-N-{1-[6-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
10 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
4-terc-butil-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida;
15 4-terc-butil-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
20 4-terc-butil-N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida; y
{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico.
25

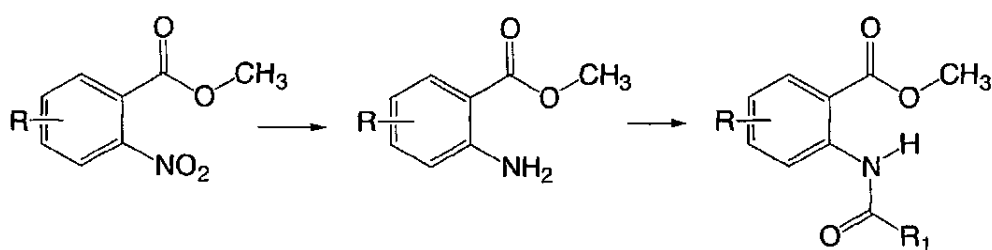
C. Preparación de los compuestos

Los materiales de partida en los ejemplos de síntesis proporcionados en este documento están disponibles en fuentes comerciales o mediante procedimientos de la bibliografía.
30 Todos los compuestos disponibles en el mercado se usaron sin purificación adicional a menos que se indique otra cosa. Se usó $CDCl_3$ (99,8% D, Cambridge Isotope Laboratories) en todos los experimentos indicados. Los espectros de resonancia

magnética nuclear (RMN) de protones (^1H) se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker Avance 400 MHz. Los picos significativos están tabulados y típicamente incluyen: el número de protones, y la multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; s a, singlete ancho). Los desplazamientos químicos se presentan como partes por millón (δ) relativos a tetrametilsilano. Los espectros de masas de baja resolución (MS) se obtuvieron como espectros de masas de ionización por electronebulización (ESI), que se registraron en un instrumento de HPLC/MS Perkin-Elmer SCIEX usando condiciones de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido trifluoroacético al 0,05%). La cromatografía ultrarrápida se realizó usando gel de sílice 60 de Merck (malla 230-400) siguiendo el protocolo convencional (Still *et al.* (1978) *J. Org. Chem.* 43, 2923).

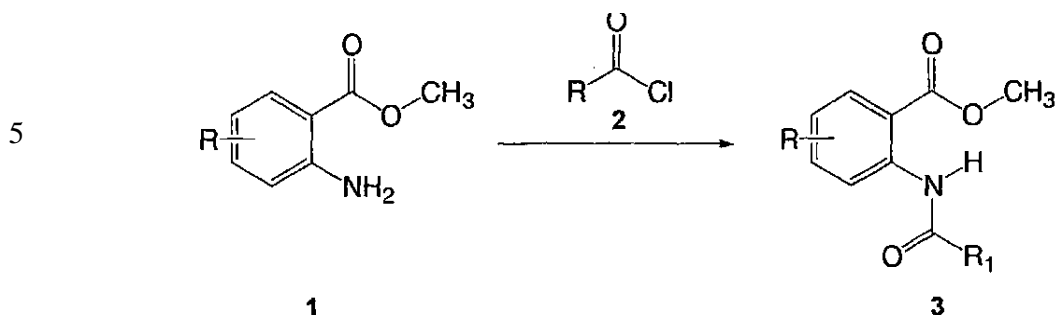
Las metil-antranilatos sustituidos están disponibles en el mercado o pueden obtenerse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado, usando protocolos convencionales de la bibliografía (Esquema 1) en los que R es típicamente un halógeno, alquilo, o alcoxi.

ESQUEMA 1



Los N-acyl metil antranilatos **3** se preparan tratando metil antranilato **1** con un cloruro de ácido **2** en el que R_1 es típicamente alquilo, arilo, o heteroarilo (Esquema 2).

ESQUEMA 2

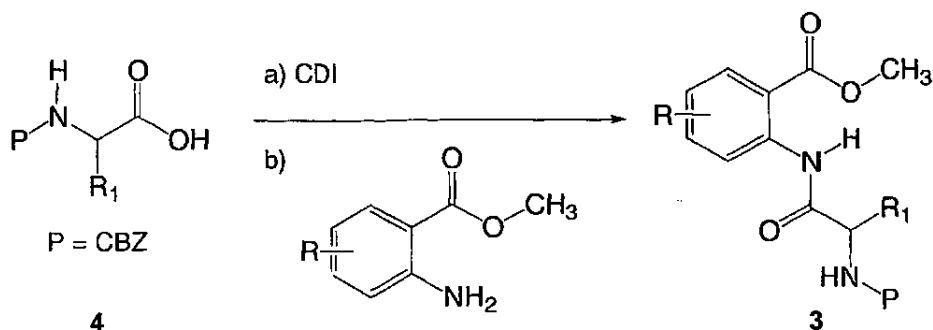


10

Los cloruros de ácido están disponibles en el mercado y/o pueden prepararse usando métodos convencionales encontrados en la bibliografía. R_1 es típicamente 1-cloroetilo o un producto derivado de aminoácidos protegidos, por ejemplo, N-CBZ glicina. En caso de que se usen aminoácidos protegidos, se requieren condiciones de acilación alternativas (Yu, Melvin, *et al.* (1992) *J. Med. Chem.* 35:2534-2542). Por ejemplo, el aminoácido protegido **4** se trata con carbonil diimidazol (CDI) seguido del tratamiento posterior de un metil antranilato sustituido **1** para producir el N-acil metil antranilato **3** (Esquema 3). Otra vez, la diversidad química se consigue variando R y R_1 como se ha descrito previamente.

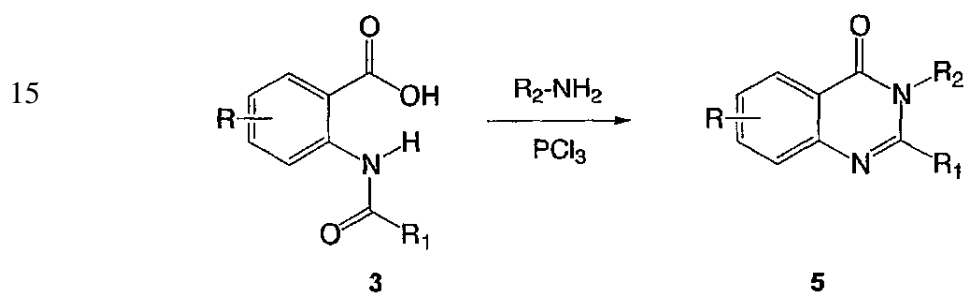
ESQUEMA 3

25



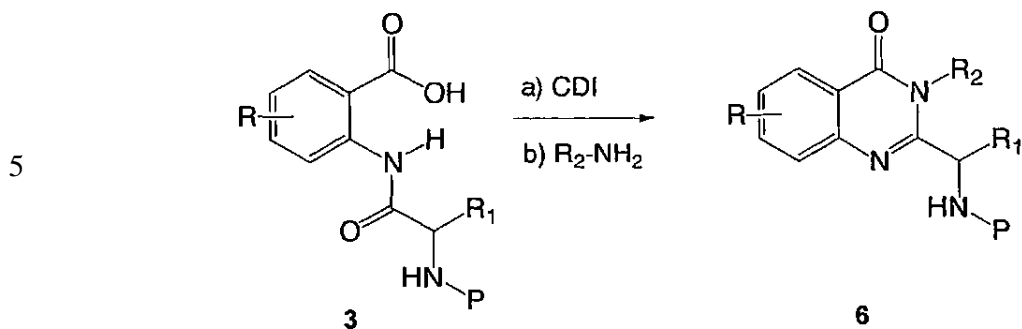
El núcleo de quinazolinona **5** se preparó acilando una amina con el ácido N-acil antranílico seguido de una ciclodeshidratación en tándem mediante termólisis (Rao *et al.* (1985) *J. Indian Chem.*:234-237). El ácido N-acil antranílico **3** se trató con tricloruro de fósforo y una amina, en condiciones de reflujo, para producir las quinazolinonas deseadas **5** (Esquema 4) en las que R₂ típicamente incluye un arilo (anilina), heteroarilo, o aminas primarias. Cuando **3** tiene una extensión amino protegida, se requieren condiciones alternativas para generar el núcleo (**6**) (Yu *et al.* (1992) *J. Med. Chem.* 35:2534-2542).

ESQUEMA 4



Por ejemplo, el compuesto **3** se trató con carbonil diimidazol en el que el ácido activado resultante se trató con una amina (R₂-NH₂) en condiciones de reflujo para producir la quinazolinona **6** (Esquema 5).

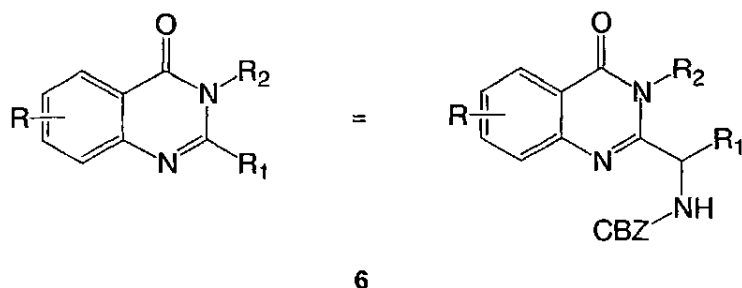
ESQUEMA 5



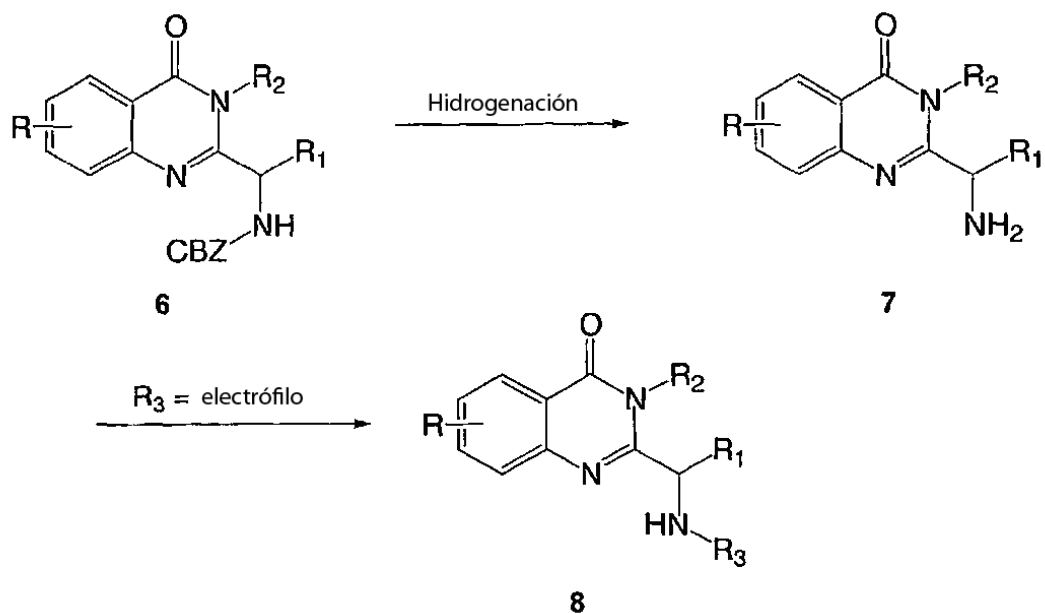
10

La extensión amino protegida después se desprotegió usando condiciones convencionales encontradas en referencias de la bibliografía (Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed. (John Wiley, NY (1999))). Por ejemplo, el compuesto 5 se sometió a condiciones de hidrogenación para producir una amina libre 7 (Esquema 6). Posteriormente, la amina libre se trató con varios electrófilos (R_3) para producir una serie diversa de análogos de quinazolinona (8) en los que R_3 es típicamente una amida o sulfonamida aunque sin limitación a estos grupos. Los electrófilos adicionales incluyen ácidos carboxílicos y derivados de los mismos, cloruros de sulfonilo, isocianatos, haluros de alquilo, aldehídos, cetonas, y cloroformatos.

25



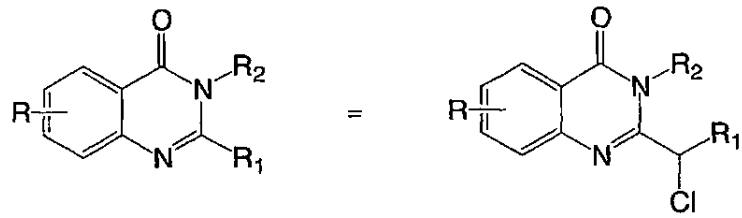
ESQUEMA 6



Como alternativa, cuando R_1 es un 1-cloroalquilo sustituido (**9**), se introducen diversos nucleófilos, es decir, aminas, alcoholes, cupratos etc. Por ejemplo cuando se trató la 1'-cloro etil quinazolinona **9** con una amina en las condiciones apropiadas, se consiguió la quinazolinona **10** (Esquema 7A). Posteriormente, cuando R_4 es igual a hidrógeno, **10** se trató con diversos electrófilos para producir compuestos como **11**, en los que R_4 es típicamente una amida o sulfonamida, aunque sin limitación (Esquema 7B). Los electrófilos adicionales incluyen ácidos carboxílicos y derivados de los mismos, cloruros de sulfonilo, isocianatos, haluros de alquilo, aldehídos, cetonas, y cloroformatos.

15

5

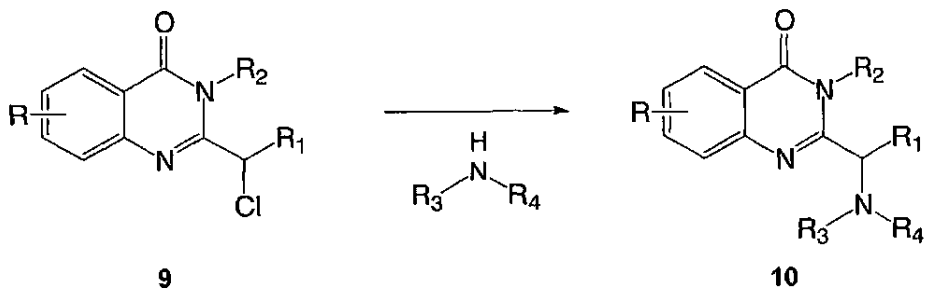


9

10

ESQUEMA 7A

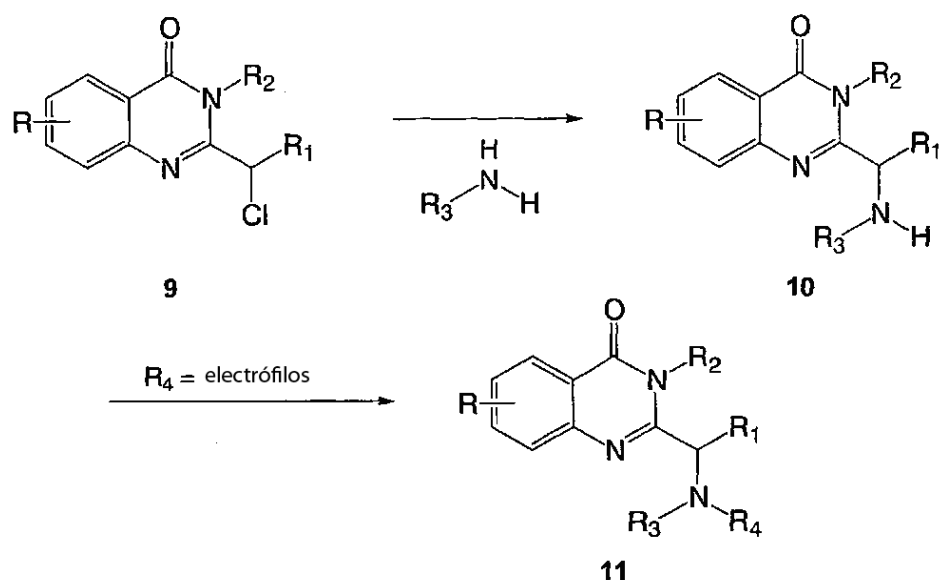
15



9

10

ESQUEMA 7B



Una quinazolinona que contiene bromuro de arilo (**12**)
 5 puede manipularse adicionalmente con la adici\u00f3n de diversos
 modificadores estructurales usando reacciones de formaci\u00f3n de
 enlaces C-C, C-N, y C-O convencionales. El prop\u00f3sito de esto
 fue conseguir acceder a una serie diversas de an\u00e1logos que
 eran accesibles a trav\u00e9s de los m\u00e9todos descritos
 10 previamente. Por ejemplo, puede manipularse un heterociclo
 bromo-sustituido usando qu\u00edmica convencional de metales de
 transici\u00f3n para introducir una gran serie de funcionalidades
 diversas que de otro modo son dif\u00edciles de obtener usando
 m\u00e9todos alternativos (Hegedus, Louis, S. *Transition Metals in*
 15 *the Synthesis of Complex Organic Molecules*, University
 Science Books: Mill Valley, CA (1994)). La quinazolinona **12**
 se trat\u00f3 con Pd (0) y un ligando de f\u00f3sforo en presencia del
 compa\u00f1ero de acoplamiento apropiado (R₅) para producir una

nueva serie de análogos de quinazolinona similares a **13** (Esquema 8). Un reactivo (R_5) típico incluiría ácidos borónicos, (ésteres), aminas, amidas, alquinos mono-sustituidos, alcoholes, o reactivos de organoestaño. Estos reactivos son típicamente de naturaleza arílica, heteroaromática, y alquílica. Además, estos reactivos monoméricos están disponibles en el mercado y/o pueden sintetizarse usando metodologías conocidas de la bibliografía.

10

ESQUEMA 8



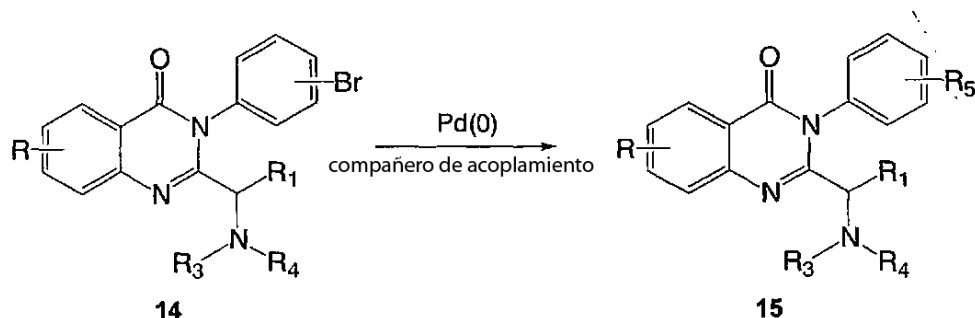
De forma similar, el compuesto **14** se modificó usando la misma química descrita anteriormente. Las condiciones y reactivos usados para modificar las N-aril quinazolinonas **14** son idénticos a los descritos previamente. El compuesto **14** se trató con $Pd(0)$ y un ligando de fósforo en presencia de un monómero apropiado (R_5) para producir quinazolinonas N-aril sustituidas como el como **15** (Esquema 9). Un monómero (R_5) típico incluiría ácidos borónicos, aminas, amidas, alquinos mono-sustituidos, alcoholes, o reactivos de organoestaño. Estos monómeros son típicamente de naturaleza arílica, heteroaromática, y alquílica. Además, estos reactivos

20

monoméricos están disponibles en el mercado y/o pueden sintetizarse usando metodologías conocidas de la bibliografía.

ESQUEMA 9

5

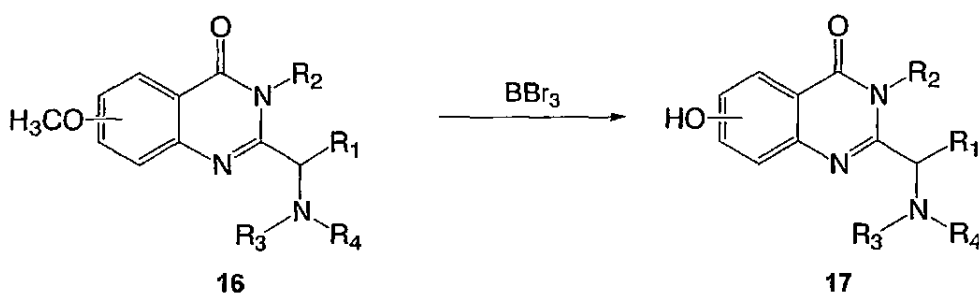


15 Se hicieron modificaciones adicionales al núcleo de quinazolinona desmetilando el metoxifenil éter de quinazolinona **16** para poner al descubierto un fenol **17** como punto de partida para la diversidad. Los metoxi fenil éteres típicamente se desmetilan usando una diversidad de métodos de

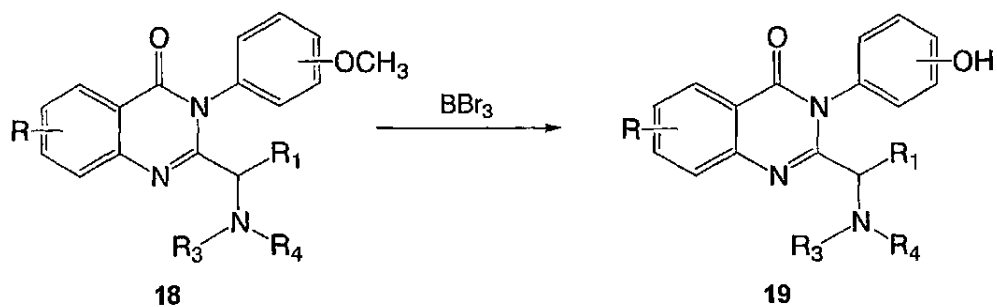
20 la bibliografía (McOmie, J. F. W., West, D.E. *Org. Synth.*, Collect. Vol. V, 412 (1973); Jung, M. E., Lyster, M. A., *J. Org. Chem.*, **42**, 3761 (1977)). Por ejemplo, cuando **16** se trata con tribromuro de boro, se observa la formación exclusiva de fenol **17** (Esquema 10). De forma similar, la N-aril quinazolinona metoxi sustituida **18** se manipuló usando el

25 mismo protocolo resumido anteriormente para producir el compuesto **19** (Esquema 11).

ESQUEMA 10



ESQUEMA 11



5

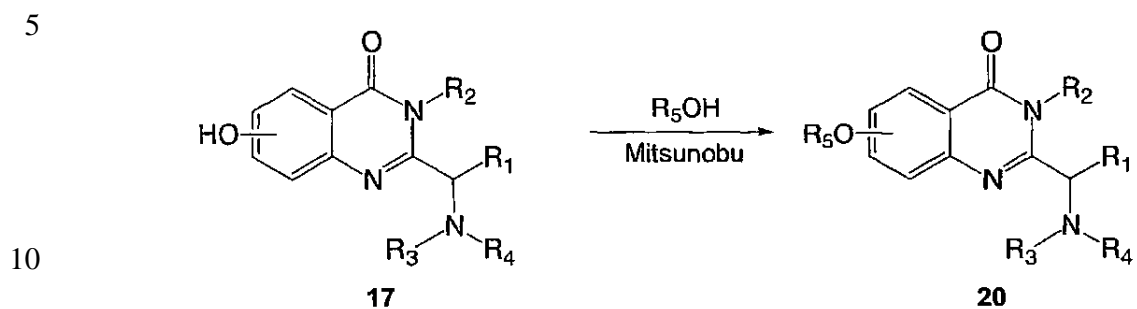
El tratamiento de un fenol con una diversidad de electrófilos establece otro camino más para introducir diversidad, que no fácilmente accesible con otras metodologías. Por ejemplo, el fenol **17** se trató con diversos

10 electrófilos, es decir, haluros de alquilo, isocianatos y cloruros de ácido para producir éteres, carbamatos y ésteres, respectivamente. Además, el fenol **17** se convirtió en diversos éteres **20** utilizando la reacción de Mitsunobu (Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1967, 40,2380; Canp, D.;

15 Jenkins, I.D. *Aust. J. Chem.*, 1988, 41, 1835). El compuesto **17** se trató con trifenilfosfina, alcohol ($R_5\text{OH}$) y diisopropil azodicarboxilato (DIAD) para producir la quinazolinona **20** (Esquema 12). Los alcoholes típicos que se usaron incluyen alcoholes alifáticos primarios y secundarios. Sin embargo,

20 también se usaron alcoholes que contienen otras funcionalidades, por ejemplo, glicolato de etilo.

