



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 271 317**

51 Int. Cl.:
C07D 471/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02760296 .0**

86 Fecha de presentación : **31.07.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1414821**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2004**

54 Título: **Epóxidos tricíclicos.**

30 Prioridad: **02.08.2001 EP 01118592**
15.02.2002 DE 102 06 625

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

73 Titular/es: **ALTANA Pharma AG.**
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es: **Senn-Bilfinger, Jörg;**
Zimmermann, Peter, Jan;
Buhr, Wilm y
Zimmermann, Peter

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 271 317 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

Epóxidos tricíclicos.

5 **Campo técnico**

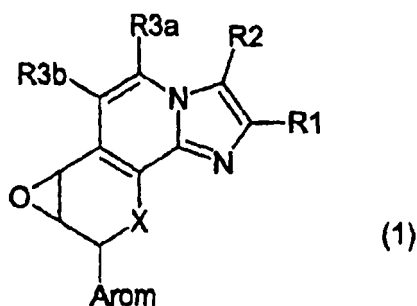
La invención se refiere a nuevos compuestos que se utilizan en la industria farmacéutica como escalones intermedios valiosos para la preparación de compuestos activos.

10 **Técnica anterior**

Las solicitudes de Patente Internacional WO 98/42707, WO 98/54188, WO 00/17200, WO 00/26217 y WO 00/63211 dan a conocer derivados tricíclicos de imidazopiridina que tienen un patrón de sustitución muy específico, que serían adecuados para el tratamiento de trastornos gástricos e intestinales. Mengel *et al.* describen la síntesis y reacción de ciertos epóxidos (Angewandte Chemie 1978, página 725).

Descripción de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula 1



en la cual

- 35 R1 es hidrógeno, alquilo-1-4C, cicloalquilo-3-7C, cicloalquil-3-7C-alquilo-1-4C, alcoxi-1-4C, alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C, alcoxicarbonilo-1-4C, alqueno-2-4C, alquino-2-4C, fluoro-alquilo-1-4C o hidroxialquilo-1-4C,
- 40 R2 es hidrógeno, alquilo-1-4C, cicloalquilo-3-7C, cicloalquil-3-7C-alquilo-1-4C, alcoxicarbonilo-1-4C, hidroxialquilo-1-4C, halógeno, alqueno-2-4C, alquino-2-4C, fluoro-alquilo-1-4C, o cianometilo,
- R3a es hidrógeno, halógeno, fluoro-alquilo-1-4C, alquilo-1-4C, alqueno-2-4C, alquino-2-4C, alcoxi-1-4C, carboxilo, alcoxicarbonilo-1-4C, hidroxialquilo-1-4C, alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C, alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C, fluoro-alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C o el radical -CO-NR31R32,
- 45 R3b es hidrógeno, halógeno, fluoro-alquilo-1-4C, alquilo-1-4C, alqueno-2-4C, alquino-2-4C, alcoxi-1-4C, carboxilo, alcoxicarbonilo-1-4C, hidroxialquilo-1-4C, alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C, alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C, fluoro-alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C o el radical -CO-NR31R32,
- 50 donde
- R31 es hidrógeno, alquilo-1-7C, hidroxialquilo-1-4C o alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C y
- 55 R32 es hidrógeno, alquilo-1-7C, hidroxialquilo-1-4C, o alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C,
- o donde
- R31 y R32 juntos, con inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, son un radical pirrolidino, radical piperidino o radical morfolino,
- 60 Arom es un radical aromático mono- o bicíclico sustituido con R4, R5, R6 y R7, que se selecciona del grupo constituido por fenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, indolilo, bencimidazolilo, furanilo (furilo), benzofuranilo (benzofurilo), tiofenilo (tienilo), benzotiofenilo (benzotienilo), tiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo,
- 65 donde

ES 2 271 317 T3

R4 es hidrógeno, alquilo-1-4C, hidroxil-alquilo-1-4C, alcoxi-1-4C, alquenoiloxi-2-4C, alquilarbonilo-1-4C, carboxilo, alcocarbonilo-1-4C, carboxi-alquilo-1-4C, alcocarbonil-1-4C-alquilo-1-4C, halógeno, hidroxilo, arilo, aril-alquilo-1-4C, ariloxi, aril-alcoxi-1-4C, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-alquilamino-1-4C, alquilarbonilamino-1-4C, alcocarbonilamino-1-4C, alcoxi-1-4C-alcocarbonilamino-1-4C o sulfonilo,