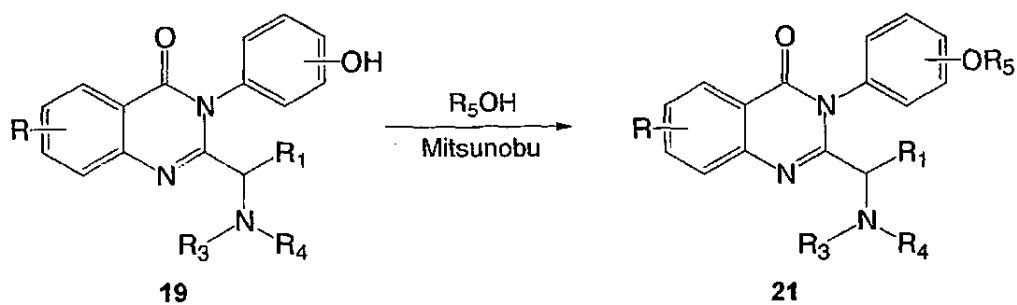
ESQUEMA 12



De forma similar, el compuesto **19** podría convertirse de un modo idéntico al descrito anteriormente para conseguir análogos similares a **21**. Puede introducirse una gran serie de funcionalidades diversas que de lo contrario son difíciles de obtener usando métodos alternativos (Esquema 13).

20

ESQUEMA 13



D. Formulación de composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento contienen cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más de los moduladores de la actividad de los receptores nucleares proporcionados en este documento que son
5 útiles en la prevención, tratamiento, o mejora de uno o más de los síntomas de las enfermedades o trastornos asociados con la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad de FXR y/o de los receptores nucleares huérfanos.
10 Dichas enfermedades o trastornos incluyen, aunque sin limitación, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia, hiperglucemia, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad de cálculos biliares, acné vulgar, afecciones cutáneas
15 acneiformes, diabetes, enfermedad de Parkinson, cáncer, enfermedad de Alzheimer, inflamación, trastornos inmunológicos, trastornos de los lípidos, obesidad, afecciones caracterizadas por una función alterada de la barrera epidérmica, hiperlipidemia, colestasis, enfermedad
20 oclusiva periférica, apoplejía isquémica, afecciones de la diferenciación alterada o proliferación en exceso de la epidermis o las membranas mucosas, y trastornos cardiovasculares.

Las composiciones contienen uno o más compuestos
25 proporcionados en este documento. Los compuestos se formulan preferiblemente en preparaciones farmacéuticas adecuadas tales como soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida o elixires, para administración oral o
30 en soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral, así como preparaciones de parches transdérmicos e inhaladores de polvo seco. Típicamente, los compuestos

descritos anteriormente se formulan en composiciones farmacéuticas usando técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Ansel *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Cuarta Edición 1985*, 126).

5 En las composiciones, se mezclan concentraciones eficaces de uno o más compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables con un medio o vehículo farmacéutico adecuado. Los compuestos pueden derivatizarse en forma de las sales, ésteres, enol éteres o ésteres, ácidos, 10 bases, solvatos, hidratos o profármacos correspondientes antes de su formulación, como se ha descrito anteriormente. Las concentraciones de los compuestos en las composiciones son eficaces para el suministro de una cantidad, después de la administración, que trata, previene, o mejora uno o más de 15 los síntomas de las enfermedades o trastornos asociados con la actividad de los receptores nucleares o en los que está implicada la actividad de los receptores nucleares. Dichas enfermedades o trastornos incluyen, aunque sin limitación, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, 20 hipertrigliceridemia, lipodistrofia, hiperglucemia, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad de cálculos biliares, acné vulgar, afecciones cutáneas acneiformes, diabetes, enfermedad de Parkinson, cáncer, enfermedad de Alzheimer, inflamación, trastornos 25 inmunológicos, trastornos de los lípidos, obesidad, afecciones caracterizadas por una función alterada de la barrera epidérmica, hiperlipidemia, colestasis, enfermedad oclusiva periférica, apoplejía isquémica, afecciones de la diferenciación alterada o proliferación en exceso de la 30 epidermis o las membranas mucosas, y trastornos cardiovasculares.

Típicamente, las composiciones se formulan para la administración de una única dosificación. Para formular una

composición, se disuelve, suspende, dispersa o mezcla de otro modo la fracción pesada del compuesto en un vehículo selectivo a una concentración eficaz de modo que se alivie o mejore la afección tratada. Los medios o vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de los compuestos proporcionados en este documento incluyen cualquier vehículo conocido para los especialistas en la técnica adecuado para el modo de administración particular.

Además, los compuestos pueden formularse en forma de ingrediente farmacéuticamente activo exclusivo en la composición o pueden combinarse con otros ingredientes activos. También pueden ser adecuadas suspensiones liposómicas, incluyendo liposomas dirigidos a un tejido, tales como liposomas dirigidos a tumores, como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos para los especialistas en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas pueden prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos N° 4.522.811. En resumen, pueden formarse liposomas tales como vesículas multilamerales (MLV) pulverizando fosfatidilcolina del óvulo y fosfatidilserina cerebral (proporción molar de 7:3) en el interior de un matraz. Se añade una solución de un compuesto proporcionado en este documento en solución salina tamponada con fosfato que carece de cationes divalentes (PBS) y se agita el matraz hasta que se dispersa la película lipídica. Las vesículas resultantes se lavan para eliminar el compuesto no encapsulado, se sedimentan por centrifugación, y después se resuspenden en PBS.

El compuesto activo se incluye en el vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en ausencia de efectos secundarios indeseables en el paciente tratado. La

concentración terapéuticamente eficaz puede determinarse empíricamente ensayando los compuestos en sistemas *in vitro* e *in vivo* descritos en este documento y en las publicaciones de solicitud de patente internacional N° 99/27365 y 00/25134
5 (véanse, por ejemplo, los EJEMPLOS 15 y 16) y después se extrapola a partir de los mismos para las dosificaciones para seres humanos.

La concentración de compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de las velocidades de absorción,
10 inactivación y excreción del compuesto activo, las características fisicoquímicas del compuesto, el programa de dosificación, y la cantidad administrada así como otros factores conocidos para los especialistas en la técnica. Por ejemplo, la cantidad que se suministra es suficiente para
15 mejorar uno o más de los síntomas de las enfermedades o trastornos asociados con la actividad de los receptores nucleares o en los que está implicada la actividad de los receptores nucleares, como se describe en éste documento.

Típicamente, una dosificación terapéuticamente eficaz
20 debe producir una concentración sérica de ingrediente activo de aproximadamente 0,1 ng/ml a aproximadamente 50-100 µg/ml. Las composiciones farmacéuticas típicamente deben proporcionar una dosificación de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2000 mg de compuesto por kilogramo de peso
25 corporal por día. Se preparan formas farmacéuticas de dosificación unitaria para proporcionar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg y preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo esencial o una combinación de ingredientes esenciales
30 por forma de dosificación unitaria.

El ingrediente activo puede administrarse de una vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas a administrarse

a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento es una función de la enfermedad que se está tratando y pueden determinarse empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o por
5 extrapolación de datos de ensayo *in vivo* o *in vitro*. Tiene que apreciarse que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección a aliviar. Adicionalmente debe entenderse que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación
10 específicos deben ajustarse en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que está administrando o supervisando la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en este documento son solamente ejemplares y no
15 pretenden limitar el alcance o las práctica de las composiciones reivindicadas.

Los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos, bases, enol éteres y ésteres, sales, ésteres, hidratos, solvatos y formas de profármaco. El derivado se
20 selecciona de modo que sus propiedades farmacocinéticas sean superiores al compuesto neutro correspondiente.

Por tanto, las concentraciones o cantidades eficaces de uno o más de los compuestos descritos en este documento o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos se
25 mezclan con un medio o vehículo farmacéutico adecuado para administración sistémica, tópica o local para formar composiciones farmacéuticas. Los compuestos se incluyen en una cantidad eficaz para mejorar uno o más síntomas de, o para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados
30 con la actividad de los receptores nucleares o en los que está implicada la actividad de los receptores nucleares, como se describe en este documento. La concentración del compuesto activo en la composición dependerá de las velocidades de

absorción, inactivación, excreción del compuesto activo, el programa de dosificación, la cantidad administrada, la formulación particular así como otros factores conocidos para los especialistas en la técnica.

5 Las composiciones se pretenden administrar por una vía adecuada, incluyendo vía oral, parenteral, rectal, tópica y local. Para administración oral, actualmente se prefieren cápsulas y comprimidos. Las composiciones están en forma líquida, semisólida o sólida y se formulan de un modo
10 adecuado para cada vía de administración. Los modos preferidos de administración incluyen los modos parenteral y oral de administración. La administración oral es actualmente la más preferida.

Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación
15 parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceite fijado, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol u otro disolvente sintético; agentes antimicrobianos, tales
20 como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y disulfito sódico; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA); tampones, tales como acetatos, citratos y fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa.
25 Las preparaciones parenterales pueden incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de una única dosis o de múltiples dosis fabricadas de vidrio, plástico u otro material adecuado.

En casos en los que los compuestos muestran insuficiente
30 solubilidad, pueden usarse métodos para solubilizar los compuestos. Dichos métodos son conocidos para los especialistas en la técnica e incluyen, aunque sin limitación, el uso de codisolventes, tales como

dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos, tales como TWEEN®, o la disolución en bicarbonato sódico acuoso. Pueden usarse derivados de los compuestos, tales como profármacos de los compuestos, en la formulación de las composiciones farmacéuticas eficaces.

Después de la mezcla o adicción del compuesto o compuestos, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similares. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluyendo el modo pretendido de administración y la solubilidad del compuesto en el medio o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratada y puede determinarse empíricamente.

Las composiciones farmacéuticas se proporcionan para su administración a seres humanos y animales en forma de dosificación unitaria, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de aceite en agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos farmacéuticos terapéuticamente activos y derivados de los mismos se formulan típicamente y se administran en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiple. Las formas unidosis como se usan en éste documento se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como se sabe en la técnica. Cada unidosis contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el medio, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas unidosis incluyen ampollas y jeringas y

comprimidos o cápsulas envasados individualmente. Las formas unidosis pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma multidosis es una pluralidad de formas unidosis idénticas envasadas en un único recipiente a
5 administrarse en forma unidosis segregada. Los ejemplos de formas multidosis incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas o frascos de pintas o galones. Por tanto, la forma multidosis es un múltiplo de unidosis que no están segregadas en el envase.

10 La composición puede contener junto con el ingrediente activo: un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico, o carboximetilcelulosa; un lubricante, tal como estearato de magnesio, estearato cálcico y talco; y un aglutinante tal como almidón, gomas naturales, tales como
15 goma arábiga, gelatina, glucosa, melazas, polivinilpirrolidina, celulosas y derivados de los mismos, povidona, crospovidonas y otros de estos aglutinantes conocidos para los especialistas en la técnica. Las composiciones líquidas que se pueden administrar
20 farmacéuticamente pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, dispersando, o mezclando de otro modo un compuesto activo definido anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol,
25 glicoles, etanol para formar de este modo una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a administrar también puede contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, o agentes solubilizantes,
30 agentes tamponantes del pH y similares, por ejemplo, acetato, citrato sódico, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato sódico de trietanolamina, oleato de trietanolamina, y otros de estos agentes. Los métodos reales

para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes para los especiales en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15ª Edición, 1975. La
5 composición o formulación a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad del compuesto activo en una cantidad suficiente para aliviar los síntomas del sujeto tratado.

Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones
10 que contienen el ingrediente activo en el intervalo del 0,005% al 100%, estando compuesto el equilibrio por vehículo no tóxico. Para administración oral, se forma una composición no tóxica farmacéuticamente aceptable por la incorporación de cualquiera de los excipientes normalmente empleados, tales
15 como, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio o sacarina sódica. Dichas composiciones incluyen soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos y
20 formulaciones de liberación sostenida tales como implantes y sistemas de suministro microencapsulados, y polímeros biodegradables y biocompatibles tales como colágeno, acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y otros. Los métodos para
25 la preparación de estas composiciones son conocidos para los especialistas en la técnica. Las composiciones contempladas pueden contener el 0,001%-100% de ingrediente activo, preferiblemente el 0,1-85%, típicamente el 75-95%.

Los compuestos activos o derivados farmacéuticamente
30 aceptables pueden prepararse con vehículos que protegen al compuesto contra la rápida eliminación del cuerpo, tales como formulaciones o recubrimientos de liberación en el tiempo. Las composiciones pueden incluir otros compuestos activos

para obtener combinaciones de propiedades deseadas. Los compuestos proporcionados en este documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describe en este documento, también pueden administrarse
5 ventajosamente para propósitos terapéuticos o profilácticos junto con otro agente farmacológico que se sabe en la técnica general que es valioso en el tratamiento de una o más de las enfermedades o afecciones médicas mencionadas anteriormente en este documento, tales como enfermedades o trastornos
10 asociados con la actividad de los receptores nucleares o en los que está implicada la actividad de los receptores nucleares. Debe entenderse que dicha terapia de combinación constituye un aspecto adicional de las composiciones y métodos de tratamiento proporcionados en este documento.

15 1. Composiciones para administración oral

Las formas farmacéuticas de dosificación oral son sólidas, en gel o líquidas. Las formas de dosificación sólidas son comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos gruesos. Los tipos de comprimidos orales incluyen grageas comprimidas,
20 masticables y comprimidos que pueden tener un recubrimiento entérico, un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento de película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina dura o blanda, mientras que los gránulos y polvos pueden proporcionarse en forma no efervescente o efervescente con la
25 combinación de otros ingredientes conocidos para los especialistas en la técnica.

En ciertas realizaciones, las formulaciones son formas de dosificación sólidas, preferiblemente cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas y trociscos
30 pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente disgregante; un lubricante; un emoliente; un agente edulcorante; y un agente aromatizante.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma de tragacanto, solución de glucosa, mucílago de goma arábiga, solución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón. Los lubricantes incluyen talco, almidón, 5 estearato de magnesio o calcio, licopodio y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico. Los emolientes incluyen, aunque sin limitación, dióxido de silicio coloidal. Los agentes disgregantes incluyen 10 croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de patata, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Los agentes colorantes incluyen, por ejemplo, cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua certificados y aprobados, 15 mezclas de los mismos; y colorantes FD y C insolubles en agua suspendidos en alúmina hidrato. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina, y cualquiera de varios aromas secados por pulverización. Los agentes aromatizantes 20 incluyen aromas naturales extraídos de plantas tales como frutos y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tales como, aunque sin limitación, menta y salicilato de metilo. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, 25 monolaurato de dietilenglicol y polioexitilen lauril éter. Los recubrimientos eméticos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca amoniada y acetato ftalatos de celulosa. Los recubrimientos de película incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, 30 polietilenglicol 4000 y acetato ftalato de celulosa.

Si se desea administración oral, el compuesto podría proporcionarse en una composición que lo proteja del entorno ácido del estómago. Por ejemplo, la composición puede

formularse en un recubrimiento entérico que mantiene su integridad en el estomago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición también puede formularse en combinación con un antiácido u otro ingrediente similar.

5 Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de material del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de dosificación unitaria pueden contener diversos materiales diferentes que modifican la forma física de la unidad de
10 dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos también pueden administrarse como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, hisopo, chicle o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como
15 agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes y aromas.

Los materiales activos también pueden mezclarse con otros materiales activos que no alteran la acción deseada, o con materiales que suplementan la acción deseada, tales como
20 antiácidos, bloqueantes H₂ y diuréticos. El ingrediente activo es un compuesto o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en este documento. Pueden incluirse concentraciones mayores de hasta aproximadamente el 98% en peso del ingrediente activo.

25 Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluidos en los comprimidos son aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes humectantes. Los comprimidos con recubrimiento entérico, a causa del recubrimiento entérico,
30 resisten a la acción del ácido del estómago y se disuelven o disgregan en los intestinos neutros o alcalinos. Los comprimidos recubiertos con azúcar son comprimidos que están comprimidos a los que se aplican diferentes capas de

sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos que se han recubierto con un polímero u otro recubrimiento adecuado. Múltiples comprimidos que están comprimidos son comprimidos
5 que están comprimidos fabricados por más de un ciclo de compresión utilizando las sustancias farmacéuticamente aceptables previamente mencionadas. También pueden usarse agentes colorantes en las formas de dosificación anteriores. Se usan agentes aromatizantes y edulcorantes en comprimidos
10 que están comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, de compresión múltiple y masticables. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y grageas masticables.

Las formas de dosificación oral líquidas incluyen
15 soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones son
20 de aceite en agua o de agua en aceite.

Los elixires son preparaciones hidroalcohólicas edulcoradas y transparentes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en los elixires incluyen disolventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por
25 ejemplo, sacarosa, y pueden contener un conservante. Una emulsión es un sistema de dos fases en el que se dispersa un líquido en forma de pequeños glóbulos en otro líquido. Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en las emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y
30 conservantes. Las suspensiones usan agentes de suspensión y conservantes farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en gránulos no efervescentes, a reconstituir en una forma de dosificación

oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en gránulos efervescentes, a reconstituir en una forma de dosificación oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una
5 fuente de dióxido de carbono. Se usan agentes colorantes y aromatizantes en todas las formas de dosificación anteriores.

Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato
10 sódico y alcohol. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en las emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de algodón. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, goma arábiga, tragacanto, bentonita, y tensioactivos tales como monooleato de polioxietilen
15 sorbitán. Los agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum y goma arábiga. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina. Los
20 agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietilen lauril éter. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato sódico y carbonato sódico. Los agentes
25 colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua certificados y aprobados, y mezclas de los mismos. Los agentes aromatizantes incluyen aromas naturales extraídos de plantas tales como frutos, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable.

30 Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión en, por ejemplo, carbonato de propileno, agentes vegetales o triglicéridos, preferiblemente se encapsula en una cápsula de gelatina. Dichas soluciones, y la preparación

y encapsulación de las mismas, se describen en las patentes de Estados Unidos N° 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Para una forma de dosificación líquida, la solución, por ejemplo, en un polietilenglicol, puede diluirse con una cantidad
5 suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para medirse fácilmente para la administración.

Como alternativa, pueden prepararse formulaciones orales líquidas o semisólidas disolviendo o dispersando el compuesto
10 activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de polietilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros de estos vehículos, y encapsulando estas soluciones o suspensiones en cubiertas de cápsula de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen las
15 expuestas en las patentes de Estados Unidos N° Re 28.819 y 4.358.603. En resumen, dichas formulaciones incluyen, aunque sin limitación, aquellas que contienen un compuesto proporcionado en éste documento, un mono- o polialquilenglicol dialquilado incluyendo, aunque sin
20 limitación, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetil éter, polietilenglicol-750-dimetil éter donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol, y uno o
25 más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), propil galato, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tioldipropiónico y sus ésteres, y
30 ditiocarbamatos.

Otras formulaciones incluyen soluciones alcohólicas acuosas que incluyen un acetal farmacéuticamente aceptable. Los alcoholes usados en estas formulaciones son cualquier

disolvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable que
tenga uno o más grupos hidroxilo, incluyendo propilenglicol y
etanol. Los acetales incluyen di(alquilo inferior) acetales de
aldehídos de alquilo inferior tales como acetaldehído dietil
5 acetal.

En todas las realizaciones, las formulaciones de
comprimidos y cápsulas pueden recubrirse como saben los
especialistas en la técnica para modificar o sostener la
disolución del ingrediente activo. Por tanto, por ejemplo,
10 pueden recubrirse con un recubrimiento entéricamente
digerible convencional, tal como fenilsalicilato, ceras y
acetato ftalato de celulosa.

2. Soluciones y emulsiones inyectables

En este documento también se contempla la administración
15 parenteral, generalmente caracterizada por inyección, por vía
subcutánea, intramuscular o intravenosa. Los inyectables
pueden prepararse en formas convencionales, como soluciones
líquidas o suspensiones, formas sólidas adecuadas para
solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o
20 como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo,
agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Además,
si se desea, las composiciones farmacéuticas a administrar
también pueden contener cantidades minoritarias de sustancias
auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o
25 emulsionantes, agentes tamponantes del pH, estabilizantes,
potenciadores de la solubilidad, y otros de estos agentes,
tales como, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de
sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. En este
documento también se contempla el implante de un sistema de
30 liberación lenta o liberación sostenida, de modo que se
mantenga un nivel constante de dosificación (véase, por
ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 3.710.795). En
resumen, se dispersa un compuesto proporcionado en este

documento en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, polietilenterftalato plastificado, caucho
5 natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-vinilacetato, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol
10 polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado, que se rodea por una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/etilacrilato, copolímeros de etileno/vinilacetato,
15 cauchos de silicona, polidimetil siloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionomérico, caucho de butilo, cauchos de
20 epiclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El compuesto se difunde a través de la membrana polimérica externa en una etapa que controla la
25 velocidad de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido en dichas composiciones parenterales depende mucho de la naturaleza específica de las mismas, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

La administración parenteral de las composiciones
30 incluye administración intravenosa, subcutánea e intramuscular. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyección, productos solubles en polvo estériles, tales como

polvos liofilizados, listos para combinarse con un disolvente justo antes de su uso, incluyendo comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para su inyección, productos insolubles en polvo estériles listos para combinarse con un
5 vehículo justo antes de su uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

Si se administra por vía intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), y soluciones que
10 contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol, polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en las preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos,
15 vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersantes, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de vehículos acuosos incluyen inyección de
20 cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección isotónica de dextrosa, inyección de agua estéril, inyección de dextrosa y lactada de Ringer. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijados de origen vegetal, aceite de
25 algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete. Deben añadirse agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungiestáticas a las preparaciones parenterales envasadas en recipientes
30 multidosis que incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres de ácido metil y propil p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro sódico y dextrosa. Los tampones incluyen fosfato y

citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato sódico. Los anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersantes incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA. Los vehículos farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico para el ajuste del pH.

La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta de modo que una inyección proporcione una cantidad eficaz para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, peso y estado del paciente o animal como se sabe en la técnica.

Las preparaciones parenterales unidosis se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, como sabe y se practica en la técnica.

De forma ilustrativa, una infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un compuesto activo es un modo eficaz de administración. Otra realización es una solución o suspensión acuosa u oleosa estéril que contiene un material activo inyectado según sea necesario para producir el efecto farmacológico deseado.

Los inyectables están diseñados para administración local y sistémica. Típicamente, una dosificación terapéuticamente eficaz se formula para que contenga una concentración de al menos aproximadamente el 0,1% p/p hasta aproximadamente el 90% p/p o más, preferiblemente más del 1% p/p del compuesto activo para el tejido o tejidos tratados. El ingrediente activo puede administrarse de una vez, o puede

dividirse en varias dosis más pequeñas a administrarse a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento es una función del tejido que se está tratando y pueden determinarse empíricamente usando
5 protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación a partir de datos de ensayo *en vivo* o *in vitro*. Debe apreciarse que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la edad del individuo tratado. Debe entenderse adicionalmente que para cualquier sujeto
10 particular, deben ajustarse los regímenes de dosificación específicos en el tiempo de acuerdo con la necesidad del individuo y el juicio profesional de la persona que está administrando o supervisando la administración de las formulaciones, y que los intervalos de concentración
15 expuestos en este documento son solamente ejemplares y no se pretende que limiten el alcance o la práctica de las formulaciones reivindicadas.

El compuesto puede suspenderse en forma micronizada u otra forma adecuada o puede derivatizarse para producir un
20 producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluyendo el modo pretendido de administración y la solubilidad del compuesto en el medio o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para
25 mejorar los síntomas de la afección o puede determinarse empíricamente.

3. Polvos liofilizados

En este documento también son de interés los polvos liofilizados, que pueden reconstituirse para su
30 administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. También pueden reconstituirse y formularse como sólidos o geles.

El polvo liofilizado estéril se prepara disolviendo un compuesto proporcionado en este documento, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en un disolvente adecuado. El disolvente puede contener un excipiente que
5 mejora la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o solución reconstituida, preparada a partir del polvo. Los excipientes que pueden usarse incluyen dextrosa, sorbital, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado. El disolvente
10 también puede contener un tampón, tal como citrato, fosfato sódico o potásico u otro de estos tampones conocidos para los especialistas en la técnica, típicamente a pH aproximadamente neutro. La posterior filtración a esterilidad de la solución seguida por la liofilización en condiciones convencionales
15 conocidas para los especialistas en la técnica proporciona la formulación deseada. Generalmente, la solución resultante se distribuye en viales para liofilización. Cada vial contendrá una única dosificación (10-1000 mg, preferiblemente 100-500 mg) o múltiples dosificaciones del compuesto. El polvo
20 liofilizado puede almacenarse en condiciones apropiadas, tal como de aproximadamente 4°C a temperatura ambiente.

La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyección proporciona una formulación para su uso en administración parenteral. Para la reconstitución, se añaden
25 aproximadamente 1-50 mg, preferiblemente 5-35 mg, de forma más preferible aproximadamente 9-30 mg de polvo liofilizado, por ml de agua estéril u otro vehículo adecuado. La cantidad precisa depende del compuesto seleccionado. Dicha cantidad puede determinarse empíricamente.

4. Administración tópica

Las mezclas tópicas se preparan como se ha descrito para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similares y se formula en forma de cremas, geles, pomadas, emulsiones, 5 soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tintes, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, pulverizaciones, supositorios, vendajes, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para administración tópica.

10 Los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse en forma de aerosoles para aplicación tópica, tal como por inhalación (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 4.044.126, 4.414.209, y 4.364.923, que describen aerosoles para el 15 suministro de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente asma). Estas formulaciones para administración al tracto respiratorio pueden estar en forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o en forma de un polvo microfino para 20 insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa. En dicho caso, las partículas de la formulación típicamente tendrán diámetros de menos de 50 micrómetros, preferiblemente de menos de 10 micrómetros.

Los compuestos pueden formularse para aplicación local o 25 tópica, tal como para aplicación tópica a la piel y las membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas, y lociones y para aplicación al ojo o para aplicación intracisternal o intramedular. La administración tópica se contempla para suministro transdérmico y también para la 30 administración a los ojos o la mucosa, o para terapias de inhalación. También pueden administrarse soluciones nasales del compuesto activo solo o en combinación con otros

excipientes farmacéuticamente aceptables.

Estas soluciones, particularmente aquellas pretendidas para uso oftálmico, pueden formularse como soluciones isotónicas al 0,01%-10%, pH aproximadamente 5-7, con sales apropiadas.

5. Composiciones para otras vías de administración

En este documento también se contemplan otras vías de administración, tales como aplicación tópica, parches transdérmicos, y administración rectal.

Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéuticas para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Supositorios rectales como se usa en este documento significan cuerpos sólidos para su inserción en el recto que se funden o ablandan a temperatura corporal liberando uno o más ingredientes farmacológica o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. Pueden usarse combinaciones de las diversas bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen esperma de ballena y cera. Los supositorios rectales pueden prepararse por el método de compresión o por moldeo. El peso típico de un supositorio rectal es de aproximadamente 2 a 3 g.

Los comprimidos y cápsulas para administración rectal se fabrican usando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y por los mismos métodos que para las formulaciones de administración oral.

6. Artículos de fabricación

Los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables pueden envasarse en forma de artículos de fabricación que contienen material de envasado, un compuesto o derivado
5 farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado en este documento, que es eficaz para modular la actividad de los receptores nucleares, incluyendo FXR y/o receptores nucleares huérfanos, o para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediadas por
10 receptores nucleares, incluyendo FXR y/o receptores nucleares huérfanos, o enfermedades o trastornos en los que está implicada la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad de FXR y/o de los receptores nucleares huérfanos, dentro del material de envasado, y una
15 etiqueta que indica que el compuesto o composición, o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para modular la actividad de los receptores nucleares, incluyendo FXR y/o receptores nucleares huérfanos, o para el
tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de
20 enfermedades o trastornos mediados por receptores nucleares, incluyendo FXR y/o receptores nucleares huérfanos, o de enfermedades o trastornos en los que está implicada la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad de FXR y/o de los receptores nucleares huérfanos.

25 Los artículos de fabricación proporcionados en este documento contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en los productos farmacéuticos de envasado son bien conocidos para los especialistas en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos
30 N° 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, aunque sin limitación, envases blíster, frascos, tubos, inhaladores,

bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, frascos, y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo pretendido de administración y tratamiento. Se contempla una amplia serie de formulaciones
5 de los compuestos y composiciones proporcionados en este documento ya que hay una diversidad de tratamientos para cualquier enfermedad o trastorno en el que esté implicada la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad de FXR y/o de los receptores nucleares huérfanos,
10 como mediador o contribuyente a los síntomas o causa.

E. Evaluación de la actividad de los compuestos

Están disponibles procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos convencionales para ensayar los compuestos para identificar aquellos que tienen actividades
15 biológicas que modulan la actividad de los receptores nucleares, incluyendo los FXR y/o los receptores nucleares huérfanos. Dichos ensayos incluyen, por ejemplo, ensayos bioquímicos tales como ensayos de unión, ensayos de polarización de la fluorescencia, ensayos de reclutamiento de
20 co-activadores basados en FRET (véase, en líneas generales, Glickman et al., *J. Biomolecular Screening* (2002), Vol. 7, N° 1, pág. 3-10), así como ensayos basados en células incluyendo el ensayo de co-transfección, el uso de quimeras LBD-Gal 4 y ensayos de interacción proteína-proteína (véase, Lehmann. et
25 al., *J. Biol Chem.* (1997), Vol. 272, N° 6, pág. 3137-3140).

Están disponibles en el mercado sistemas de exploración de alto rendimiento (véase, por ejemplo, Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments Inc., Fullerton, CA; Precision Systems, Inc.,
30 Natick, MA) que posibilitan realizar estos ensayos en un modo de alto rendimiento. Estos sistemas típicamente automatizan procedimientos completos, incluyendo todo el pipeteado de muestras y reactivos, la dosificación de líquidos, las

incubaciones temporizadas, y las lecturas finales de la microplaca en el o los detectores apropiados para el ensayo. Estos sistemas configurables proporcionan alto rendimiento y un rápido inicio así como un elevado grado de flexibilidad y adecuación. Los fabricantes de dichos sistemas proporcionan protocolos detallados para diversos sistemas de alto rendimiento. Por tanto, por ejemplo, Zymark Corp. proporciona boletines técnicas que describen sistemas de exploración para detectar la modulación de la transcripción génica, la unión de ligando, y similares.

Se prefieren ensayos que no requieren etapas de lavado o de separación de líquidos para dichos sistemas de exploración de alto rendimiento e incluyen ensayos bioquímicos tales como ensayos de polarización de la fluorescencia (véase, por ejemplo, Owicki, J., *Biomol. Screen* (2000), octubre, Vol. 5, N° 5, pág. 297), ensayos de proximidad de centelleo (SPA) (véase, por ejemplo, Carpenter et al., *Methods Mol. Biol.* (2002), Vol. 190, pág. 31-49) y transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) o ensayos de reclutamiento de co-activadores basados en FRET resuelta en el tiempo (Mukherjee et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* (2002); Vol. 81, N° 3, pág. 217-25; Zhou et al., *Mol. Endocrinol.* (1998), Vol. 12, N° 10, pág. 1594-604). Generalmente dichos ensayos pueden realizarse usando el receptor de longitud completa, o el dominio de unión a ligando (LBD) aislado. En el caso de FXR el LBD comprende los aminoácidos 244 a 472 de la secuencia de longitud completa.

Si está disponible un ligando marcado de forma fluorescente, los ensayos de polarización de la fluorescencia proporcionan un modo para detectar la unión de compuestos al receptor nuclear de interés midiendo los cambios en la polarización de la fluorescencia que sucede como resultado del desplazamiento de un cantidad traza del ligando marcador

por el compuesto. Además, este enfoque también puede usarse para controlar la asociación dependiente de ligando de un péptido co-activador marcado de forma fluorescente con el receptor nuclear de interés para detectar la unión de ligando al receptor nuclear de interés.

La capacidad de un compuesto de unirse a un receptor, o un complejo heterodimérico con RXR, también puede medirse en un formato de ensayo homogéneo evaluando el grado al que el compuesto puede competir con un ligando radiomarcado con afinidad conocida por el receptor usando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA). En este enfoque, la radiactividad emitida por un compuesto radiomarcado genera una señal óptica cuando se pone en cercana proximidad a un agente de centelleo tal como una perla que contiene cobre YSI, al que está unido el receptor nuclear. Si el compuesto radiomarcado se desplaza del receptor nuclear, la cantidad de luz emitida desde el agente de centelleo unido al receptor nuclear disminuye, y esto puede detectarse fácilmente usando lectores de placas de centelleo líquido en microplacas convencionales tales como, por ejemplo, un lector Wallac MicroBeta.

La heterodimerización de FXR con RXR α también puede medirse por transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET), o FRET resuelta en el tiempo, para controlar la capacidad de los compuestos proporcionados en este documento de unirse a FXR u otros receptores nucleares. Ambos enfoques dependen del hecho de que la transferencia de energía desde una molécula donante hasta una molécula receptora solamente sucede cuando el donante y el aceptor están en cercana proximidad. Típicamente el LBD purificado del receptor nuclear de interés se marca con biotina, después se mezcla con cantidades estequiométricas de estreptavidina

marcada con europio (Wallac Inc.), y el LBD purificado de RXR α se marca con un fluoróforo adecuado tal como CY5™. Se mezclan juntas cantidades equimolares de cada LBD modificado y se deja que se equilibre durante al menos 1 hora antes de la adición de concentraciones variables o constantes de la muestra para la que tiene que determinarse la afinidad. Después del equilibrado, se cuantifica la señal fluorescente resuelta en el tiempo usando un lector de placa fluorescente. Después puede estimarse la afinidad del compuesto a partir de una representación de la fluorescencia frente a la concentración de compuesto añadida.

Este enfoque también puede explotarse para medir la interacción dependiente de ligando de un péptido co-activador con un receptor nuclear para caracterizar la actividad agonista o antagonista de los compuestos descritos en este documento. Típicamente, el ensayo en este caso implica el uso de una proteína de fusión recombinante de glutatión-S-transferasa (GST)-dominio de unión a ligando (LBD) del receptor nuclear y un péptido biotinilado sintético secuenciado derivado del dominio de interacción con el receptor de un péptido co-activador tal como el co-activador del receptor de esteroides 1 (SRC-1). Típicamente GST-LBD se marca con un quelato de europio (donante) mediante un anticuerpo anti-GST marcado con europio, y el péptido co-activador se marca con alofococianina mediante un enlace estreptavidina-biotina.

En presencia de un agonista para el receptor nuclear, el péptido se recluta al GST-LBD poniendo europio y alofococianina en cercana proximidad para posibilitar la transferencia de energía desde el quelato de europio a la alofococianina. Después de la excitación del complejo con luz a 340 nm, la energía de excitación absorbida por el quelato

de europio se transmite al resto de alofococianina provocando la emisión a 665 nm. Si el quelato de europio no se pone en cercana proximidad al resto de alofococianina, hay poca o ninguna transferencia de energía y la excitación del quelato de europio provoca emisión a 615 nm. Por tanto, la intensidad de la luz emitida a 665 nm da una indicación de la fuerza de la interacción proteína-proteína. La actividad de un antagonista de un receptor nuclear puede medirse determinando la capacidad de un compuesto de inhibir de forma competitiva (es decir, IC_{50}) la actividad de un agonista para el receptor nuclear.

Además, puede usarse de forma satisfactoria una diversidad de metodologías de ensayo basadas en células en ensayos de exploración para identificar y formar un perfil de la especificidad de los compuestos de la presente invención. Estos enfoques incluyen el ensayo de co-transfección, ensayos de translocación, ensayos de complementación y el uso de tecnologías de activación de genes para sobre-expresar receptores nucleares endógenos.

Existen tres variantes básicas de la estrategia de ensayo de co-transfección, ensayos de co-transfección usando un receptor nuclear de longitud completa, ensayos de co-transfección usando receptores nucleares quiméricos que comprenden el dominio de unión a ligando del receptor nuclear de interés fusionado a un dominio de unión a ADN heterólogo, y ensayos basados en el uso del sistema de ensayo doble híbrido de mamíferos.

El ensayo de co-transfección básico se basa en la co-transfección en la célula de un plásmido de expresión para que exprese el receptor nuclear de interés en la célula con un plásmido informador que comprende un gen informador cuya expresión está bajo el control de una secuencia de ADN que es capaz de interaccionar con ese receptor nuclear (véanse, por

ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 5.071.773; 5.298.429, 6.416.957, WO 00/76523). El tratamiento de las células transfectadas con un agonista para el receptor nuclear aumenta la actividad transcripcional de ese receptor que se refleja por un aumento en la expresión del gen informador, que puede medirse por una diversidad de procedimientos convencionales.

Para aquellos receptores que funcionan como heterodímeros con RXR, tales como los FXR, el ensayo de co-transfección típicamente incluye el uso de plásmidos de expresión tanto para el receptor nuclear de interés como para RXR. Los ensayos de co-transfección típicos requieren acceso al receptor nuclear de longitud completa y a elementos de respuesta adecuados que proporcionan suficiente sensibilidad y especificidad de exploración para el receptor nuclear de interés.

Los genes que codifican las siguientes proteínas descritas previamente de longitud completa, que son adecuados para su uso en los estudios de co-transfección y la formación de perfiles de los compuestos descritos en este documento, incluyen FXR de rata (N° de acceso a GenBank **NM_021745**), FXR humano (N° de acceso a GenBank **NM_005123**), RXR α humano (N° de acceso a GenBank **NM_002957**), RXR β humano (N° de acceso a GenBank **XM_042579**), RXR γ humano (N° de acceso a GenBank **XM_053680**), LXR α humano (N° de acceso a GenBank **NM_005693**), LXR β humano (N° de acceso a GenBank **NM_007121**), PPAR α humano (N° de acceso a GenBank **NM_005036**) y PPAR δ humano (N° de acceso a GenBank **NM_006238**).

Los plásmidos informadores pueden construirse usando técnicas de biología molecular convencionales colocando ADNc que codifica el gen informador cadena abajo de un promotor mínimo adecuado. Por ejemplo, pueden construirse plásmidos

informadores de luciferasa colocando ADNc que codifica la luciferasa de luciérnaga inmediatamente cadena abajo del promotor de la timidina quinasa de herpes virus (localizado en los restos nucleotídicos -105 a +51 de la secuencia de nucleótidos de la timidina quinasa) que está unido a su vez al elemento de respuesta (RE) apropiado.

Los especialistas en la técnica conocen numerosos métodos para co-transfectar los plásmidos de expresión e informadores y pueden usarse para el ensayo de co-transfección para introducir los plásmidos en un tipo celular adecuado. Típicamente dicha célula no expresará de forma endógena receptores nucleares que interaccionen con los elementos de respuesta usados en el plásmido informador.

En la técnica se conocen numerosos sistemas de genes informadores e incluyen, por ejemplo, la fosfatasa alcalina (Berger, J., *et al.*, (1988) *Gene* 66 1-10; y Kain, S.R., (1997) *Methods. Mol. Biol.* 63 49-60), la β -galactosidasa (véase la patente de Estados Unidos N° 5.070.012, expedida el 3 de diciembre de 1991 de Nolan *et al.*, y Bronstein, I., *et al.*, (1989) *J. Chemilum. Biolum.* 4 99-111), la cloranfenicol acetiltransferasa (véase Gorman *et al.*, *Mol. Cell Biol.* (1982) 2 1044-51), la β -glucuronidasa, la peroxidasa, la β -lactamasa (patentes de Estados Unidos N° 5.741.657 y 5.955.604), anticuerpos catalíticos, luciferasas (patentes de Estados Unidos 5.221.623; 5.683.888; 5.674.713; 5.650.289; 5.843.746) y proteínas fluorescentes de forma natural (Tsien, R.Y., (1998) *Annu. Rev. Biochem.* 67 509-44).

El uso de quimeras que comprenden el dominio de unión a ligando (LBD) del receptor nuclear de interés con un dominio de unión a ADN (DBD) heterólogo aumenta la versatilidad de los ensayos basados en células dirigiendo la activación del receptor nuclear en cuestión a elementos de unión a ADN

definidos reconocidos por un dominio de unión a ADN definido (véase el documento W095/18380). Este ensayo aumenta la utilidad de los ensayos de co-transfección basados en células en casos en los que la respuesta biológica o la ventana de exploración usando el dominio de unión a ADN nativo no es satisfactoria.

En general, la metodología es similar a la usada con el ensayo de co-transfección básico, excepto en que se usa la construcción quimérica en lugar del receptor nuclear de longitud completa. Como con el receptor nuclear de longitud completa, el tratamiento de las células transfectadas con un agonista para el LBD del receptor nuclear aumenta la actividad transcripcional del dominio de unión a ADN heterólogo, que se refleja por un aumento en la expresión del gen informador como se ha descrito anteriormente. Típicamente, para dichas construcciones quiméricas, se usan dominios de unión a ADN de receptores nucleares definidos, o de reguladores de la transcripción derivados de levaduras o bacterias tales como los miembros de las superfamilias GAL 4 y Lex A / Umud.

Un tercer ensayo basado en células de utilidad para explorar compuestos de la presente invención es un ensayo doble híbrido de mamíferos que mide la capacidad del receptor nuclear de hormonas de interaccionar con un cofactor en presencia de un ligando (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° US 5.667.973, 5.283.173 y 5.468.614). El enfoque básico es crear tres construcciones plasmídicas que posibiliten la interacción del receptor nuclear con la proteína de interacción a acoplar a un producto de lectura transcripcional dentro de una célula viva. La primera construcción es un plásmido de expresión para expresar una proteína de fusión que comprende la proteína de interacción, o una parte de esa proteína que contiene el dominio de

interacción, fusionada a un dominio de unión a ADN de GAL4. El segundo plásmido de expresión comprende ADN que codifica el receptor nuclear de interés fusionado a un fuerte dominio de activación de la transcripción tal como VP16, y la tercera
5 construcción comprende el plásmido informador que comprende un gen informador con un promotor mínimo y las secuencia de activación cadena arriba de GAL4.

Una vez se han introducido los tres plásmidos en una célula, el dominio de unión a ADN de GAL4 codificado en la
10 primera construcción permite la unión específica de la proteína de fusión a sitios de GAL4 cadena arriba de un promotor mínimo. Sin embargo, como el dominio de unión a ADN de GAL4 típicamente no tiene propiedades de una fuerte activación de la transcripción en aislamiento, la expresión
15 del gen informador sucede solamente a un nivel bajo. En presencia de un ligando, la proteína de fusión de receptor nuclear-VP16 puede unirse a la proteína de fusión de GAL4-proteína de interacción poniendo el fuerte activador de la transcripción VP16 en cercana proximidad a los sitios de
20 unión de GAL4 y la región promotor mínima del gen informador. Esta interacción potencia significativamente la transcripción del gen informador que puede medirse para diversos genes informadores como se ha descrito anteriormente. La transcripción del gen informador por tanto está dirigida por
25 la interacción de la proteína de interacción y el receptor nuclear de interés en un modo dependiente de ligando.

Cualquier compuesto que sea un candidato para la activación de FXR puede ensayarse por estos métodos. Generalmente, los compuestos se ensayan a varias
30 concentraciones diferentes para optimizar las oportunidades de que se detecte y reconozca la activación del receptor si está presente. Típicamente los ensayos se realizan por triplicado y varían dentro de un error experimental en menos

del 15%. Cada experimento se repite típicamente tres o más veces con resultados similares.

La actividad del gen informador puede normalizarse convenientemente al control interno y representarse los datos
5 como el factor de activación en relación a las células no tratadas. Puede incluirse un compuesto de control positivo (agonista) junto con DMSO como los controles alto y bajo para la normalización de los datos de ensayo. Asimismo, la actividad antagonista puede medirse determinando la capacidad
10 de un compuesto de inhibir completamente la actividad de un agonista.

Además, los compuestos y composiciones pueden evaluarse para su capacidad de aumentar o disminuir la expresión de genes que se sabe que están modulados por FXR y otros
15 receptores nucleares *in vivo*, usando transferencia de Northern, RT-PCR o análisis de microseries de oligonucleótidos para analizar los niveles de ARN. Puede usarse análisis de transferencia de Western para medir la expresión de las proteínas codificadas por genes diana de
20 FXR. Los genes que se sabe que están regulados por los FXR incluyen la colesterol 7 α -hidroxilasa (CYP7A1), la enzima limitante de la velocidad en la conversión del colesterol en ácidos biliares, el compañero de unión heterodimérico pequeño-1 (SHP-1), la bomba de exportación de sales biliares
25 (BSEP, ABCB11), la proteína de exportación canalicular de ácidos biliares, el polipéptido de co-transporte de taurocolato sódico (NTCP, SLC10A1) y la proteína intestinal de unión a ácidos biliares (I-BABP).

Existen modelos animales establecidos para varias
30 enfermedades de relevancia directa para los compuestos reivindicados y estos pueden usarse para perfilar y caracterizar adicionalmente los compuestos reivindicados.