R5 es hidrógeno, alquilo-1-4C, alcoxi-1-4C, alcocarbonilo-1-4C, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo,

R6 es hidrógeno, alquilo-1-4C o halógeno y

R7 es hidrógeno, alquilo-1-4C o halógeno,

donde

arilo es fenilo o fenilo sustituido que tiene uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por alquilo-1-4C, alcoxi-1-4C, carboxilo, alcocarbonilo-1-4C, halógeno, trifluorometilo, nitro, trifluorometoxi, hidroxilo y ciano,

X es O (oxígeno), NH o N-Prot,

donde Prot es un grupo protector de amino,

y sus sales.

Alquilo-1-4C representa radicales alquilo de cadena lineal o ramificados que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical butilo, radical isobutilo, radical sec-butilo, radical terc-butilo, radical propilo, radical isopropilo, radical etilo y el radical metilo.

Cicloalquilo-3-7C representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, de los cuales se prefieren ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

Cicloalquil-3-7C-alquilo-1-4C representa uno de los radicales alquilo-1-4C mencionados anteriormente, que está sustituido con uno de los radicales cicloalquilo-3-7C arriba mencionados. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical ciclopropilmetilo, el radical ciclohexilmetilo y el radical ciclohexiletilo.

Alcoxi-1-4C representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical butoxi, radical isobutoxi, radical sec-butoxi, radical terc-butoxi, radical propoxi, radical isopropoxi y preferiblemente el radical etoxi y el radical metoxi.

Alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C representa uno de los radicales alquilo-1-4C arriba mencionados, que está sustituido con uno de los radicales alcoxi-1-4C arriba mencionados. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical metoximetilo, el radical metoxietilo y el radical butoxietilo.

Alcocarbonilo-1-4C (-CO-alcoxi-1-4C) representa un grupo carbonilo, al cual está unido uno de los radicales alcoxi-1-4C arriba mencionados. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical metoxicarbonilo ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$) y el radical etoxicarbonilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$).

Alquenoil-2-4C representa radicales alquenoil de cadena lineal o ramificados que tienen 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical 2-butenilo, el radical 3-butenilo, el radical 1-propenilo y el radical 2-propenilo (radical alilo).

Alquinoil-2-4C representa radicales alquinoil de cadena lineal o ramificados que tienen 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical 2-butinilo, radical 3-butinilo y preferiblemente el radical 2-propinilo (radical propargilo).

Fluoro-alquilo-1-4C representa uno de los radicales alquilo-1-4C arriba mencionados, que está sustituido con uno o más átomos de flúor. Un ejemplo que puede mencionarse es el radical trifluorometilo.

Hidroxil-alquilo-1-4C representa radicales alquilo-1-4C arriba mencionados que están sustituidos con un grupo hidroxilo. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical hidroximetilo, el radical 2-hidroxietilo y el radical 3-hidroxipropilo.

Halógeno, dentro del significado de la invención, es bromo, cloro y flúor.

Alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C representa uno de los radicales alcoxi-1-4C arriba mencionados, que está sustituido con un radical alcoxi-1-4C adicional. Ejemplos que pueden mencionarse son los radicales 2-(metoxi)etoxi ($\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$) y 2-(etoxi)etoxi ($\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$).

ES 2 271 317 T3

Alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C representa uno de los radicales alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C arriba mencionados, que está sustituido con uno de los radicales alcoxi-1-4C arriba mencionados. Un ejemplo que puede mencionarse es el radical 2-(metoxi)etoxi-metilo ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$).

5 Fluoro-alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C representa uno de los radicales alcoxi-1-4C arriba mencionados, que está sustituido con un radical fluoro-alcoxi-1-4C. Fluoro-alcoxi-1-4C representa en este caso uno de los radicales alcoxi-1-4C arriba mencionados, que está total o principalmente sustituido con flúor. Ejemplos de alcoxi-1-4C total o principalmente sustituido con flúor que pueden mencionarse son el radical 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxi, el radical 2-trifluorometil-2-propoxi, el radical 1,1,1-trifluoro-2-propoxi, el radical perfluoro-terc-butoxi, el radical 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-butoxi, el radical 4,4,4-trifluoro-1-butoxi, el radical 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, el radical perfluoroetoxi, el radical 1,2,2-trifluoroetoxi, en particular el radical 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, el radical 2,2,2-trifluoroetoxi, el radical trifluorometoxi y preferiblemente el radical difluorometoxi.