Estos sistemas modelo incluyen la dislipidemia diabética usando ratas Zucker (fa/fa) o ratones (db/db), la hiperlipidemia espontánea usando ratones deficientes en apolipoproteína E (ApoE^{-/-}), la hiperlipidemia inducida por la
5 diente, usando ratones deficientes en el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDR^{-/-}) y la aterosclerosis usando ratones tanto Apo E^{-/-} como LDL^{-/-} alimentados con una dieta occidental (21% de grasa, 0,05% de colesterol). Además pueden usarse modelos animales de FXR o LXR (por
10 ejemplo, ratones knockout) para evaluar adicionalmente los presentes compuestos y composiciones *in vivo* (véase, por ejemplo, Sinal, *et al.*, *Cell*, 102: 731-744 (2000), Peet, *et al.*, *Cell*, 93: 693-704 (1998)).

F. Métodos de uso de los compuestos y composiciones

15 También se proporcionan métodos de uso de los compuestos y composiciones proporcionados en este documento. Los métodos implican usos tanto *in vitro* como *in vivo* de los compuestos y composiciones para alterar la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad de FXR y/o de los
20 receptores nucleares huérfanos, y para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de las enfermedades o trastornos que están modulados por la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad de FXR y/o de los receptores nucleares huérfanos, o
25 en los que está implicada la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad de FXR y/o de los receptores nucleares huérfanos.

Se proporcionan métodos para alterar la actividad de los receptores nucleares, incluyendo la actividad de FXR, y/o los
30 receptores nucleares huérfanos, poniendo en contacto el receptor con uno o más compuestos o composiciones proporcionados en este documento.

Se proporcionan métodos para reducir los niveles de colesterol y para modular el metabolismo y catabolismo del colesterol, la absorción del colesterol de la dieta (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° 00/40965) y el transporte inverso del colesterol (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 00/78972), todo lo cual implica la actividad de FXR. También se proporcionan métodos para aumentar la expresión del casete de unión a ATP (ABC1) en células de mamífero usando los compuestos y composiciones proporcionados en este documento (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 00/78972).

Se proporcionan métodos de tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno que afecta a los niveles de colesterol, triglicéridos, o ácidos biliares usando los compuestos y composiciones proporcionados en este documento. También se proporcionan métodos de tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno que afecta al metabolismo lipídico (es decir, lipodistrofia).

Se proporcionan métodos de tratamiento, prevención, o mejora de una o más formas de hiperlipidemia, incluyendo hipercolesterolemia (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 00/57915); hiperlipoproteinemia (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 01/60818) e hipertrigliceridemia. El término "hiperlipidemia" se refiere a la presencia de un nivel anormalmente elevado de lípidos en la sangre. La hiperlipidemia puede aparecer en al menos tres formas: (1) hipercolesterolemia, es decir, un nivel elevado de colesterol; (2) hipertrigliceridemia, es decir, un nivel

elevado de triglicéridos; y (3) hiperlipidemia combinada, es decir, una combinación de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

También se proporcionan métodos para el tratamiento, 5 prevención, o mejora de varias patologías asociadas con elevados niveles de colesterol, incluyendo arteriopatía coronaria, angina pectoral, arteriopatía de la carótida, apoplejías, arteriosclerosis cerebral, y xantoma.

También se proporcionan en este documento métodos de 10 tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de la dislipidemia. El término "dislipidemia" se refiere a niveles anormales de lipoproteínas en plasma sanguíneo incluyendo niveles reducidos y/o elevados de lipoproteínas (por ejemplo, niveles elevados de LDL, VLDL y niveles reducidos de HDL).

También se proporcionan métodos de tratamiento, 15 prevención, o mejora de la hiperglucemia o diabetes mellitus (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 01/82917) usando los compuestos y composiciones proporcionados en este documento. La diabetes 20 mellitus, habitualmente llamada diabetes, se refiere a una enfermedad o afección que generalmente está caracterizada por defectos metabólicos en la producción y utilización de la glucosa que provoca un fallo en el mantenimiento de los niveles sanguíneos apropiados de azúcar en el cuerpo (véase, 25 por ejemplo, LeRoith, D. *et al.*, (eds.), DIABETES MELLITUS (Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa. EE.UU. 1996)).

En el caso de la forma de diabetes de tipo 2, la 30 enfermedad está caracterizada por resistencia a la insulina, en la que la insulina pierde su capacidad de ejercer sus efectos biológicos en un amplio intervalo de concentraciones. Esta resistencia a la sensibilidad a la insulina provoca una activación insuficiente por la insulina de la captación,

oxidación y almacenamiento de glucosa en el músculo y una
represión inadecuada por la insulina de la lipólisis en el
tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en
el hígado (véase, por ejemplo, Reaven, G. M., *J. Basic &*
5 *Clin. Phys. & Pharm.* (1998) 9: 387-406 y Flier, J. *Ann Rev.*
Med. (1983) 34:145-60). La afección resultante es nivel
elevado de glucosa en sangre, que se llama "hiperglucemia".
La hiperglucemia no controlada está asociada con una
mortalidad aumentada y prematura debido a un riesgo aumentado
10 de enfermedades microvasculares y macrovasculares, incluyendo
retinopatía (la alteración o pérdida de la visión debido a un
daño de los vasos sanguíneos en los ojos); neuropatía (daño
nervioso y problemas en los pies debido al daño de los vasos
sanguíneo al sistema nervioso); y nefropatía (enfermedad
15 renal debido al daño de los vasos sanguíneos en los riñones),
hipertensión, enfermedad cerebrovascular y cardiopatía
coronaria. Por lo tanto, el control de la homeostasis de la
glucosa es un enfoque críticamente importante para el
tratamiento de la diabetes.

20 Se ha hipotetizado sobre la resistencia a la insulina
para unificar el agrupamiento de la hipertensión, la
intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia, los niveles
aumentados de triglicéridos y los niveles disminuidos de
colesterol HDL, y la obesidad central y global. La asociación
25 de la resistencia a la insulina con la intolerancia a la
glucosa, un aumento en los niveles de triglicéridos en plasma
y una disminución en las concentración de colesterol de
lipoproteína de alta densidad, la hipertensión, la
hiperuricemia, las partículas lipoproteicas de baja densidad
30 más densas y más pequeñas, y los mayores niveles en
circulación de inhibidor-1 del activador de plasminógeno, se
ha mencionado como "síndrome X" (véase, por ejemplo, Reaven,
G. M., *Physiol. Rev.* (1995) 75: 473-486). Por consiguiente,

se proporcionan métodos de tratamiento, prevención, o mejora de cualquier trastorno relacionado con la resistencia a la insulina incluyendo el grupo de patologías, afecciones o trastornos que componente el "síndrome X".

5 Se proporcionan métodos de tratamiento, prevención, o mejora de la obesidad, la aterosclerosis, los trastornos de los lípidos, los trastornos cardiovasculares, o la enfermedad de cálculos biliares (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 00/37077); el acné
10 vulgar o las afecciones cutáneas acneiformes (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 00/49992); la enfermedad de Parkinson, la inflamación, los trastornos inmunológicos, el cáncer o la enfermedad de Alzheimer (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de
15 patente internacional N° WO 00/17334); las afecciones caracterizadas por una función alterada de la barrera epidérmica, la enfermedad oclusiva periférica, la apoplejía isquémica, o las afecciones de diferenciación alterada o proliferación en exceso de la epidermis o las membranas
20 mucosas (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 6.184.215 y 6.187.814, y la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 98/32444).

En este documento se proporcionan adicionalmente métodos para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más
25 síntomas de la colestasis, así como para el tratamiento de las complicaciones de la colestasis administrando un compuesto proporcionado en este documento.

La colestasis está típicamente causada por factores dentro del hígado (intrahepáticos) o fuera del hígado
30 (extrahepáticos) y conduce a la acumulación de las sales biliares, el pigmento bilirrubina de la bilis, y los lípidos en el torrente sanguíneo en lugar de eliminarse normalmente.

La colestasis intrahepática está caracterizada por un

bloqueo generalizado de los conductos pequeños o por trastornos, tales como la hepatitis, que alteran la capacidad del cuerpo de eliminar la bilis. La colestasis intrahepática también puede estar causada por enfermedad hepática
5 alcohólica, cirrosis biliar primaria, cáncer que se ha extendido (metastatizado) desde otra parte del cuerpo, colangitis esclerosante primaria, cálculos biliares, cólico biliar y colecistitis aguda. También puede suceder como una complicación de cirugía, lesión grave, fibrosis quística,
10 infección, o alimentación intravenosa o puede estar inducida por fármacos. La colestasis también puede suceder como una complicación del embarazo y a menudo se desarrolla durante el segundo y tercer trimestres.

La colestasis extrahepática más a menudo está causada
15 por la coledocolitiasis (cálculos en los conductos biliares), constricciones biliares benignas (estrechamiento no canceroso del conductor común), colangiocarcinoma (carcinoma ductal) y carcinoma pancreático. La colestasis extrahepática puede suceder como un efecto secundario de muchas medicaciones.

20 Por consiguiente, los compuestos proporcionados en este documento pueden usarse para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de la colestasis intrahepática o extrahepática, incluyendo sin limitación, artresia biliar, colestasis obstétrica, colestasis del neonato, colestasis
25 inducida por fármacos, colestasis debida a infección por Hepatitis C, enfermedad hepática colestática crónica tal como cirrosis biliar primaria (PBC) y colangitis esclerosante primaria (PSC).

Esta invención proporciona adicionalmente métodos para
30 tratar la obesidad, así como para tratar las complicaciones de la obesidad, administrando un compuesto de la presente invención. Las expresiones "obeso" y "obesidad" se refieren a, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, un

índice de masa corporal (IMC) mayor de 27,8 kg/m² para hombres y 27,3 kg/m² para mujeres (IMC igual a peso (kg)/altura (m²)). La obesidad está ligada a una diversidad de afecciones médicas incluyendo la diabetes y la hiperlipidemia. La obesidad también es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de diabetes de tipo 2 (véase, por ejemplo, Barrett-Conner, E., *Epidemol. Rev.* (1989) 11: 172-181; y Knowler, et al., *Am. J Clin. Nutr.* (1991) 53:1543-1551).

Los compuestos o composiciones que pueden usarse para tratar la obesidad o sus complicaciones, pueden identificarse, formularse, y administrarse como se ha descrito previamente. Dicho compuesto o composición comprenderá un antagonista, un agonista/antagonista parcial o antagonista selectivo para FXR que muestra una preferencia de aproximadamente dos a aproximadamente diez veces por FXR en comparación con otro receptor nuclear tal como , por ejemplo, LXR α o β con respecto a la potencia (IC₅₀, la concentración de compuesto que consigue un 50% de la reducción máxima en la actividad de transcripción conseguida por el compuesto de interés observada en presencia de una concentración sub-máxima del agonista de FXR) y/o la eficacia (el porcentaje de inhibición máxima de la transcripción observada con el compuesto en cuestión).

G. Terapia de combinación

En este documento también se contempla la terapia de combinación usando un compuesto proporcionado en este documento, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de los siguientes: agentes anti-hiperlipidémicos, agentes que elevan los niveles plasmáticos de HDL, agentes anti-hipercolesterolémicos, inhibidores de la biosíntesis del colesterol (tales como

inhibidores de la HMG CoA reductasa, tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rivastatina), inhibidores de la acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa (ACAT), probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inhibidores de la absorción del colesterol, secuestrantes de los ácidos biliares (tales como resinas de intercambio aniónico, o aminas cuaternarias (por ejemplo, colestiramina o colestipol)), inductores del receptor de lipoproteína de baja densidad, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato, cipofibrato, gemfibrizol, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitaminas anti-oxidantes, β-bloqueantes, agentes anti-diabetes, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de la agregación plaquetaria, antagonistas del receptor de fibrinógeno, agonistas, antagonistas o agonistas parciales de LXRα o β, aspirina o derivados de ácido fíbrico. El compuesto proporcionado en este documento, o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra simultáneamente con, antes de, o después de la administración de uno o más de los agentes anteriores. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto proporcionado en este documento y uno o más de los agentes anteriores.

La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene compuesto selectivo para FXR y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto selectivo para FXR y cada uno de los agentes activos en su propia formulación de dosificación farmacéutica diferente. Por ejemplo, puede administrarse un agonista o antagonista de FXR de la presente invención y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa al pacientes juntos en una única composición de

dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o puede administrarse cada agentes en formulaciones de dosificación oral diferente. Cuando se usan formulaciones de dosificación diferentes, los compuestos descritos en este documento y uno
5 o más agentes activos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo, es decir, de forma concurrente, o en momentos separadamente escalonados, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

10 El compuesto se administra preferiblemente con un inhibidor de la biosíntesis del colesterol, particularmente un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. La expresión inhibidor de la HMG-CoA reductasa pretende incluir todas las sales, ésteres, ácidos libres y formas de lactona farmacéuticamente
15 aceptables de compuestos que tienen actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa y, por lo tanto, el uso de dichas sales, ésteres, ácidos libres y formas de lactona se incluye dentro del alcance de esta invención. Los compuestos que tienen actividad inhibidora para la HMG-CoA reductasa pueden
20 identificarse fácilmente usando ensayos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen o revelan ensayos adecuados en la patente de Estados Unidos N° 4.231.938 y WO 84/02131. Los ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa adecuados incluyen, aunque sin limitación, lovastatina
25 (MEVACOR®; véase la patente de Estados Unidos N° 4.231.938); simvastatina (ZOCOR®; véase la patente de Estados Unidos N° 4.444.784); pravastatina sódica (PRAVACHOL®; véase la patente de Estados Unidos N° 4.346.227); fluvastatina sódica (LESCOL®; véase la patente de Estados Unidos N° 5.354.772);
30 atorvastatina cálcica (LIPITOR®, véase la patente de Estados Unidos N° 5.273.995) y rivastatina (también conocida como cerivastatina; véase la patente de Estados Unidos N° 5.177.080). Las formulas estructurales de estos y de

inhibidores adicionales de la HMG-CoA reductasa que pueden usarse en los métodos de la presente invención se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs," *Chemistry & Industry*, pág. 85-89 (5 de febrero de 1996). En las realizaciones actualmente preferidas, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona entre lovastatina y simvastatina.

La información de dosificación para los inhibidores de la HMG-CoA reductasa es bien conocida en la técnica, ya que varios inhibidores de la HMG-CoA reductasa está comercializados en los Estados Unidos. En particular, las cantidades de dosificación diaria del inhibidor de la HMG-CoA reductasa pueden ser iguales o similares a las cantidades que se emplean para el tratamiento anti-hipercolesterolémico y que se describen en la Physicians' Desk Reference (PDR). Por ejemplo, véase la 50^a Ed. de la PDR, 1996 (Medical Economics Co); en particular, véase en la página 216 el encabezado "Hypolipidemics," sub-encabezado "HMG-CoA Reductase Inhibitors", y las páginas de referencia citadas en la misma. Preferiblemente, la cantidad de dosificación oral del inhibidor de HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 1 a 200 mg/día y, más preferiblemente, de aproximadamente 5 a 160 mg/día. Sin embargo, las cantidades de dosificación variarán dependiendo de la potencia del inhibidor específico de la HMG-CoA reductasa usado así como otros factores indicados anteriormente. Un inhibidor de la HMG-CoA reductasa que tenga potencia suficientemente mayor puede darse en dosificaciones diarias por debajo de los miligramos.

Como ejemplos, la cantidad de dosificación diaria para simvastatina puede seleccionarse entre 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg y 160 mg; para lovastatina, 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg; para fluvastatina sódica, 20 mg, 40 mg y 80 mg; y para pravastatina sódica, 10 mg, 20 mg, y 40 mg. La cantidad de

dosificación diaria para atorvastatina cálcica puede estar en el intervalo de 1 mg a 160 mg y, más particularmente, de 5 mg a 80 mg. La administración oral puede ser en una única dosis o en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día, aunque se prefiere una única dosis diaria del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Los pacientes diabéticos son propensos a padecer desarrollo prematuro de aterosclerosis y un índice aumentado de enfermedades cardiovasculares y vasculares periféricas. La hiperlipidemia y la dislipidemia son factores precipitantes importantes para estas enfermedades. La hiperlipidemia es una afección generalmente caracterizada por un aumento anormal en los niveles séricos de lípidos (por ejemplo, triglicéridos y colesterol) en el torrente sanguíneo y es un factor de riesgo importante en el desarrollo de aterosclerosis y cardiopatía. Véase, por ejemplo, Wilson, J. *et al.*, (ed.), *Disorders of Lipid Metabolism*, Capítulo 23, *Textbook of Endocrinology*, 9ª Edición, (W. B. Sanders Company, Philadelphia, Pa. EEUU. 1998). La dislipidemia es un nivel anormal de lipoproteínas en el plasma sanguíneo (por ejemplo, niveles elevados de LDL, VLDL y niveles reducidos de HDL), y se ha demostrado que es una de las principales contribuciones a la incidencia aumentada de acontecimientos coronarios y muertes entre los sujetos diabéticos (véase, por ejemplo, Joslin, E. *Ann. Chim. Med.* (1927), 5: 1061-1079). Los estudios epidemiológicos desde entonces han confirmado la asociación y han demostrado un aumento de varias veces en las muertes coronarias entre sujetos diabéticos en comparación con sujetos no diabéticos (véase, por ejemplo, Garcia, M. J. *et al.*, *Diabetes* (1974), 23: 105-11 (1974); y Laakso, M. y Lehto, S., *Diabetes Reviews* (1997), 5 (4): 294-315).

Los métodos de la presente invención pueden usarse de forma eficaz en combinación con uno o más agentes anti-

diabetes activos adicionales dependiendo de la terapia diana deseada (véase, por ejemplo, Turner, N. et al., *Prog. Drug Res.* (1998) 51: 33-94; Haffner, S., *Diabetes Care* (1998) 21:160-178; y DeFronzo, R. et al., (eds.), *Diabetes Reviews* 5 (1997) Vol. 5 N° 4). Varios estudios han investigado los beneficios de las terapias de combinación con agentes orales (véase, por ejemplo, Mahler, R., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999) 84: 1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, *Diabetes Care* (1998) 21: 87-92; Bardin, C. 10 W., (ed.), *CURRENT THERAPY IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM*, 6ª Edición (Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, Mo. 1997); Chiasson, J. et al., *Ann. Intern. Med.* (1994) 121: 928-935; Coniff, R. et al., *Clin. Ther.* (1997) 19: 16-26; Coniff, R. et al., *Am. J. Med.* (1995) 98: 443-451; e Iwamoto, Y. et al, 15 *Diabet. Med.* (1996) 13 365-370; Kwiterovich, P. *Am. J. Cardiol* (1998) 82(12A): 3U-17U). Estos estudios indican que la modulación de la diabetes y la hiperlipidemia puede mejorarse adicionalmente por la adición de un segundo agente al régimen terapéutico.

20 Un ejemplo de terapia de combinación que modula (evita la aparición de los síntomas o complicaciones asociadas) la aterosclerosis, se administra con uno o más de los siguientes agentes activos: un agente antihiperlipidémico; un agentes que eleva lo niveles plasmáticos de HDL; un agente 25 antihipercolesterolémico, tal como un inhibidor de la biosíntesis del colesterol, por ejemplo, un inhibidor de la hidroximetilglutaril (HMG) CoA reductasa (también conocido como estatinas, tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, y atorvastatina), in inhibidor de 30 la HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la escualeno epoxidasa, o un inhibidor de la escualeno sintetasa (también conocido como inhibidor de la escualeno sintasa); un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa (ACAT), tal como

melinamida; probucol; ácido nicotínico y las sales del mismo y niacinamida; un inhibidor de la absorción del colesterol, tal como β -sitosterol; una resina de intercambio aniónico secuestrante de los ácidos biliares, tal como colestiramina, 5 colestipol o derivados dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado; un inductor del receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad); fibratos, tales como clofibrato, bezafibrato, fenofibrato, y gemfibrizol; vitamina B₆ (también conocida como piridoxina) y las sales farmacéuticamente aceptables de 10 la misma, tal como la sal HCl; vitamina B₁₂ (también conocida como cianocobalamina); vitamina B₃ (también conocida como ácido nicotínico y niacinamida, supra); vitaminas anti-oxidantes, tales como vitamina C y E y beta caroteno; un beta-bloqueante; agonistas, antagonistas o agonistas 15 parciales de LXR α o β , un antagonista de angiotensina II; un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; y un inhibidor de la agregación plaquetaria, tal como antagonistas del receptor de fibrinógeno (es decir, antagonistas del receptor de fibrinógeno IIb/IIa glucoproteico) y aspirina.

20 Otro ejemplo más de terapia de combinación puede observarse en la modulación de la diabetes (o tratamiento de la diabetes y sus síntomas, complicaciones, y trastornos relacionados) con, por ejemplo, sulfonilureas (tales como clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, 25 gliburida, gliclazida, glinasa, glimepirida, y glipizida), biguanidas (tales como metformina), tiazolidinadionas (tales como ciglitazona, pioglitazona, troglitazona, y rosiglitazona), y sensibilizantes a la insulina relacionados, tales como activadores selectivos y no selectivos de PPAR α , 30 PPAR β y PPAR γ ; deshidroepiandrosterona (también mencionada como DHEA o su éster de sulfato conjugado, DHEA-SO₄); antiglucocorticoides; inhibidores de TNF α ; inhibidores de α -

glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol, y voglibosa), pramlintida (un análogo sintético de la hormona humana amilina), otros secretagogos de insulina (tales como repaglinida, gliquidona, y nateglinida), insulina, así como
5 los agentes activos analizados anteriormente para tratar la aterosclerosis.

Otro ejemplo de terapia de combinación es la co-administración del compuesto o composición proporcionada en este documento con compuestos o composiciones para tratar la
10 obesidad o los trastornos relacionados con la obesidad, donde los métodos pueden usarse de forma eficaz en combinación con, por ejemplo, fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropión, mazindol; fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, agentes agonistas del adreno-receptor β_3 ; sibutramina, inhibidores de
15 la lipasa gastrointestinal (tales como orlistat), agonistas, antagonistas y agonistas parciales de LXR α o β , y leptinas. Otros agentes usados para tratar la obesidad o los trastornos relacionados con la obesidad incluyen neuropéptido Y, enterostatina, colecitoquinina, bombesina, amilina,
20 receptores de histamina H₃, receptores de dopamina D₂, hormona estimuladora de melanocitos, factor de liberación de corticotropina, galanina y ácido gamma aminobutírico (GABA).

Otros ejemplo de una terapia de combinación puede observarse en el tratamiento de la colestasis, donde los
25 compuestos de la invención pueden combinarse con Actigall (ácido ursodesoxicólico - UDCA), corticosteroides, agentes anti-infecciosos (Rifampina, Rifadina, Rimactán), agentes anti-virales, vitamina D, vitamina A, fenobarbital, colestiramina, luz UV, antihistaminas, antagonistas orales
30 del receptor opiáceo y bifosfatos, para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de la colestasis intrahepática o extrahepática. La información de dosificación

para estos agentes es bien conocida en la técnica.

Los siguientes ejemplos se incluyen solamente para propósitos ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Los materiales de partida en los siguientes
5 ejemplos de síntesis están disponibles en fuentes comerciales o mediante procedimientos de la bibliografía. Todos los compuestos disponibles en el mercado se usaron sin purificación adicional salvo que se indique otra cosa. Se usó CDCl_3 (99,8% D, Cambridge Isotope Laboratories) en todos los
10 experimentos indicados. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones (^1H) se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker Avance 400 MHz. Los picos significativos están tabulados y típicamente incluyen: el número de protones, y la multiplicidad (s, singlete; d,
15 doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; s a, singlete ancho). Los desplazamientos químicos se presentan como partes por millón (δ) relativos a tetrametilsilano. Los espectros de masas de baja resolución (MS) se obtuvieron como espectros de masas de ionización por electronebulización
20 (ESI), que se registraron en un instrumento de HPLC/MS Perkin-Elmer SCIEX usando condiciones de fase inversa (acetonitrilo/agua, ácido trifluoroacético al 0,05%). La cromatografía ultrarrápida se realizó usando gel de sílice 60 de Merck (malla 230-400) siguiendo el protocolo convencional
25 (Still et al. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923).

EJEMPLO 1

PREPARACIÓN DE ÉSTER METÁLICO DEL ÁCIDO 2-(2- CLOROPROPIONILAMINO)BENZOICO Y COMPUESTOS RELACIONADOS

30 A. A metil antranilato (5 g, 33,1 mmol) agitando en DCM a 0°C en N_2 se añadió DIEA (5,1 g, 39,7 mmol) en una porción seguido de la adición gota a gota de cloruro de 2-

cloropropionilo (4,2 g, 33,1 mmol). La reacción se dejó en agitación a 0°C durante 30 min., después se calentó a temperatura ambiente, agitando durante 3 h adicionales. La reacción se trató con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la
5 mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para producir el producto deseado
10 (7,75 g, rendimiento del 97%), que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃): δ 11,8 (a, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,56 (c, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,85 (d, 3H).

B. De un modo similar, pero reemplazando el metil
15 antranilato con éster metílico del ácido 2-amino-5-bromobenzoico, se preparó el siguiente compuesto:

éster metílico del ácido 5-bromo-2-(2-cloro-propionilamino)-benzoico; ¹H RMN (CDCl₃): δ 11,77 (ancho, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 4,53 (c, 1H), 3,97
20 (s, 3H), 1,82 (d, 3H); MS (ESI) 320 (MH⁺).

EJEMPLO 2

PREPARACIÓN DE ÁCIDO 2-(2-CLOROPROPIONILAMINO)BENZOICO

Al éster metílico del ácido 2-(2-cloro-propionilamino)-benzoico (7,75 g, 32,1 mmol) agitando en THF (40 ml) se
25 añadió LiOH 1 M/H₂O (40 ml). La reacción se dejó en agitación a 50°C durante 3 h. Después de este periodo, la reacción se concentró al vacío para producir un residuo bruto que se acidificó con HCl 1 N. La suspensión resultante después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3 x 50 ml). La capa
30 orgánica después se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío para producir el ácido bruto. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida

(gel de sílice, EtOAc al 80%/Hex) para producir el producto deseado en forma de un sólido blanquecino (7,1 g, rendimiento del 97%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,6 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 4,89 (a, 1H), 4,65 (t, 1H), 1,78 (d, 3H).

EJEMPLO 3

PREPARACIÓN DE 2-(1-CLOROETIL)-3-(4-METOXIFENIL)-3H-QUINAZOLIN-4-ONA Y COMPUESTOS RELACIONADOS

A. A una suspensión en agitación de ácido 2-(2-cloropropionilamino)-benzoico (5 g, 22 mmol) y p-anisidina (2,7 g, 22 mmol) en 100 ml de tolueno, se añadió gota a gota tricloruro de fósforo (PCl_3) (3,02 g, 22 mmol) durante 15 minutos. Cuando se completó la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 5 ml agua. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir un residuo semi-sólido que se trató con HCl 1 N y se extrajo dos veces con porciones de 200 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron al vacío para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hex 4:1) (4,96 g, rendimiento del 72%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,31 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,09 (m, 3H), 4,66 (c, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,89 (d, 3H).

B. De un modo similar, pero remplazando p-anisidina con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

2-(1-cloroetil)-3-(4-metilfenil)-3H-quinazolin-4-ona; ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,29 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 4,62 (c, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,87 (d, 3H); MS (ESI) 299 (MH^+);

3-(4-bromofenil)-2-(1-cloroetil)-3H-quinazolin-4-ona; ^1H

RMN (CDCl₃): δ 8,28 (d, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,55 (c, 1H), 1,88 (d, 3H); MS (ESI) 365 (MH⁺); y

2-(1-cloroetil)-3-(2,4-dimetilfenil)-3H-quinazolin-4-
 5 ona; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,33 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,73 (c, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,22 (s, 1,5H), 2,06 (s, 1,5H), 1,89 (m, 1H); MS (ESI) 313 (MH⁺).

C. De un modo similar al descrito anteriormente en el
 10 párrafo A, pero reemplazando el ácido 2-(2-cloropropionilamino)benzoico con ácido 5-bromo-2-(2-cloropropionilamino)benzoico y p-anisidina con 4-metil-fenilamina, se preparó el siguiente compuesto:

6-bromo-2-(1-cloroetil)-3-p-tolil-3H-quinolin-4-ona; ¹H
 15 RMN (CDCl₃): δ 8,40 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 4,59 (c, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,84 (d, 3H); MS (ESI) 377 (MH⁺).

EJEMPLO 4

20 PREPARACIÓN DE ÉSTER BENCÍLICO DEL ÁCIDO [3-(4-METOXIFENIL)-4-OXO-3,4-DIHIIDROQUINAZOLIN-2-ILMETIL]-CARBÁMICO Y COMPUESTOS RELACIONADOS

A. A una suspensión en agitación de ácido 2-(2-benciloxicarbonilamino-acetilamino)-benzoico (2 g, 6,1 mmol)
 25 en THF (100 ml) se añadió carbonil diimidazol (CDI) (1,0 g, 6,2 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, la reacción se trató con p-anisidina (0,73 g, 6,1 mmol) y se llevó a reflujo durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y
 30 se concentró al vacío para producir un residuo bruto que se disolvió en EtOAc (50 ml). Después, la mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado (50 ml) seguido de salmuera (25 ml). La capa

orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/Hex 4:1) (1,21 g, rendimiento del 48%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,26 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,19 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,28 (ancho, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

B. De un modo similar, pero remplazando p-anisidina con 2,4-dimetilanilina, se preparó el siguiente compuesto:

éster bencílico del ácido [3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-carbámico; MS (ESI) 414 (MH^+).

EJEMPLO 5

PREPARACIÓN DE 3-(4-METOXIFENIL)-2-(1-METILAMINOETIL)-3H-QUINAZOLIN-4-ONA Y COMPUESTOS RELACIONADOS

A. A la 2-(1-cloroetil)-3-(4-metoxifenil)-3H-quinazolin-4-ona pura (1,0 g, 3,2 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se añadieron 40 ml de una solución de metilamina (1 M en THF, 40 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 110°C durante 16 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5%/DCM, gel de sílice) para producir el compuesto del título (0,97 g, rendimiento del 99%). ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,28 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,43 (m, 1H) 7,33 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,09 (c, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,51 (d, 3H).

B. De un modo similar, pero remplazando 2-(1-cloroetil)-3-(4-metoxifenil)-3H-quinazolin-4-ona con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

2-(1-metilaminoetil)-3-p-tolil-3H-quinazolin-4-ona; ^1H RMN (CD_3OD): δ 8,28 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 3,37 (c, 1H), 2,46 (s,

3H), 2,28 (s, 3H), 1,24 (d, 3H); MS (ESI) 294 (MH⁺);

6-bromo-2-(1-metilaminoetil)-3-p-tolil-3H-quinazolin-4-ona; ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,39 (d, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 3,36 (c, 1H), 2,46 (s, 3H),
 5 2,26 (s, 3H), 1,57 (ancho, 1H), 1,23 (d, 3H); MS (ESI) 317 (MH⁺);

3-(2,4-dimetilfenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona; ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,29 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,85 (d, 2H), 3,38 (c, 1H), 2,39 (s, 6H),
 10 2,29 (s, 3H), 1,25 (d, 3H); MS (ESI) 308 (MH⁺); y

3-(4-metoxifenil)-2-metilaminometil-3H-quinazolin-4-ona; ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,27 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,74 (s, 3H); MS (ESI) 296 (MH⁺).

15 C. De un modo similar, pero con los materiales de partida apropiados, se preparó el siguiente compuesto:

3-(4-metoxifenil)-8-metil-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona; MS (ESI) 324 (MH⁺).

D. De un modo similar al descrito anteriormente en el
 20 Ejemplo 1, pero remplazando metil antranilato con el material de partida intermedio apropiado, y de un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, se prepararon los siguientes compuestos:

3-(4-metoxifenil)-6-metil-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona; MS (ESI) 324 (MH⁺);
 25

3-(4-metoxifenil)-7-metil-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona; MS (ESI) 324 (MH⁺);

8-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona; MS (ESI) 340 (MH⁺);

30 5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona; MS (ESI) 340 (MH⁺); y

6-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-

quinazolin-4-ona; MS (ESI) 340 (MH⁺).

EJEMPLO 6

PREPARACIÓN DE 2-AMINOMETIL-3-(4-METOXIFENIL)-3H-QUINAZOLIN-4-ONA

5 En un matraz secado al horno que se purgó con nitrógeno, se puso éster bencílico del ácido 3-(4-metiloxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-carbámico (1,0 g, 2,4 mmol). El material de partida se diluyó con EtOH rociado con nitrógeno (25 ml) manteniendo al mismo tiempo una atmósfera
10 de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió Pd al 10%/C (150 mg) y la reacción se cerró herméticamente con una separación. La reacción cerrada herméticamente después se purgó con hidrógeno colocando una jeringa equipada con un globo lleno de gas hidrógeno a través de la separación. La
15 reacción se agitó vigorosamente insertando al mismo tiempo una aguja adicional en las separaciones para lavar abundantemente la atmósfera con hidrógeno. Con un globo lleno de hidrógeno en el sitio, la reacción se dejó en agitación durante 3 h, después de lo cual se concentró al vacío para
20 producir un material bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 10%/DCM) (0,67 g, rendimiento del 100%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,23 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,51 (s, 2H); MS (ESI) 282 (MH⁺).

25

EJEMPLO 7

PREPARACIÓN DE 4-TERC-BUTIL-N-{1-[3-(4-METOXIFENIL)-4-OXO-3,4-DIHIROQUINAZOLIN-2-IL]ETIL}-N-METILBENCENOSULFONAMIDA Y COMPUESTOS RELACIONADOS

A. A una suspensión de la 3-(4-metoxifenil)-2-(1-
30 metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona (50 mg, 0,16 mmol) en agitación en 2 ml de DCM, se añadió TEA (19 mg, 0,19 mmol) seguido de la adición de cloruro de 4-terc-butil-

bencenosulfonilo puro (37 mg, 0,16 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h, después se trató con resina de PS-tris-amina (100 mg). La reacción se dejó en reposo durante 15 min. a temperatura ambiente, después de lo cual la resina se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para producir el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 50%/Hex) para producir el producto deseado en forma de un polvo blanquecino (74 mg, 10 rendimiento del 92%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,15 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (m, 4H), 7,25 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,90 (c, 1H), 4,83 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,09 (s, 9H); MS (ESI) 506 (MH⁺).

B. De un modo similar, pero reemplazando la 3-(4-metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

4-terc-butil-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,22 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 4,95 (c, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,16 (s, 9H); MS (ESI) 490 (MH⁺);

4-terc-butil-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; (mezcla de rotámeros) ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,30 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 3,15 (s, 1,5H), 3,01 (s, 1,5H), 2,47 (s, 1,5H), 2,45 (s, 1,5H), 2,26 (s, 1,5H), 2,04 (s, 1,5H), 1,31 (s, 4,5H), 1,24 (m, 3H), 1,21 (s, 4,5H); MS (ESI) 504 (MH⁺);

4-terc-butil-N-{1-[6-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; ¹H

RMN (CDCl₃): δ 7,58 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 4,96 (c, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,18 (s, 9H); MS (ESI) 536 (MH⁺);

5 4-terc-butil-N-[1-(6-metoxi-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-N-metilbencenosulfonamida; ¹H

RMN (CDCl₃): δ 7,58 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,24 (m, 5H), 7,05 (m, 1H), 4,93 (c, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,18 (s, 9H);

10 MS (ESI) 520 (MH⁺);

4-terc-butil-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; ¹H RMN

(CDCl₃): δ 8,22 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,33 (t, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 4,95 (c, 1H),

15 3,19 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,16 (s, 9H); MS (ESI) 490 (MH⁺);

4-terc-butil-N-metil-N-[1-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; ¹H RMN

(CDCl₃): δ 8,25 (m, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 5,53 (c, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,41 (d, 3H), 1,27 (s, 9H); MS (ESI) 414 (MH⁺);

20 4-terc-butil-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-benzamida; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,28

(m, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 5,43 (c, 1H),

25 3,10 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,31 (s, 9H); MS (ESI) 454 (MH⁺); y

N-[1-(6-bromo-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-4-terc-butil-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 568

30 (MH⁺).

C. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo B, pero reemplazando el cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

5 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida; (mezcla de rotámeros) ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,26 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,34 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 5,0 (m, 1H), 3,11 (s, 1,5H), 2,97 (s, 1,5H), 2,85 (m, 1H), 2,44 (s, 1,5H), 2,42 (s, 10 1,5H), 2,19 (s, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H), 1,21 (m, 6H), 1,12 (m, 3H); MS (ESI) 490 (MH^+);

{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; (mezcla de rotámeros) ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,27 (m, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,56 15 (m, 6H), 7,31 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 3,17 (s, 1,5H), 3,03 (s, 1,5H), 2,45 (s, 1,5H), 2,44 (s, 1,5H), 2,22 (s, 1,5H), 2,02 (s, 1,5H), 1,24 (m, 3H); MS (ESI) 524 (MH^+);

{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2- 20 il]etil}metilamida del ácido quinolina-8-sulfónico; (mezcla de rotámeros) ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,56 (m, 1H), 8,49 (m, 0,5H), 8,34 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,89 (m, 0,5H), 7,77 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,48 (m, 25 3H), 2,10 (m, 3H), 1,18 (m, 3H); MS (ESI) 499 (MH^+);

N-[1-(6-bromo-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 554 (MH^+);

[1-(6-bromo-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2- 30 il)etil]metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 588 (MH^+);

[1-(6-bromo-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 520 (MH⁺); y

5 N-[1-(6-bromo-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-4-terc-butyl-N-metilbenzamida; MS (ESI) 532 (MH⁺).

D. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, pero remplazando el cloruro de 4-terc-butylbencenosulfonilo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

10 {1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido nonanoico; MS (ESI) 450 (MH⁺);

4-metoxi-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS (ESI) 444 (MH⁺);

15 4-metoxi-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 480 (MH⁺);

20 {1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 458 (MH⁺);

éster metílico del ácido N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-tereftalámico; MS (ESI) 472 (MH⁺);

25 2-metoxi-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS (ESI) 444 (MH⁺);

3-metoxi-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS (ESI) 444 (MH⁺);

30 N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 464 (MH⁺); y

4-ciano-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS

(ESI) 475 (MH⁺).

E. La 4-ciano-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida, preparada como se ha descrito anteriormente en el párrafo D, se hidrolizó con HCl concentrado a reflujo para producir ácido 4-({1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-metil-sulfamoil)-benzoico; MS (ESI) 494 (MH⁺).

F. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, pero remplazando la 3-(4-metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona con 2-(1-metilaminoetil)-3-p-tolil-3H-quinazolin-4-ona y el cloruro de 4-terc-butylbencenosulfonilo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

metil-[1-(4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 442 (MH⁺);

4-isopropil-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 476 (MH⁺); y

metil-[1-(4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]amida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 510 (MH⁺).

G. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, pero remplazando la 3-(4-metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona con 2-aminometil-3-(4-metoxifenil)-3H-quinazolin-4-ona y el cloruro de 4-terc-butyl-bencenosulfonilo con cloruro de p-toluenosulfonilo, se preparó el siguiente compuesto:

N-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-4-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 436 (MH⁺).

H. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo G, pero remplazando el cloruro de p-toluenosulfonilo con el material de partida apropiado, se prepararon los

siguientes compuestos:

- 4-terc-butil-N-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 478 (MH⁺);
- 5 N-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]benzamida; MS (ESI) 386 (MH⁺);
- 4-cloro-N-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]benzamida; MS (ESI) 420 (MH⁺);
- 10 3-metoxi-N-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]benzamida; MS (ESI) 416 (MH⁺);
- 4-metoxi-N-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]benzamida; MS (ESI) 416 (MH⁺);
- 4-terc-butil-N-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]benzamida; MS (ESI) 442 (MH⁺);
- 15 éster metílico del ácido N-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-tereftalámico; MS (ESI) 444 (MH⁺);
- 2,4-dicloro-N-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]benzamida; MS (ESI) 454 (MH⁺);
- 20 4-metoxi-N-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 452 (MH⁺);
- [3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS
- 25 (ESI) 430 (MH⁺);
- [3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]amida del ácido nonanoico; MS (ESI) 422 (MH⁺); y
- 4-cloro-N-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 456
- 30 (MH⁺).
- I. El éster bencílico del ácido [3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]carbámico, preparado anteriormente en el Ejemplo 4, se hidrogenó de una manera

similar a la descrita anteriormente en el Ejemplo 6, y después se condensó, como se ha descrito anteriormente en el párrafo A, con cloruro de bencenosulfonilo para producir N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 420 (MH⁺).

J. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo I, pero remplazando el cloruro de bencenosulfonilo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

- 10 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-4-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 434 (MH⁺);
4-terc-butil-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 476 (MH⁺);
- 15 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-4-metoxi-bencenosulfonamida; MS (ESI) 450 (MH⁺);
N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]benzamida; MS (ESI) 384 (MH⁺);
4-terc-butil-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
- 20 dihidroquinazolin-2-ilmetil]benzamida; MS (ESI) 440 (MH⁺);
[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 428 (MH⁺);
2,4-dicloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
- 25 dihidroquinazolin-2-ilmetil]benzamida; MS (ESI) 452 (MH⁺); y
éster metílico del ácido N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-tereftalámico; MS (ESI) 442 (MH⁺).

K. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, pero remplazando la 3-(4-metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona con 3-(2,4-dimetilfenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona y remplazando el cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo con el material de

partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-metoxi-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 478 (MH⁺);

5 {1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 456 (MH⁺);

éster metílico del ácido N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-tereftalámico; MS (ESI) 470 (MH⁺);

{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido naftaleno-1-sulfónico; MS (ESI) 498 (MH⁺);

15 {1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido naftaleno-2-sulfónico; MS (ESI) 498 (MH⁺);

{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido 2-naftalen-1-il-etanosulfónico; MS (ESI) 526 (MH⁺);

20 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-2,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 462 (MH⁺);

N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-3,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 462 (MH⁺);

25 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 462 (MH⁺);

N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-C-fenil-metanosulfonamida; MS (ESI) 462 (MH⁺);

4-acetil-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 490 (MH⁺);

N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-3-trifluorometilbencenosulfonamida; MS

- (ESI) 516 (MH⁺);
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida; MS
- (ESI) 532 (MH⁺);
- 5 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-2,5,N-trimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 476 (MH⁺);
- N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-3,4-dimetoxi-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI)
- 10 508 (MH⁺);
- N-[4-({1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-metil-sulfamoil)-fenil]-acetamida; MS (ESI) 505 (MH⁺);
- N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-2,4,6,N-tetrametilbencenosulfonamida; MS (ESI) 490
- 15 (MH⁺);
- {1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido 2-fenil-etenosulfónico; MS (ESI) 474 (MH⁺);
- 20 {1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido 2,2,5,6,8-pentametil-croman-7-sulfónico; MS (ESI) 574 (MH⁺);
- {1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido tiofeno-2-sulfónico; MS (ESI)
- 25 454 (MH⁺);
- C-(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-il)-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-metanosulfonamida; MS (ESI) 522 (MH⁺);
- N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-3,4-difluoro-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI)
- 30 484 (MH⁺);
- 3-cloro-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-2,N-dimetilbencenosulfonamida;

- MS (ESI) 496 (MH⁺);
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-5-fluoro-2,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 480 (MH⁺);
- 5 {1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico; MS (ESI) 467 (MH⁺);
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida; MS
 10 (ESI) 516 (MH⁺);
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-3-fluoro-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 466 (MH⁺);
 2,4,6-tricloro-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
 15 dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
 (ESI) 550 (MH⁺);
 3-cloro-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
 dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-fluoro-N-
 metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 500 (MH⁺);
- 20 2-cloro-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
 dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
 (ESI) 482 (MH⁺);
 5-cloro-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
 dihidroquinazolin-2-il]etil}-2-metoxi-N-
 25 metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 512 (MH⁺);
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-2,5-dimetoxi-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 508 (MH⁺);
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-
 30 2-il]etil}-2,3,4-trifluoro-N-metilbencenosulfonamida; MS
 (ESI) 502 (MH⁺);
 3-cloro-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
 dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS

- (ESI) 482 (MH⁺);
 4-ciano-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
- (ESI) 473 (MH⁺);
- 5 4-butil-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
- (ESI) 504 (MH⁺);
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-(1,1-dimetil-propil)-N-metilbencenosulfonamida;
- 10 MS (ESI) 518 (MH⁺);
 4-butoxi-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
- (ESI) 520 (MH⁺);
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-3-metoxi-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 478
- 15 (MH⁺);
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-2-metoxi-4,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 492 (MH⁺);
- 20 4-cloro-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-2,5,N-trimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 510 (MH⁺); y
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-metanosulfonamida; MS (ESI) 386 (MH⁺).
- 25 L. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, pero reemplazando la 3-(4-metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona con 3-metil-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona y reemplazando el cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo con el material de partida
- 30 apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:
 4-isopropil-N-metil-N-[1-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 400 (MH⁺);

metil-[1-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]amida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 434 (MH⁺);

4-metoxi-N-metil-N-[1-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 388 (MH⁺); y

4-cloro-N-metil-N-[1-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 392 (MH⁺).

10 M. De un modo similar al descrito anteriormente, la 3-(4-metoxifenil)-8-metil-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona, preparada anteriormente en el Ejemplo 5, se condensó con cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo para producir 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
15 (ESI) 520 (MH⁺).

N. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo M, pero reemplazando el cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo con el material de partida apropiado,
20 se prepararon los siguientes compuestos:

4-isopropil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
(ESI) 506 (MH⁺);

{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 540 (MH⁺);

N-{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 478 (MH⁺);

30 4-metoxi-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
(ESI) 494 (MH⁺);

{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,4-

dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 472 (MH⁺);

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS (ESI) 484
5 (MH⁺);

4-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
(ESI) 520 (MH⁺);

N-{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida; MS (ESI) 532 (MH⁺); y

2,4,6-tricloro-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 566 (MH⁺).

15 O. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo M, pero remplazando el ácido 2-amino-3-metilbenzoico como material de partida intermedio en una etapa previa con ácido 2-amino-6-metilbenzoico, se preparó el siguiente compuesto:

20 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 520 (MH⁺).

P. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo O, pero remplazando el cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

4-isopropil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
(ESI) 506 (MH⁺);

30 {1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 540 (MH⁺);

N-{1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida;
MS (ESI) 478 (MH⁺);

5 4-metoxi-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-etilbencenosulfonamida;
MS (ESI) 494 (MH⁺);

{1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 472 (MH⁺);

10 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS (ESI) 484 (MH⁺);

4-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 520 (MH⁺);

N-{1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida; MS (ESI) 532 (MH⁺); y
20 2,4,6-tricloro-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 566 (MH⁺).

Q. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo M, pero reemplazando el ácido 2-amino-3-metilbenzoico como material de partida intermedio en una etapa previa con
25 ácido 2-amino-4-clorobenzoico, se preparó el siguiente compuesto:

4-terc-butil-N-{1-[7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 541 (MH⁺).

30 R. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo Q, pero reemplazando el cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo con el material de partida apropiado,

se prepararon los siguientes compuestos:

- N-{1-[7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3, 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 526 (MH⁺);
- 5 {1-[7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3, 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 560 (MH⁺);
- N-{1-[7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3, 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-metoxi-N-
- 10 metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 514 (MH⁺);
- N-{1-[7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3, 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 484 (MH⁺);
- N-{1-[7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3, 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4,N-
- 15 dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 498 (MH⁺);
- N-{1-[7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida; MS (ESI) 552 (MH⁺);
- 20 {1-[7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 492 (MH⁺); y
- 4-terc-butil-N-{1-[7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3, 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS
- 25 (ESI) 504 (MH⁺).

S. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo M, pero remplazando el ácido 2-amino-3-metilbenzoico como material de partida intermedio en una etapa previa con el material de partida intermedio apropiado, se prepararon

30 los siguientes compuestos:

4-terc-butil-N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3, 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 540 (MH⁺); y

4-terc-butil-N-{1-[8-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 540 (MH⁺).

T. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo S, pero remplazando cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo, se prepararon los siguientes compuestos:

- N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 526 (MH⁺);
 {1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 560 (MH⁺);
 N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-metoxi-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 514 (MH⁺);
 N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 484 (MH⁺);
 N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 498 (MH⁺);
 N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida; MS (ESI) 552 (MH⁺);
 2,4,6-tricloro-N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 586 (MH⁺);
 {1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 492 (MH⁺);
 4-terc-butil-N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS (ESI) 504

- (MH⁺);
 {1-[8-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,
 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido
 benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 492 (MH⁺);
- 5 4-terc-butyl-N-{1-[8-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,
 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS
 (ESI) 504 (MH⁺);
 N-{1-[8-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,
 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-
- 10 metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 526 (MH⁺); y
 {1-[8-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-
 dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-
 sulfónico; MS (ESI) 560 (MH⁺).
- U. De un modo similar al descrito anteriormente en el
 15 párrafo A, la 3-(4-metoxifenil)-7-metil-2-(1-metilaminoetil)
 -3H-quinazolin-4-ona, preparada anteriormente en el
 Ejemplo 5, se condensó con cloruro de
 4-terc-butylbencenosulfonilo para producir
 4-terc-butyl-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,
 20 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-etilbencenosulfonamida;
 MS (ESI) 520 (MH⁺).
- V. De un modo similar al descrito anteriormente en el
 párrafo U, pero reemplazando el cloruro de 4-terc-
 butylbencenosulfonilo con el material de partida apropiado,
 25 se prepararon los siguientes compuestos:
- 4-isopropil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,
 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-
 metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 506 (MH⁺);
 {1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,
 30 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido
 bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 540 (MH⁺);
 N-{1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,
 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4,N-

dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 478 (MH⁺);

4-metoxi-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 494 (MH⁺);

5 {1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 472 (MH⁺);

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS (ESI) 484 (MH⁺);

4-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 520 (MH⁺);

15 N-{1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida; MS (ESI) 532 (MH⁺); y

2,4,6-tricloro-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 566 (MH⁺).

20 W. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, la 8-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona preparada anteriormente en el Ejemplo 5, se condensó con cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo para producir 4-terc-butil-N-{1-[8-

25 metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 536 (MH⁺).

X. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo W, pero reemplazando el cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

4-isopropil-N-{1-[8-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 522 (MH⁺);

{1-[8-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 556 (MH⁺);

5 {1-[8-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 488 (MH⁺); y

4-terc-butil-N-{1-[8-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS (ESI) 500 (MH⁺).

10 Y. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, la 5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona, preparada anteriormente en el Ejemplo 5, se condensó con cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo para producir 4-terc-butil-N-{1-[5-
15 metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 536 (MH⁺).

Z. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo Y, pero reemplazando el cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo con el material de partida apropiado,
20 se prepararon los siguientes compuestos:

4-isopropil-N-{1-[5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 522 (MH⁺);

25 {1-[5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 556 (MH⁺);

{1-[5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 488 (MH⁺); y

30 4-terc-butil-N-{1-[5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS (ESI) 500 (MH⁺).

AA. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, pero remplazando la 3-(4-metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona con 6-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona y el

5 cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

4-isopropil-N-{1-[6-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 522 (MH⁺);

10 {1-[6-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 556 (MH⁺); y

{1-[6-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido

15 benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 488 (MH⁺).

BB. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, pero remplazando la p-anisidina como material de partida intermedio en una etapa previa con 4-terc-butilanilina, se preparó el siguiente compuesto:

20 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-terc-butil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 532 (MH⁺).

CC. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo BB, pero remplazando el cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo con el material de partida apropiado,

25 se prepararon los siguientes compuestos:

N-{1-[3-(4-terc-butil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 518 (MH⁺);

30 {1-[3-(4-terc-butil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 552 (MH⁺);

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-terc-butil-fenil)-4-oxo-3,

4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS
(ESI) 496 (MH⁺); y

{1-[3-(4-terc-butyl-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-
2-il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-
5 carboxílico; MS (ESI) 484 (MH⁺).

DD. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, pero remplazando la p-anisidina como material de partida intermedio en una etapa previa con m-anisidina, se preparó el siguiente compuesto:

10 4-terc-butyl-N-{1-[3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-
metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 506 (MH⁺).

EE. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo DD, pero remplazando el cloruro de 4-terc-
15 butilbencenosulfonilo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

4-isopropil-N-{1-[3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-
dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
(ESI) 492 (MH⁺);

20 {1-[3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI)
526 (MH⁺);

4-terc-butyl-N-{1-[3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS
25 (ESI) 470 (MH⁺); y

{1-[3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
MS (ESI) 458 (MH⁺).

FF. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, pero remplazando la p-anisidina como material de partida intermedio en una etapa previa con o-anisidina, se preparó el siguiente compuesto:

4-terc-butyl-N-{1-[3-(2-metoxifenil)-4-oxo-3,

4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 506 (MH⁺).

GG. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo FF, pero remplazando el cloruro de 4-terc-butylbencenosulfonilo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

4-isopropil-N-{1-[3-(2-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 492 (MH⁺);

10 {1-[3-(2-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 526 (MH⁺);

4-terc-butyl-N-{1-[3-(2-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS (ESI) 470 (MH⁺); y

{1-[3-(2-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 458 (MH⁺).

HH. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, pero remplazando la p-anisidina como material de partida intermedio en una etapa previa con

4-trifluorometoxianilina, se preparó el siguiente compuesto:

4-terc-butyl-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-trifluorometoxifenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-bencenosulfonamida; MS (ESI) 560 (MH⁺).

II. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo HH, pero remplazando el cloruro de 4-terc-butylbencenosulfonilo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

4-isopropil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-trifluorometoxifenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-bencenosulfonamida; MS (ESI) 546 (MH⁺);

metil-{1-[4-oxo-3-(4-trifluorometoxifenil)-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-amida del ácido bifenil-
4-sulfónico; MS (ESI) 580 (MH⁺);

4-terc-butil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-
5 trifluorometoxifenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-
benzamida; MS (ESI) 524 (MH⁺); y

metil-{1-[4-oxo-3-(4-trifluorometoxifenil)-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-amida del ácido
benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 512 (MH⁺).

10 JJ. De un modo similar al descrito anteriormente en el
párrafo A, pero remplazando la p-anisidina como material de
partida intermedio en una etapa previa con

4-trifluorometilánilina, se preparó el siguiente
compuesto:

15 4-terc-butil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-
trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-
bencenosulfonamida; MS (ESI) 544 (MH⁺).

KK. De un modo similar al descrito anteriormente en el
párrafo JJ, pero remplazando el cloruro de 4-terc-
20 butilbencenosulfonilo con el material de partida apropiado,
se prepararon los siguientes compuestos:

4-isopropil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-
trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-
bencenosulfonamida; MS (ESI) 530 (MH⁺);

25 metil-{1-[4-oxo-3-(4-trifluorometilfenil)-3,4-
dihidroquinazolin-2-il]etil}-amida del ácido bifenil-4-
sulfónico; MS (ESI) 564 (MH⁺);

metil-{1-[4-oxo-3-(4-trifluorometilfenil)-3,4-
dihidroquinazolin-2-il]etil}-amida del ácido
30 benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 496 (MH⁺); y

4-terc-butil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-
trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-
benzamida; MS (ESI) 508 (MH⁺).

EJEMPLO 8

PREPARACIÓN DE 4-TERC-BUTIL-N-{1-[3-(4-METOXIFENIL)-4-OXO-
3,4-DIHIIDROQUINAZOLIN-2-IL]ETIL}-N-METILBENZAMIDA Y

5 COMPUESTOS RELACIONADOS

A. A una suspensión de la 3-(4-metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona (50 mg, 0,16 mmol) en agitación en 2 ml de DCM, se añadió TEA (19 mg, 0,19 mmol) seguido de la adición de cloruro de 4-terc-butilbenzoílo puro
10 (31 mg, 0,16 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h, después se trató con tris-amina (100 mg). La reacción se dejó en reposo durante 15 min. a temperatura ambiente, después de lo cual se retiró la resina por filtración. El filtrado se concentró al vacío para
15 producir el producto bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 50%/Hex) para producir el producto deseado en forma de un polvo blanquecino (73 mg, rendimiento del 97%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,15 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,39 (m, 4H), 7,25 (d, 1H), 7,16
20 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,90 (c, 1H), 4,83 (s, 3H), 3,11 (s, 3H) 1,22 (d, 3H), 1,09 (s, 9H); MS (ESI) 470 (MH+) .

B. De un modo similar, pero reemplazando el cloruro de 4-terc-butilbenzoílo con cloruro de octanoílo y la 3-(4-
25 metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona con 3-(2,4-dimetilfenil)-2-(1 -metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona, se preparó el siguiente compuesto:

{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
il]etil}metilamida del ácido nonanoico; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,32
30 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,44 (c, 1H), 2,92 (m, 3H), 2,39 (m, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,03 (m, 3H), 1,47 (m, 5H), 1,29 (m, 10H), 0,9 (m, 3H); MS

(ESI) 448 (MH⁺).

C. De un modo similar a lo descrito anteriormente en el párrafo A, pero remplazando la 3-(4-metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,31 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,29 (m, 5H), 5,8 (c, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,53 (d, 3H), 1,34 (s, 9H); MS (ESI) 458 (MH⁺);

4-terc-butil-N-{1-[6-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,63 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,46 (c, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,31 (s, 9H); MS (ESI) 500 (MH⁺);

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,06 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,45 (c, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,31 (s, 9H); MS (ESI) 484 (MH⁺); y

4-terc-butil-N-metil-N-[1-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]benzamida; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,65 (d, 1H), 7,59 (ancho, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,08 (t, 1H), 6,22 (c, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,54 (d, 3H), 1,33 (s, 9H); MS (ESI) 378 (MH⁺).

D. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, pero remplazando la 3-(4-metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona con 3-(4-fluorofenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona y el cloruro de 4-terc-butilbenzoílo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 494 (MH⁺);

5 N-{1-[3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 480 (MH⁺); y

{1-[3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 514 (MH⁺).

10 E. De un modo similar, pero reemplazando la 3-(4-metoxifenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona con 3-(4-metoxifenil)-6-metil-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona y reemplazando el cloruro de 4-terc-butilbenzoílo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes
15 compuestos:

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 520 (MH⁺);

20 4-isopropil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 506 (MH⁺);

{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 540 (MH⁺);

25 N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 478 (MH⁺);

30 4-metoxi-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 494 (MH⁺);

{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 472 (MH⁺);

4-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 520 (MH⁺);

N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida; MS (ESI) 532 (MH⁺); y

2,4,6-tricloro-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 566 (MH⁺).

10 EJEMPLO 9

PREPARACIÓN DE N-[1-(3-BIFENIL-4-IL-4-OXO-3,4-DIHIDROQUINAZOLIN-2-IL)ETIL]-4-TERC-BUTIL-N-METILBENCENOSULFONAMIDA Y COMPUESTOS RELACIONADOS

A. Un matraz secado en el horno cargado con N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-terc-butyl-N-metilbencenosulfonamida (103 mg, 0,19 mmol) se diluyó con 2 ml de una solución purgada con nitrógeno de DME/H₂O (1:1). La mezcla de reacción resultante después se trató con K₂CO₃ (78,8 mg, 0,57 mmol) y ácido fenilborónico (46,3 mg, 0,38 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. En un vial secado en el horno diferentes que contenía trifenilfosfina (43,9 mg, 0,17 mmol) y Pd₂dba₃:CHCl₃ (17 mg, 0,019 mmol) se puso 1 ml de la solución purgada con nitrógeno de DME/H₂O (1:1). Los contenidos del vial se agitaron hasta que se hubo disuelto completamente el Pd(0). La solución de paladio pre-mezclada después se añadió a la mezcla de reacción y se calentó a 70°C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante después se recogió en EtOAc y se filtró a través de un lecho de sílice. El filtrado se concentró al vacío para producir un residuo bruto que se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 0-75%:Hex) para producir el producto

deseado en forma de un sólido blanco (74 mg, rendimiento del 71%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,26 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,45 (m, 7H), 7,23 (m, 3H), 4,99 (c, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,16 (s, 9H); MS (ESI) 552 (MH^+).

5 B. De un modo similar, pero remplazando el ácido fenilborónico con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

4-terc-butil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-tiofen-2-ilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}bencenosulfonamida; ^1H RMN
10 (CDCl_3): δ 8,23 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,47 (m, 7H), 7,39 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 4,90 (c, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,20 (s, 9H); MS (ESI) 558 (MH^+);

4-terc-butil-N-{1-[3-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; ^1H
15 RMN (CDCl_3): δ 8,25 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,25 (m, 5H), 6,95 (m, 1H), 4,98 (c, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,16 (s, 9H); MS (ESI) 582 (MH^+);

4-terc-butil-N-{1-[3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; ^1H
20 RMN (CDCl_3): δ 8,25 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,26 (m, 3H), 4,97 (c, 1H), 3,16 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,17 (s, 9H); MS (ESI) 587 (MH^+);

25 4-terc-butil-N-metil-N-{1-[3-(2'-metil-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-bencenosulfonamida; MS (ESI) 566 (MH^+);

4-terc-butil-N-metil-N-{1-[3-(3'-metil-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-bencenosulfonamida; MS
30 (ESI) 566 (MH^+);

4-terc-butil-N-metil-N-{1-[3-(4'-metil-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-bencenosulfonamida; MS

- (ESI) 566 (MH⁺);
 4-terc-butil-N-{1-[3-(2'-cloro-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
- (ESI) 586 (MH⁺);
- 5 4-terc-butil-N-{1-[3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
- (ESI) 586 (MH⁺);
- 4-terc-butil-N-{1-[3-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
- 10 (ESI) 582 (MH⁺);
- 4-terc-butil-N-{1-[3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
- (ESI) 582 (MH⁺);
- ácido 4'-(2-{1-[(4-terc-butilbencenosulfonil)metilamino]etil}-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-bifenil-4-carboxílico; MS (ESI) 596 (MH⁺);
- 15 4-terc-butil-N-{1-[3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
- (ESI) 577 (MH⁺);
- 20 4-terc-butil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-tiofen-3-ilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}bencenosulfonamida; MS (ESI) 558 (MH⁺);
- éster metílico del ácido 4'-(2-{1-[(4-terc-butilbencenosulfonil)metilamino]etil}-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-bifenil-3-carboxílico; MS (ESI) 610 (MH⁺);
- 25 éster metílico del ácido 4'-(2-{1-[(4-terc-butilbencenosulfonil)metilamino]etil}-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-bifenil-4-carboxílico; MS (ESI) 610 (MH⁺);
- ácido 4'-(2-{1-[(4-terc-butilbencenosulfonil)metilamino]etil}-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-bifenil-3-carboxílico; MS (ESI) 596 (MH⁺); y
- 30

C. Los siguientes tres compuesto se prepararon por una modificación del procedimiento del párrafo B, como se

describe en Wolfe *et al.*, *J. Org. Chem.* (2000), Vol. 65, pág. 1158-1174.

4-terc-butil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-piperidin-1-il-fenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}bencenosulfonamida; ¹H
 5 RMN (CDCl₃): δ 8,21 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 5,01 (c, 1H), 3,29 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 1,74 (m, 4H), 1,30 (d, 3H), 1,26 (m, 2H), 1,14 (s, 9H); MS (ESI) 559 (MH⁺);

4-terc-butil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}bencenosulfonamida;
 10 MS (ESI) 545 (MH⁺); y

4-terc-butil-N-metil-N-{1-[3-(4-morfolin-4-ilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}bencenosulfonamida; ¹H
 15 RMN (CDCl₃): δ 8,22 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,424 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), t.22 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 5,01 (c, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,28 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,14 (s, 9H); MS (ESI) 561 (MH⁺).

D. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, pero remplazando el ácido fenilborónico con ácido
 20 tiofeno-2-borónico y la N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-terc-butil-N-metilbencenosulfonamida con N-[1-(6-bromo-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-4-terc-butil-N-metilbencenosulfonamida, se preparó el siguiente compuesto:

25 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-6-tiofen-2-il-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,34 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,22 (m, 4H) 7,05 (d, 1H), 4,92 (c, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,48 (s, 3H),
 30 1,29 (d, 3H), 1,19 (s, 9H); MS (ESI) 570 (MH⁺).

E. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo D, pero remplazando el ácido tiofeno-2-borónico con

el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

ácido 4-[2 - {1-[(4-terc-butyl-bencenosulfonil)metilamino]etil}-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-

5 dihidroquinazolin-6-il]benzoico; ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,48 (d, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,36 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,96 (c, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,15 (s, 9H); MS (ESI) 610 (MH^+);

10 4-terc-butyl-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-6-m-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,41 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 7,23 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 4,96 (c, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,32 (d, 15 3H), 1,15 (s, 9H); MS (ESI) 580 (MH^+);

4-terc-butyl-N-{1-[6-(3-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,39 (d, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,40 (d, 20 2H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 4,95 (c, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,15 (s, 9H); MS (ESI) 601 (MH^+);

4-terc-butyl-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-6-tiofen-3-il-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,33 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,44 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 25 4H), 7,04 (m, 1H), 4,91 (c, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,17 (s, 9H); MS (ESI) 570 (MH^+);

4-terc-butyl-N-metil-N-[1-(4-oxo-6-fenil-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 566 (30 MH^+);

- 4-terc-butil-N-metil-N-[1-(4-oxo-6-o-tolil-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 580 (MH⁺);
- 4-terc-butil-N-metil-N-[1-(4-oxo-3,6-di-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 580 (MH⁺);
- 4-terc-butil-N-{1-[6-(2-clorofenil)-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 600 (MH⁺);
- 4-terc-butil-N-{1-[6-(4-clorofenil)-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 600 (MH⁺);
- 4-terc-butil-N-{1-[6-(2-metoxifenil)-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 596 (MH⁺);
- 4-terc-butil-N-{1-[6-(3-metoxifenil)-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 596 (MH⁺);
- 4-terc-butil-N-{1-[6-(4-metoxifenil)-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 596 (MH⁺);
- éster metílico del ácido 3-(2-{1-[(4-terc-butilbencenosulfonil)metilamino]etil}-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)benzoico; MS (ESI) 624 (MH⁺);
- éster metílico del ácido 4-(2-{1-[(4-terc-butilbencenosulfonil)metilamino]etil}-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-benzoico; MS (ESI) 624 (MH⁺);
- ácido 3-(2-{1-[(4-terc-butilbencenosulfonil)metilamino]etil}-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)benzoico; MS (ESI) 610 (MH⁺); y
- 4-terc-butil-N-{1-[6-(4-cianofenil)-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS

(ESI) 591 (MH⁺).

F. Los siguientes tres compuestos se prepararon por una modificación del procedimiento del párrafo D, como se describe en Wolfe *et al.*, *J. Org. Chem.* (2000), Vol. 65, pág. 5 1158-1174.

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-6-pirrolidin-1-il-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,51 (d, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 7,05 (d, 10 1H), 6,93 (d, 1H), 4,92 (c, 1H), 3,35 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,28 (d, 3H), 1,18 (s, 9H); MS (ESI) 559 (MH⁺);

4-terc-butil-N-metil-N-[1-(6-morfolin-4-il-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; MS 15 (ESI) 575 (MH⁺); y

4-terc-butil-N-metil-N-[1-(4-oxo-6-piperidin-1-il-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 573 (MH⁺).

EJEMPLO 10

20 PREPARACIÓN DE 4-TERC-BUTIL-N-{1-[3-(4-HIDROXIFENIL)-4-OXO-3,4-DIHIIDROQUINAZOLIN-2-IL]ETIL}-N-METILBENCENOSULFONAMIDA Y COMPUESTOS RELACIONADOS

A. A una suspensión de la 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N- 25 metilbencenosulfonamida (0,5 g, 1,07 mmol) en agitación en 15 ml de DCM, se añadió tribromuro de boro (5 ml, 5 mmol 1 M en DCM). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min., después de lo cual el análisis de TLC indicó que el material de partida se había consumido completamente. 30 La reacción se interrumpió con 20 ml de salmuera y la mezcla resultante se transfirió a un embudo de decantación. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (2

x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío para producir un residuo bruto que se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 0-75%:Hex),
 5 produciendo el producto deseado en forma de un sólido blanco (0,735 g, 95%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,26 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 5,00 (c, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,17 (s, 9H); MS (ESI) 492 (MH⁺).

10 B. De un modo similar, pero reemplazando la 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida con 4-terc-butil-N-[1-(6-metoxi-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-N-metilbencenosulfonamida, se preparó el siguiente compuesto:

15 4-terc-butil-N-[1-(6-hidroxi-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-N-metilbencenosulfonamida; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,82 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,06 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,94 (c, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,18 (s, 9H);
 20 MS (ESI) 506 (MH⁺).

C. De un modo al descrito anteriormente en el párrafo A, se preparó 4-terc-butil-N-{1-[5-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 508 (MH⁺); a partir de 4-
 25 terc-butil-N-{1-[5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida, que se preparó como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 7.

EJEMPLO 11

PREPARACIÓN DE N-{1-[3-(4-BENCILOXIFENIL)-4-OXO-3,4-DIHI
 DIHIDROQUINAZOLIN-2-IL]ETIL}-4-TERC-BUTIL-N-METILBENCENOSULFONAMIDA Y COMPUESTOS RELACIONADOS

5 A. A una solución de 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida (50 mg, 0,11 mmol) en THF anhidro (2 ml) se añadieron trifenilfosfina (0,115 mg, 0,44 mmol), diisopropil azodicarboxilato (88,9 mg, 0,44 mmol), y alcohol
 10 bencílico (48,5 mg, 0,44 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 0-
 15 50%:Hex) para producir el producto deseado en forma de un sólido blanco (48 mg, 80%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,22 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,42 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,99 (c, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,16 (s, 9H); MS (ESI) 582 (MH⁺).

20 B. De un modo similar, pero remplazando el alcohol bencílico con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-etoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; ¹H
 25 RMN (CDCl₃): δ 8,22 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (dd, 2H), 4,98 (c, 1H), 4,13 (c, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,47 (t, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,16 (s, 9H); MS (ESI) 520 (MH⁺);

4-terc-butil-N-metil-N-(1-{4-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3,4-dihidroquinazolin-2-
 30 il]etil)bencenosulfonamida; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,23 (d, 1H),

7,67 (m, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,30 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,00 (c, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,17 (s, 9H); MS (ESI) 603 (MH⁺);

5 4-terc-butil-N-metil-N-(1-{3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)fenil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}etil)bencenosulfonamida; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,25 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 5,00 (c, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,01 (m, 10 4H) 3,71 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,21 (s, 9H); MS (ESI) 605 (MH⁺);
éster etílico del ácido [4-(2-{1-[(4-terc-butilbencenosulfonil)metilamino]etil}-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)fenoxi]acético; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,22 (d, 1H), 7,65 (t, 15 1H), 7,50 (d, 3H), 7,44 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (s, 2H), 4,94 (c, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,31 (c, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,33 (t, 3H), 1,26 (d, 2H), 1,18 (s, 9H); MS (ESI) 578 (MH⁺);

4-terc-butil-N-(1-{3-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-3,4-
20 dihidroquinazolin-2-il}etil)-N-metilbencenosulfonamida; ¹H
RMN (CDCl₃): δ 8,22 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,33 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,09 (s, 2H), 4,97 (c, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,19 (d, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,17 (s, 9H); MS (ESI) 550 (MH⁺);

25 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-n-butoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-isopropoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 534 (MH⁺); y

30 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-isobutoxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 548 (MH⁺).

C. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, pero reemplazando la 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida con 4-terc-butil-N-[1-(6-hidroxi-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-N-metilbencenosulfonamida, se prepararon los siguientes compuestos:

N-[1-(6-benciloxi-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-4-terc-butil-N-metilbencenosulfonamida; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,67 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (m, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,93 (c, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,18 (s, 9H); MS (ESI) 596 (MH⁺).

D. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo C, pero reemplazando el alcohol bencílico con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

4-terc-butil-N-[1-(6-isobutoxi-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-N-metilbencenosulfonamida; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,54 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,04 (m, 1H), 4,93 (c, 1H), 3,79 (d, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,17 (s, 9H); MS (ESI) 562 (MH⁺);

N-[1-(6-butoxi-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-4-terc-butil-N-metilbencenosulfonamida; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,5 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,94 (c, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,27 (c, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,31 (t, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,19 (s, 9H); MS (ESI) 562 (MH⁺);

éster etílico del ácido (2-{1-[(4-terc-butilbencenosulfonil)metilamino]etil}-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-6-iloxi)acético; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,56 (d,

1H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 4,93 (c, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,28 (d, 1H), 1,18 (s, 9H), 0,98 (t, 3H); MS (ESI) 592 (MH⁺);

5 4-terc-butil-N-[1-(6-etoxi-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 534 (MH⁺); y

4-terc-butil-N-[1-(6-isopropoxi-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-N-metilbencenosulfonamida; MS
10 (ESI) 548 (MH⁺).

E. De un modo similar al descrito en el párrafo A, pero reemplazando el material de partida intermedio, cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo, en una etapa previa, con un material de partida intermedio apropiado, se prepararon los
15 siguientes compuestos:

N-{1-[3-(4-benciloxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 568 (MH⁺);

{1-[3-(4-benciloxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 602 (MH⁺);
20

{1-[3-(4-benciloxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 534 (MH⁺); y

25 N-{1-[3-(4-benciloxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-terc-butil-N-metilbenzamida; MS (ESI) 546 (MH⁺).

EJEMPLO 12

PREPARACIÓN DE 3-(4-BROMOFENIL)-2-(1-METILAMINOETIL)-3H-
30 QUINAZOLIN-4-ONA Y COMPUESTOS RELACIONADOS

A. El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-bromofenil)-2-(1-cloroetil)-3H-quinazolin-4-ona (preparado anteriormente en el Ejemplo 3) y metilamina en condiciones

similares a las descritas en el Ejemplo 5 anterior, MS (ESI) 358 (MH⁺).

B. De un modo similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 7, la 3-(4-bromofenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona se condensó con cloruro de bencilsulfonilo para producir N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 498 (MH⁺).

C. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo B, pero reemplazando el cloruro de bencilsulfonilo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-metoxi-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 528 (MH⁺);

N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 512 (MH⁺);

N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-cloro-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 533 (MH⁺);

N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-terc-butil-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 554 (MH⁺);

N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 540 (MH⁺);

{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 574 (MH⁺);

{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 506 (MH⁺);

N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida; MS (ESI) 566 (MH⁺); y

N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-terc-butyl-N-metilbenzamida; MS (ESI) 518 (MH⁺).

EJEMPLO 13

PREPARACIÓN DE 2-(1-METILAMINOETIL)-3-FENIL-3H-QUINAZOLIN-4-ONA Y COMPUESTOS RELACIONADOS

10 A. De un modo similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3 y el Ejemplo 5, pero reemplazando la p-anisidina con anilina, se preparó el compuesto del título; MS (ESI) 280 (MH⁺).

15 B. De un modo similar al descrito anteriormente, pero reemplazando la p-anisidina con 4-fluoroanilina, se preparó el siguiente compuesto:

3-(4-fluorofenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona; MS (ESI) 298 (MH⁺).

20 C. De un modo similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 7, la 2-(1-metilaminoetil)-3-fenil-3H-quinazolin-4-ona, preparada como se ha descrito anteriormente en el párrafo A, se condensó con cloruro de bencenosulfonilo para producir N-metil-N-[1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 420 (MH⁺).

25 D. De un modo similar al descrito anteriormente, pero reemplazando el cloruro de bencenosulfonilo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

30 4-metoxi-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 450 (MH⁺);

4,N-dimetil-N-[1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 434 (MH⁺);

- 4-cloro-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 454 (MH⁺);
- 4-terc-butil-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 476 (MH⁺);
- 4-isopropil-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; MS (ESI) 462 (MH⁺);
- metil-[1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]amida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 496 (MH⁺);
- 4-terc-butil-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]benzamida; MS (ESI) 440 (MH⁺);
- metil-[1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 428 (MH⁺); y
- N-metil-N-[1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida; MS (ESI) 488 (MH⁺).
- E. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo A, pero reemplazando la p-anisidina con 4-cloroanilina, se preparó el siguiente compuesto:
- 3-(4-clorofenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona; MS (ESI) 314 (MH⁺).
- F. De un modo similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 7, la 3-(4-clorofenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona se condensó con cloruro de o-anisóilo para producir N-{1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-2-metoxi-N-metilbenzamida; MS (ESI) 448 (MH⁺).
- G. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo F, pero reemplazando el cloruro de o-anisóilo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

N-{1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-3-metoxi-N-metilbenzamida; MS (ESI) 448 (MH⁺);

N-{1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-metoxi-N-metilbenzamida; MS (ESI) 448 (MH⁺);

5 {1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 462 (MH⁺);

éster metílico del ácido N-{1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-tereftalámico; MS
10 (ESI) 476 (MH⁺);

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS (ESI) 474 (MH⁺);

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS
15 (ESI) 510 (MH⁺);

N-{1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-metoxi-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 484 (MH⁺); y

20 {1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido nonanoico; MS (ESI) 454 (MH⁺).

H. De un modo similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, el Ejemplo 5 y el Ejemplo 7, pero remplazando la p-anisidina con 4-aminobenzonitrilo, se preparó el siguiente
25 compuesto:

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-cianofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 501 (MH⁺).

I. Se hidrolizó 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-cianofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida, preparada como se ha descrito anteriormente en el párrafo H, con HCl concentrado a reflujo para producir ácido 4-(2-{1-[(4-terc-butil-bencenosulfonil)

30

metilamino]etil}-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzoico; MS (ESI) 520 (MH⁺).

J. De un modo similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3 y el Ejemplo 5, pero reemplazando la p-anisidina con
5 3,5-dimetilanilina, se preparó el siguiente compuesto:

3-(3,5-dimetilfenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona; MS (ESI) 308 (MH⁺).

K. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo J, pero reemplazando el cloruro de 4-terc-
10 butilbencenosulfonilo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

4-terc-butyl-N-{1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS (ESI) 468 (MH⁺);

15 {1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 456 (MH⁺);

20 4-terc-butyl-N-{1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 504 (MH⁺);

N-{1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 490 (MH⁺);

25 {1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 524 (MH⁺);

N-{1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 462 (MH⁺);

30 N-{1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-metoxi-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 478 (MH⁺);

N-{1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 448 (MH⁺);

4-cloro-N-{1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 482 (MH⁺); y

5 N-{1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida; MS (ESI) 516 (MH⁺).

L. De un modo similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3 y el Ejemplo 5, pero reemplazando la p-anisidina con 4-dimetilaminoanilina, se preparó el siguiente compuesto:

10 3-(4-dimetilamino-fenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona; MS (ESI) 323 (MH⁺).

M. De un modo similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 7, se condensó la 3-(4-dimetilamino-fenil)-2-(1-metilaminoetil)-3H-quinazolin-4-ona, preparada anteriormente en el párrafo L, con cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo para producir 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-dimetilamino-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 519 (MH⁺).

N. De un modo similar al descrito anteriormente en el párrafo M, pero reemplazando el cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo con el material de partida apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

25 N-{1-[3-(4-dimetilamino-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 505 (MH⁺);

{1-[3-(4-dimetilamino-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI) 539 (MH⁺);

30 {1-[3-(4-dimetilamino-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido venzo [1,3]dioxol-5-carboxílico; MS (ESI) 471 (MH⁺); y

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-dimetilamino-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; MS (ESI) 483

(MH⁺).

EJEMPLO 14

PREPARACIÓN DE 4-TERC-BUTIL-N-[3-(2,4-DIMETILFENIL)-4-OXO-
3,4-DIHIIDROQUINAZOLIN-2-ILMETIL]-N-METILBENCENOSULFONAMIDA Y
5 COMPUESTOS RELACIONADOS

De un modo similar al descrito anteriormente en el
Ejemplo 3 y el Ejemplo 5, pero con los materiales de partida
apropiados, se preparó el siguiente compuesto:

3-(2,4-dimetilfenil)-2-metilamino-metil-3H-quinazolin-4-
10 ona; MS (ESI) 294 (MH⁺).

B. De un modo similar al descrito anteriormente en el
Ejemplo 7, se condensó 3-(2,4-dimetilfenil)-2-metilamino-
metil-3H-quinazolin-4-ona con cloruro de 4-terc-
butilbencenosulfonilo para producir el compuesto del título,
15 MS (ESI) 490 (MH⁺).

C. De un modo similar al descrito anteriormente, pero
reemplazando el cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo con el
material de partida apropiado, se prepararon los siguientes
compuestos:

20 [3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
ilmetil]metilamida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
MS (ESI) 442 (MH⁺);

4-terc-butil-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilbenzamida; MS (ESI) 454
25 (MH⁺);

N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
ilmetil]-4-metoxi-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 464
(MH⁺);

4-cloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
30 dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilbencenosulfonamida; MS
(ESI) 468 (MH⁺);

[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
ilmetil]metilamida del ácido octano-1-sulfónico; MS (ESI) 470

- (MH⁺);
 [3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]metilamida del ácido quinolina-8-sulfónico; MS (ESI) 485 (MH⁺);
- 5 [3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]metilamida del ácido naftaleno-1-sulfónico; MS (ESI) 484 (MH⁺);
- [3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]metilamida del ácido 2-naftalen-1-il-etanosulfónico;
 10 MS (ESI) 512 (MH⁺);
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-2,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 448 (MH⁺);
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-3,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 448 (MH⁺);
- 15 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-4,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 448 (MH⁺);
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metil-C-fenil-metanosulfonamida; MS (ESI) 448 (MH⁺);
- 20 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metil-3-trifluorometilbencenosulfonamida; MS (ESI) 502 (MH⁺);
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metil-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida; MS
 25 (ESI) 518 (MH⁺);
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-2,5,N-trimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 462 (MH⁺);
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-3,4-dimetoxi-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 494
 30 (MH⁺);
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-2,4,6,N-tetrametilbencenosulfonamida; MS (ESI) 476

- (MH⁺);
 [3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]metilamida del ácido 2-fenil-etenosulfónico; MS (ESI) 460 (MH⁺);
- 5 [3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]metilamida del ácido 2,2,5,6,8-pentametil-croman-7-sulfónico; MS (ESI) 560 (MH⁺);
 [3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]metilamida del ácido tiofeno-2-sulfónico; MS (ESI) 10 440 (MH⁺);
 C-(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-il)-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilmetanosulfonamida; MS (ESI) 508 (MH⁺);
 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-3,4-difluoro-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 15 470 (MH⁺);
 3-cloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-2,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 482 (MH⁺);
- 20 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-5-fluoro-2,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 466 (MH⁺);
 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida; MS (ESI) 25 502 (MH⁺);
 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-3-fluoro-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 452 (MH⁺);
 2,4,6-tricloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilbencenosulfonamida; MS 30 (ESI) 536 (MH⁺);
 3-cloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-4-fluoro-N-

- metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 486 (MH⁺);
 2-cloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
 dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilbencenosulfonamida; MS
 (ESI) 468 (MH⁺);
- 5 5-cloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
 dihidroquinazolin-2-ilmetil]-2-metoxi-N-
 metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 498 (MH⁺);
 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
 ilmetil]-2,5-dimetoxi-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 494
 10 (MH⁺);
 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
 ilmetil]-2,3,4-trifluoro-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI)
 488 (MH⁺);
 3-cloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
 15 dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilbencenosulfonamida; MS
 (ESI) 468 (MH⁺);
 [3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
 ilmetil]metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico; MS (ESI)
 510 (MH⁺);
- 20 4-ciano-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
 dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilbencenosulfonamida; MS
 (ESI) 459 (MH⁺);
 4-butil-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
 dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilbencenosulfonamida; MS
 25 (ESI) 490 (MH⁺);
 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
 ilmetil]-4-(1,1-dimetil-propil)-N-metilbencenosulfonamida; MS
 (ESI) 504 (MH⁺);
 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
 30 ilmetil]-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 476
 (MH⁺);
 4-butoxi-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
 dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilbencenosulfonamida; MS

- (ESI) 506 (MH⁺);
 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-3-metoxi-N-metilbencenosulfonamida; MS (ESI) 464 (MH⁺);
- 5 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-2-metoxi-4,N-dimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 478 (MH⁺);
- 4-cloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-2,5,N-
- 10 trimetilbencenosulfonamida; MS (ESI) 496 (MH⁺);
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilmetanosulfonamida; MS (ESI) 372 (MH⁺);
- [3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]metilamida del ácido butano-1-sulfónico; MS (ESI) 414
- 15 (MH⁺);
- [3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]metilamida del ácido 3-cloropropano-1-sulfónico; MS (ESI) 434 (MH⁺);
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metil-3,5-bis-trifluorometilbencenosulfonamida; MS
- 20 (ESI) 570 (MH⁺); y
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metil-4-nitrobencenosulfonamida; MS (ESI) 479 (MH⁺).

25 EJEMPLO 15

ENSAYO DE TRANSFERENCIA DE ENERGÍA POR RESONANCIA DE FLUORESCENCIA RESUELTA EN EL TIEMPO (TR-FRET)

El ensayo FRET se realizó incubando GST-FXR-LBD 8 nM (que comprende glutatión-S-transferasa fusionada en fase con el LBD de FXR (aminoácidos 244-471 de FXR humano), anticuerpo anti-GST marcado con europio 8 nM (Wallac/PE Life Sciences n° cat. AD0064), péptido biotina-SRC-1 16 nM [5'-biotina-CPSSHSSLTERHKILHRLQLQEGSPS-CONH₂], APC-SA 20 nM

30

[estreptavidina conjugada con alofococianina] (Wallac/PE Life Sciences, n° car. AD0059A) en tampón de ensayo FRET (KH₂PO₄/K₂HPO₄ 20 mM (pH 7,3), NaCl 150 mM, CHAPS 2 mM, EDTA 2 mM, DTT 1 mM) en presencia del compuesto o compuestos de
5 ensayo durante 2-4 horas a temperatura ambiente. Los datos se recogieron usando un LJL Analyst con lecturas a 615 nm y 665 nm después de un retardo de 65 µs y una longitud de onda de excitación de 330 nm.

EJEMPLO 16

10 ENSAYO DE CO-TRANSFECCIÓN DE FXR

El protocolo básico de co-transfección para medir la actividad FXR es el siguiente. Se siembran células renales de mono verde africano CV-1 24 horas antes de la transfección para conseguir una confluencia de aproximadamente el 70-80
15 por ciento. Las células se transfectan con CMX-hFXR, CMX-RXR α , informador Luc12 (ECREx7-Tk-Luciferasa), y un vector de expresión de CMX- β -Galactosidasa (véase el documento WO 00/76523). El reactivo de transfección usado es DOTAP (Boehringer Mannheim). Las células se incuban con la mezcla
20 DOTAP/ADN durante 5 horas, después de lo cual se recogen las células y se siembran en placas de 96 pocillos o 384 pocillos que contienen la concentración apropiada de compuesto de ensayo. El ensayo se deja continuar durante 18-20 horas adicionales, después de lo cual se lisan las células, con
25 tampón de lisis (triton X 100 al 1%, glicerol al 10%, ditiotreititol 5 mM, EGTA 1 mM, tricina 25 mM, pH 7,8) y se mide la actividad luciferasa en presencia de tampón de ensayo de luciferasa (ATP 0,73 mM, tricina 22,3 mM, EGTA 0,11 mM, luciferina 0,55 mM, coenzima A 0,15 mM, HEPES 0,5 mM, sulfato
30 de magnesio 10 mM) en un lector de placa luminométrica convencional (PE Biosystems, NorthStar Reader).

EJEMPLO 17

ESTUDIOS IN VIVO

Para evaluar la regulación directa de genes diana clave por los compuestos de la invención, se administró a animales una única dosis oral del compuesto de ensayo y se recogieron los tejidos a las seis o quince horas después de la dosis. Se dosificó a ratones C57BL/6 macho (n=8) por sonda oral vehículo o compuesto. A las seis y quince horas después de la dosis, se extrae sangre de los animales mediante el seno retro-orbital para la recogida de plasma. Después se sacrifica a los animales y se recogen los tejidos, tales como el hígado y la mucosa intestinal y se congelan rápidamente para su análisis adicional. Se analiza el plasma para los parámetros lipídicos, tales como los niveles de colesterol total, de colesterol HDL y de triglicéridos. Se extrae el ARN de los tejidos congelados y puede analizarse por PCR cuantitativa a tiempo real para la regulación de los genes diana clave. Para identificar la especificidad de la regulación de genes diana por FXR, pueden usarse ratones knockout (FXR^{-/-}) y controles de tipo silvestre C57BL/6 en este mismo protocolo.

Para comparar los efectos de los compuestos sobre los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos, se dosifica a los animales el compuesto durante una semana y se controlan los niveles plasmáticos de lípidos durante todo el estudio. Se dosifica a ratones C57BL/6 macho (n=8) diariamente por sonda oral vehículo o compuesto. Las muestras plasmáticas se toman en el día -1 (para clasificar a los animales), en el día 1, 3, y 7. Las muestras se recogen tres horas después de la dosis diaria. En el día 7 del estudio, después de la recogida del plasma, se sacrifica a los animales y se recogen los tejidos, tales como el hígado y la mucosa intestinal y se congelan rápidamente para su análisis

adicional. Se analiza el plasma para los parámetros lipídicos, tales como los niveles de colesterol total, de colesterol HDL y de triglicéridos. Se extrae el ARN de los tejidos congelados y puede analizarse por PCR cuantitativa a tiempo real para la regulación de los genes diana clave. Para 5 identificar la especificidad de la regulación de genes diana por FXR, pueden usarse ratones FXR knockout y controles de tipo silvestre C57BL/6 en este mismo protocolo.

La evaluación de los compuestos para inhibir la 10 absorción del colesterol se hace mediante la medición de colesterol marcado en las heces. Se dosifica diariamente a ratones A129 macho (n=7) por sonda oral vehículo o compuesto durante 7 días. En el día 7 del estudio, se administra a los animales [¹⁴C]-colesterol y [³H]-sitostanol por sonda oral. 15 Los animales se alojan individualmente en rejillas de alambre durante las siguientes 24 horas para recoger las heces. Después se secan las heces y se muelen hasta un polvo fino. El colesterol y el sitostanol marcados se extraen de las heces y se recuentan las proporciones de los dos en un 20 contador de centelleo líquido para evaluar la cantidad de colesterol absorbido por el animal individual.

RESULTADOS DE LOS EJEMPLOS 15 Y 16

Tanto el ensayo de co-transfección de FXR/ECREx7 como el ensayo TR-FRET pueden usarse para establecer los valores de 25 EC₅₀/IC₅₀ para la potencia y el porcentaje de actividad o de inhibición. La eficacia define la actividad de un compuesto con relación a un control alto (ácido quenodesoxicólico, CDCA) o un control bajo (DMSO/vehículo). Las curvas de respuesta a dosis se generan a partir de una curva de 8 30 puntos con concentraciones que difieren en unidades ¹/₂ LOG. Cada punto representa el promedio de datos de 4 pocillos de una placa de 384 pocillos. La curva para los datos se genera usando la siguiente ecuación:

$$Y = \text{Inferior} + (\text{superior} - \text{inferior}) / (1 + 10^{((\log \text{EC}_{50} - X) * \text{pendiente})})$$

El $\text{EC}_{50}/\text{IC}_{50}$, por lo tanto, se define como la concentración a la que un agonista o antagonista provoca una
 5 respuesta que está en el centro entre los valores superior (máximo) e inferior (inicial). Los valores de $\text{EC}_{50}/\text{IC}_{50}$ representados son los promedios de al menos 3 experimentos independientes. La determinación de la eficacia relativa o el % de control para un agonista es por comparación con la
 10 respuesta máxima conseguida por ácido quenodesoxicólico que se mide individualmente en cada experimento de respuesta a dosis.

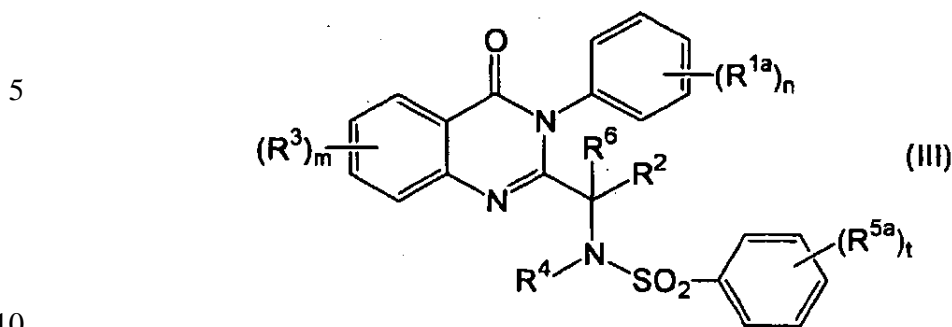
Para el ensayo de antagonista, se añade CDCA a cada pocillo de una placa de 384 pocillos para provocar una
 15 respuesta. El % de inhibición para cada antagonista es, por lo tanto, una medida de la inhibición de la actividad de CDCA. En este ejemplo, una inhibición del 100% indicaría que la actividad de CDCA se ha reducido a los niveles basales, definida como la actividad del ensayo en presencia de DMSO
 20 solamente.

La mayoría de los compuestos descritos en este documento y ensayados mostraron actividad en al menos uno de los ensayos anteriores (EC_{50} o IC_{50} menor de 10 μM). La mayoría mostró actividad por debajo de 1 μM . Por ejemplo, 4-terc-
 25 butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-6-tiofen-2-il]-3,4-dihidroquinazolin-2-il}etil}-N-metilbencenosulfonamida

(Ejemplo 9) muestra una EC_{50} de aproximadamente 600 nM y un % de eficacia de aproximadamente el 110% en el ensayo de co-transfección; y 4-terc-butyl-N-{1-[6-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3, 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-
5 metilbencenosulfonamida (Ejemplo 7) muestra una EC_{50} de aproximadamente 300 nM y un % de eficacia de aproximadamente el 190% en el ensayo de co-transfección.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal del mismo de fórmula (III):



en la que:

n es un número entero de 0 a 5;

m es un número entero de 0 a 4;

15 t es un número entero de 0 a 5;

cada R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, aralcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalcoxi, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalcoxi, y arilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halo, ciano, carboxi, ciano, y alcoxycarbonilo);

20

25 R² es hidrógeno o alquilo;

cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halo, hidroxilo, aralcoxi, alcoxycarbonilalcoxi, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, halo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano), heteroarilo y heterociclilo;

30

R^4 es hidrógeno o alquilo;

cada R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, halo, alquilcarbonilo, haloalcoxi, arilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, nitro,

5 o dos grupos R^{5a} adyacentes forman un arilo, heterociclilo o heteroarilo; y

R^6 es hidrógeno o alquilo.

2. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 1, en el que m es 0 ó 1, n es 1 y cada R^{1a} es alcoxi.

10 3. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 2 seleccionado entre el grupo compuesto por los siguientes:

N-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-4-metilbencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-

15 dihidroquinazolin-2-ilmetil]bencenosulfonamida;

4-metoxi-N-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]bencenosulfonamida;

4-cloro-N-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]bencenosulfonamida;

20 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida;

25 ácido 4-({1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-metil-sulfamoil)-benzoico;

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

4-isopropil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

30 {1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;

N-{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-

- 2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida;
- 4-metoxi-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,
5 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 2,4,6-tricloro-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 10 4-isopropil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- {1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
- N-{1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-
15 2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida;
- 4-metoxi-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 20 2,4,6-tricloro-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-isopropil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,
25 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- {1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
- N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-
2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida;
- 30 4-metoxi-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

- 2,4,6-tricloro-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 N-{1-[7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida;
 5 {1-[7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
 N-{1-[7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-metoxi-N-metilbencenosulfonamida;
 N-{1-[7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 10 N-{1-[7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 15 N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida;
 {1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
 N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-metoxi-N-metilbencenosulfonamida;
 20 N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida;
 25 2,4,6-tricloro-N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 4-isopropil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 30 {1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
 N-{1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-

- 2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida;
- 4-metoxi-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,
5 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 2,4,6-tricloro-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-{1-[8-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 10 4-isopropil-N-{1-[8-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- {1-[8-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
- 4-terc-butil-N-{1-[5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,
15 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-isopropil-N-{1-[5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- {1-[5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
- 20 4-terc-butil-N-{1-[6-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-isopropil-N-{1-[6-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- {1-[6-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
25 il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
- 4-terc-butil-N-{1-[3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-isopropil-N-{1-[3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-
dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 30 {1-[3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
- 4-terc-butil-N-{1-[3-(2-metoxifenil)-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

- 4-isopropil-N-{1-[3-(2-metoxifenil)-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
{1-[3-(2-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
- 5 4-terc-butil-N-{1-[8-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
N-{1-[8-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-
2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida;
{1-[8-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
10 il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
- 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-etoxifenil)-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
4-terc-butil-N-{1-[3-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 15 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-isobutoxifenil)-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
4-terc-butil-N-{1-[3-(4-n-butoxifenil)-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
4-metoxi-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-
20 2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
4-metoxi-N-{1-[3-(4-cianofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-
2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; y
4-terc-butil-N-{1-[7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,
4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida.
- 25 4. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 1, en
el que m es 0 ó 1, n es 1, 2 ó 3 y cada R^{1a} se selecciona
entre alquilo.
5. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 4
seleccionado entre el grupo compuesto por los siguientes:
- 30 {1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
il]etil}metilamida del ácido quinolina-8-sulfónico;
{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
il]etil}metilamida del ácido naftaleno-1-sulfónico;

- {1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido naftaleno-2-sulfónico,
 {1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido 2-naftalen-1-il-etanosulfónico;
- 5 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-2,N-dimetilbencenosulfonamida;
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-3,N-dimetilbencenosulfonamida;
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida;
- 10 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-C-fenil-metanosulfonamida;
 4-acetil-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 15 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida;
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-2,5,N-trimetilbencenosulfonamida;
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-3,4-dimetoxi-N-metilbencenosulfonamida;
- 20 N-[4-({1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil }-metil-sulfamoil)-fenil]-acetamida;
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-2,4,6,N-tetrametilbencenosulfonamida;
- 25 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-3,4-difluoro-N-metilbencenosulfonamida;
 3-cloro-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-2,N-dimetilbencenosulfonamida;
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-5-fluoro-2,N-dimetilbencenosulfonamida;
- 30 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-3-fluoro-N-metilbencenosulfonamida;
 2,4,6-tricloro-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,

- 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 3-cloro-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
 dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-fluoro-N-
 metilbencenosulfonamida;
- 5 2-cloro-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
 dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 5-cloro-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
 dihidroquinazolin-2-il]etil}-2-metoxi-N-
 metilbencenosulfonamida;
- 10 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
 il]etil}-2,5-dimetoxi-N-metilbencenosulfonamida;
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
 il]etil}-2,3,4-trifluoro-N-metilbencenosulfonamida;
 3-cloro-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,
 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 15 4-ciano-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,
 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 4-butil-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,
 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 20 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
 il]etil}-4-(1,1-dimetil-propil)-N-metilbencenosulfonamida;
 4-butoxi-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,
 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
 25 il]etil}-2-metoxi-4,N-dimetilbencenosulfonamida;
 4-cloro-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,
 4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-2,5,
 N-trimetilbencenosulfonamida;
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
 30 il]etil}-N-metil-metanosulfonamida;
 {1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
 il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-

- il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida;
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-4-metilbencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
- 5 dihidroquinazolin-2-ilmetil]bencenosulfonamida;
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
- N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-metoxi-N-metilbencenosulfonamida;
- 10 4-terc-butil-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilbencenosulfonamida;
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-4-metoxi-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-
- 15 2-ilmetil]-N-metilbencenosulfonamida;
- [3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]metilamida del ácido quinolina-8-sulfónico;
- [3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]metilamida del ácido naftaleno-1-sulfónico;
- 20 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-2,N-dimetilbencenosulfonamida;
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-3,N-dimetilbencenosulfonamida;
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
- 25 ilmetil]-4,N-dimetilbencenosulfonamida;
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metil-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida;
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-2,5,N-trimetilbencenosulfonamida;
- 30 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-3,4-dimetoxi-N-metilbencenosulfonamida;
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-2,4,6,N-tetrametilbencenosulfonamida;

- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-3,4-difluoro-N-metilbencenosulfonamida;
 3-cloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-2,N-dimetilbencenosulfonamida;
- 5 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-5-fluoro-2,N-dimetilbencenosulfonamida;
 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-3-fluoro-N-metilbencenosulfonamida;
 2,4,6-tricloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-
- 10 dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilbencenosulfonamida;
 3-cloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-4-fluoro-N-metilbencenosulfonamida;
 2-cloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilbencenosulfonamida;
- 15 5-cloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-2-metoxi-N-metilbencenosulfonamida;
 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-2,5-dimetoxi-N-metilbencenosulfonamida;
 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
- 20 ilmetil]-2,3,4-trifluoro-N-metilbencenosulfonamida;
 3-cloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilbencenosulfonamida;
 [3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
- 25 4-ciano-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilbencenosulfonamida;
 4-butil-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilbencenosulfonamida;
 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
- 30 ilmetil]-4-(1,1-dimetil-propil)-N-metilbencenosulfonamida;
 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida;
 4-butoxi-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-

- 2-ilmetil]-N-metilbencenosulfonamida;
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-3-metoxi-N-metilbencenosulfonamida;
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-2-metoxi-4,N-dimetilbencenosulfonamida;
- 5 4-cloro-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-2,5,N-trimetilbencenosulfonamida;
- N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida;
- 10 4-terc-butil-N-{1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- N-{1-3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida;
- (1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil)metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
- 15 N-{1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida;
- N-{1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-metoxi-N-metilbencenosulfonamida;
- 20 N-{1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-{1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-terc-butil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 25 N-{1-[3-(4-terc-butil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida;
- {1-[3-(4-terc-butil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
- 30 4-terc-butil-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida;
- 4-isopropil-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida;

- metil-[1-(4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]amida del ácido bifenil-4-sulfónico;
 4-terc-butil-N-[1-(6-metoxi-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-N-metilbencenosulfonamida;
 5 4-terc-butil-N-[1-(6-hidroxi-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-N-metilbencenosulfonamida;
 N-[1-(6-bromo-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-4-terc-butil-N-metilbencenosulfonamida;
 [1-(6-bromo-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
 10 N-[1-(6-bromo-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida;
 N-[1-(6-benciloxi-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-4-terc-butil-N-metilbencenosulfonamida;
 15 4-terc-butil-N-[1-(6-isobutoxi-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-N-metilbencenosulfonamida;
 N-[1-(6-butoxi-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-4-terc-butil-N-metilbencenosulfonamida;
 éster etílico del ácido (2-{1-[(4-terc-butilbencenosulfonil)metilamino]etil}-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-6-iloxi)acético;
 20 4-terc-butil-N-[1-(6-etoxi-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-N-metilbencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-6-tiofen-3-il-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 25 4-terc-butil-N-metil-N-[1-(4-oxo-6-fenil-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-6-tiofen-2-il-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 30 4-terc-butil-N-metil-N-{1-[3-(2'-metil-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-metil-N-{1-[3-(3'-metil-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-bencenosulfonamida;

- 4-terc-butil-N-metil-N-{1-(4-oxo-6-o-tolil-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-metil-N-[1-(4-oxo-3,6-di-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida;
- 5 4-terc-butil-N-{1-[6-(2-clorofenil)-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-{1-[6-(4-clorofenil)-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-{1-[6-(2-metoxifenil)-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 10 4-terc-butil-N-{1-[6-(3-metoxifenil)-4-oxo-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-{1-[6-(4-metoxifenil)-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 15 éster metílico del ácido 3-(2-{1-[(4-terc-butil-bencenosulfonil)metilamino]etil}-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)benzoico;
- éster metílico del ácido 4-(2-{1-[(4-terc-butil-bencenosulfonil)metilamino]etil}-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-benzoico;
- 20 ácido 3-(2-{1-[(4-terc-butilbencenosulfonil)metilamino]etil}-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)benzoico;
- 4-terc-butil-N-{1-[6-(4-cianofenil)-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 25 4-terc-butil-N-metil-N-[1-(6-morfolin-4-il-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida; y
- 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-6-m-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-6-pirrolidin-1-il-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
- 30 ácido 4-[2-{1-[(4-terc-butil-bencenosulfonil)metilamino]etil}-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]benzoico;

4-terc-butil-N-metil-N-[1-(4-oxo-6-piperidin-1-il-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida; y

5 N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]bencenosulfonamida.

6. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 1, en el que m es 0 ó 1, n es 1 y cada R^{1a} se selecciona independientemente entre halo, haloalcoxi, y ciano.

10 7. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 6 seleccionado entre el grupo compuesto por los siguientes:

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

15 N-{1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-metoxi-N-metilbencenosulfonamida;

N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-terc-butil-N-metilbencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-cianofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

20 N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida;

{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;

25 N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida;

N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-cloro-N-metilbencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-trifluorometoxifenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-bencenosulfonamida;

30 4-isopropil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-trifluorometoxifenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-bencenosulfonamida;

metil-(1-[4-oxo-3-(4-trifluorometoxifenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil)-amida del ácido bifenil-4-

sulfónico;

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

N-{1-[3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-

5 il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida;

{1-[3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;

4-terc-butil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-bencenosulfonamida;

10 4-isopropil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-bencenosulfonamida;

metil-{1-[4-oxo-3-(4-trifluorometilfenil)-3,4-

dihidroquinazolin-2-il]etil}-amida del ácido bifenil-4-sulfónico;

15 N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-metoxi-N-metilbencenosulfonamida.

8. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 1, en
20 el que m es 0 ó 1, n es 0 ó 1 y cada R^{1a} se selecciona entre carboxi, dialquilamino, hidroxil, alcoxilalcoxi, alcoxycarbonilalcoxi, aralcoxi, y heterociclilalcoxi.

9. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 8 seleccionado entre el grupo compuesto por los siguientes:

25 ácido 4-(2-{1-[(4-terc-butil-bencenosulfonil) metilamino]etil}-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzoico;

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-dimetilamino-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

N-{1-[3-(4-dimetilamino-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-

30 il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida;

{1-[3-(4-dimetilamino-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;

4-terc-butil-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-fenil-3,

- 4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida;
 4-isopropil-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-fenil-3,4-
 dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida;
 metil-[1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]amida
 5 del ácido bifenil-4-sulfónico;
 N-metil-N-[1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-
 il)etil]bencenosulfonamida;
 4-metoxi-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-
 il)etil]bencenosulfonamida;
 10 4,N-dimetil-N-[1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-
 il)etil]bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-
 il)etil]bencenosulfonamida;
 N-{1-[3-(4-benciloxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
 15 il]etil}-4-terc-butil-N-metilbencenosulfonamida;
 N-{1-[3-(4-benciloxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
 il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida;
 {1-[3-(4-benciloxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
 il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico;
 20 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-
 dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-{1-[5-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-
 dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-metil-N-(1-{4-oxo-3-[4-(2-piperidin-1-il-
 25 etoxi)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-2-
 il}etil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-metil-N-(1-{3-[4-(2-morfolin-4-il-
 etoxi)fenil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-
 il}etil)bencenosulfonamida;
 30 éster etílico del ácido [4-(2-{1-[(4-terc-
 butilbencenosulfonil)metilamino]
 etil}-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)fenoxi]acético; y
 4-terc-butil-N-(1-{3-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-3,4-

dihidroquinazolin-2-il}etil)-N-metilbencenosulfonamida.

10. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 1, en el que m es 0 ó 1, n es 1 y R^{1a} se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo y heteroarilo.

5 11. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 10 seleccionado entre el grupo compuesto por los siguientes:

N-[1-(3-bifenil-4-il-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-4-terc-butil-N-metilbencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-{1-[3-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

10 4-terc-butil-N-{1-[3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-metil-N-{1-[3-(4'-metil-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-bencenosulfonamida;

15 4-terc-butil-N-{1-[3-(2'-cloro-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-{1-[3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

20 4-terc-butil-N-{1-[3-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-{1-[3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

ácido 4'-(2-{1-[(4-terc-butilbencenosulfonil)metilamino]etil}-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-bifenil-4-carboxílico;

25 4-terc-butil-N-{1-[3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-tiofen-3-ilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}bencenosulfonamida;

30 éster metílico del ácido 4'-(2-{1-[(4-terc-butilbencenosulfonil) metilamino]etil}-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-bifenil-3-carboxílico;

éster metílico del ácido 4'-(2-{1-[(4-terc-butilbencenosulfonil) metilamino]etil}-4-oxo-4H-quinazolin-3-

il)-bifenil-4-carboxílico;

ácido 4'-(2-{1-[(4-terc-butilbencenosulfonil)-metilamino]etil}-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-bifenil-3-carboxílico;

4-terc-butil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}bencenosulfonamida;

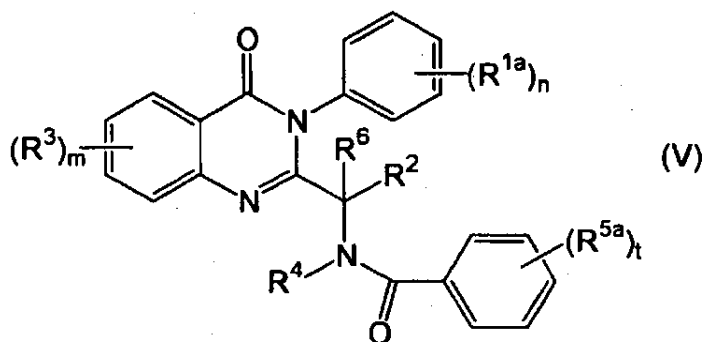
4-terc-butil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-piperidin-1-ilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}bencenosulfonamida; y

4-terc-butil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-tiofen-2-ilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}bencenosulfonamida.

10

12. Un compuesto o sal del mismo de fórmula (V):

15



20

en la que:

n es un número entero de 1 a 5;

m es un número entero de 0 a 4;

t es un número entero de 0 a 5;

25

cada R^{1a} se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, aralcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, y dialquilamino;

R^2 , y R^6 cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo;

30

cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, y halo; y

R^4 es metilo;

cada R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, y arilo.

13. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 12, en el que m es 0 ó 1, n es 1 y cada R^{1a} es alcoxi.

- 5 14. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 12 seleccionado entre el grupo compuesto por los siguientes:
- éster metílico del ácido N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-tereftalámico;
- 2-metoxi-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-10 2-il]etil}-N-metilbenzamida;
- 3-metoxi-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;
- 4-metoxi-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;
- 15 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;
- 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;
- 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,4-20 dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;
- 4-terc-butil-N-{1-[7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;
- 4-terc-butil-N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;
- 25 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;
- 4-terc-butil-N-{1-[8-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;
- 4-terc-butil-N-{1-[5-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-30 dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;
- 4-terc-butil-N-{1-[6-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;

4-terc-butil-N-{1-[3-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;

4-terc-butil-N-{1-[3-(2-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;

5 4-terc-butil-N-{1-[8-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; y

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida.

15. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 12, en el que m es 0 ó 1, n es 1, 2 ó 3 y cada R^{1a} se selecciona entre alquilo.

16. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 15 seleccionado entre el grupo compuesto por los siguientes:

éster metílico del ácido N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-tereftalámico;

4-terc-butil-N-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-ilmetil]-N-metilbenzamida;

4-terc-butil-N-{1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;

20 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-terc-butil-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;

4-terc-butil-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-benzamida; y

25 N-[1-(6-bromo-4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]-4-terc-butil-N-metilbenzamida.

17. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 12, en el que m es 0 ó 1, n es 1 y cada R^{1a} se selecciona independientemente entre dialquilamino, aralcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi.

30 18. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 17 seleccionado entre el grupo compuesto por los siguientes:

4-terc-butil-N-{1-[3-(4-dimetilamino-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;

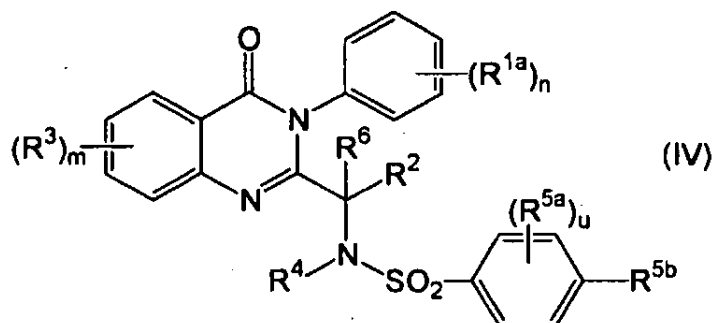
- N-{1-[3-(4-benciloxi-fenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-terc-butil-N-metilbenzamida;
- N-{1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-2-metoxi-N-metilbenzamida;
- 5 N-{1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-3-metoxi-N-metilbenzamida;
- N-{1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-metoxi-N-metilbenzamida;
- éster metílico del ácido N-{1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metil-tereftalámico;
- 10 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida;
- N-{1-[3-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-terc-butil-N-metilbenzamida;
- 15 4-terc-butil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-trifluorometoxifenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}benzamida; y
- 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbenzamida; y
- 4-terc-butil-N-metil-N-{1-[4-oxo-3-(4-trifluorometilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-benzamida.
- 20
19. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido.
- 25
20. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 1, en el que dos grupos R^{1a} o R³ cualesquiera, que sustituyen carbonos adyacentes en el anillo, forman juntos alquileno, alquenileno, alquilenodioxo, tioalquilenoxo, o alquilenoditioxi.
- 30
21. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 1, en el que cada R^{1a} es independientemente halo, pseudohalo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, dialquilamino

opcionalmente sustituido, aralcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido.

5 22. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 1, en el que R^2 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R^6 es hidrógeno.

23. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 1, en el que cada R^3 es independientemente alquilo opcionalmente
10 sustituido, halo, pseudohalo, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, aralcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo opcionalmente sustituido.

15 24. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (IV):



en la que:

u es un número entero de 0 a 4; y

R^{5b} es terc-butilo o isopropilo.

25. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 12, en
30 el que cada R^{1a} es independientemente halo, alquilo, o alcoxi.

26. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 12, en el que cada R^3 es alcoxi.

27. El compuesto o sal del mismo de la reivindicación 12, en el que cada R^{5a} es independientemente alquilo sustituido.
28. Uso del compuesto o sal del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 para obtener una medicina pretendida para tratar, prevenir, o mejorar los síntomas de una enfermedad o trastorno que está modulado o afectado de otro modo por la actividad de los receptores nucleares o en el que está implicada la actividad de los receptores nucleares.
29. Uso del compuesto o sal del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 para obtener una medicina pretendida para un uso terapéutico seleccionado entre hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, lipodistrofia, hiperglucemia, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad de cálculos biliares, acné vulgar, afecciones cutáneas acneiformes, diabetes, enfermedad de Parkinson, cáncer, enfermedad de Alzheimer, inflamación, trastornos inmunológicos, trastornos de los lípidos, obesidad, afecciones caracterizadas por una función alterada de la barrera epidérmica, hiperlipidemia, colestasis, enfermedad oclusiva periférica, apoplejía isquémica, afecciones de diferenciación alterada o proliferación en exceso de la epidermis o las membranas mucosas, y trastornos cardiovasculares.
30. Uso del compuesto o sal del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 para obtener una medicina pretendida para reducir los niveles de colesterol en un sujeto que lo necesite.
31. Uso del compuesto o sal del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 para obtener una medicina pretendida para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno que está afectado por los niveles de colesterol, triglicéridos, o ácidos biliares.

32. Un método *in vitro* para alterar la actividad de los receptores nucleares, que comprende poner en contacto el receptor nuclear con un compuesto de las reivindicaciones 1-5 27.
33. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27.
34. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo compuesto por los siguientes:
- 10 4-terc-butil-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-{1-[6-metoxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 15 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 20 4-terc-butil-N-metil-N-[1-(4-oxo-3-p-tolil-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etil]bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-{1-[3-(4-metoxifenil)-6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 25 4-terc-butil-N-{1-[6-cloro-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-N-metilbencenosulfonamida;
 N-{1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}-4-isopropil-N-metilbencenosulfonamida; y
 {1-[3-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]etil}metilamida del ácido bifenil-4-sulfónico.
- 30