15 Alquilo-1-7C representa radicales alcoxi-1-4C de cadena lineal o ramificados que tienen 1 a 7 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical heptilo, radical isoheptilo (radical 5-metilhexilo), radical hexilo, radical isohexilo (radical 4-metilpentilo), radical neohexilo (radical 3,3-dimetilbutilo), radical pentilo, radical isopentilo (radical 3-metilbutilo), radical neopentilo (radical 2,2-dimetilpropilo), radical butilo, radical isobutilo, radical sec-butilo, radical terc-butilo, radical propilo, radical isopropilo, radical etilo y el radical metilo.

20 Alqueniloxi-2-4C representa un radical que, además del átomo de oxígeno, contiene un radical alquenilo-2-4C. Un ejemplo que puede mencionarse es el radical aliloxi.

Alquilcarbonilo-1-4C representa un radical que, además del grupo carbonilo, contiene uno de los radicales 1-4C arriba mencionados. Un ejemplo que puede mencionarse es el radical acetilo.

25 Carboxi-alquilo-1-4C representa, por ejemplo, el radical carboximetilo ($-\text{CH}_2\text{COOH}$) o el radical carboxietilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$).

30 Alcoxycarbonil-1-4C-alquilo-1-4C representa uno de los radicales alcoxi-1-4C arriba mencionados, que está sustituido con uno de los radicales alcoxycarbonilo-1-4C arriba mencionados. Un ejemplo que puede mencionarse es el radical etoxicarbonilmetilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_2\text{-}$).

35 Aril-alquilo-1-4C representa un radical alcoxi-1-4C que está sustituido con arilo. Un ejemplo que puede mencionarse es el radical bencilo.

Aril-alcoxi-1-4C representa un radical alcoxi-1-4C que está sustituido con arilo. Un ejemplo que puede mencionarse es el radical benciloxi.

40 Los radicales mono- o di-alquilamino-1-4C contienen, además del átomo de nitrógeno, uno o dos de los radicales alcoxi-1-4C arriba mencionados. Se prefiere di-alquilamino-1-4C y en este caso, en particular, dimetil-, dietil- o diisopropilamino.

45 Alquilcarbonilamino-1-4C representa un grupo amino que está unido a un radical alquilcarbonilo-1-4C. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical propionilamino ($\text{C}_3\text{H}_7\text{C(O)NH-}$) y el radical acetilamino (radical acetamido) ($\text{CH}_3\text{C(O)NH-}$).

Alcoxycarbonilamino-1-4C representa un radical amino que está sustituido con uno de los radicales alcoxycarbonilo-1-4C arriba mencionados. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical etoxicarbonilamino y el radical metoxicarbonilamino.

50 Alcoxi-1-4C-alcoxycarbonilo-1-4C representa un radical carbonilo, al cual está unido uno de los radicales alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C arriba mencionados. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical 2-(metoxi)etoxicarbonilo ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$) y el radical 2-(etoxi)etoxicarbonilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$).

55 Alcoxi-1-4C-alcoxycarbonilamino-1-4C representa un radical amino que está sustituido con uno de los radicales alcoxi-1-4C-alcoxycarbonilo-1-4C arriba mencionados. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical 2-(metoxi)etoxicarbonilamino y el radical 2-(etoxi)etoxicarbonilamino.

60 Los radicales Arom que pueden mencionarse son, por ejemplo, los sustituyentes siguientes: 4-acetoxifenilo, 4-acetamidofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-benciloxifenilo, 4-benciloxifenilo, 3-benciloxi-4-metoxifenilo, 4-benciloxi-3-metoxifenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-butoxifenilo, 2-cloro-fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-5-nitrofenilo, 4-cloro-3-nitrofenilo, 3-(4-clorofenoxi)-fenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-dihidroxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxi-5-hidroxifenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3-etoxi-4-hidroxi-fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-hidroxifenilo, 2-hidroxi-5-nitrofenilo, 3-metoxi-2-nitrofenilo, 3-nitro-fenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,4,6-trihidroxifenilo, 2,3,4-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-1-naftilo, 2-metoxi-1-naftilo, 4-metoxi-1-naftilo, 1-metil-2-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-metil-2-pirrolilo, 3,4-dimetil-2-pirrolilo, 4-(2-metoxicarboniletíl)-3-metil-2-pirrolilo, 5-etoxi-carbonil-2,4-dimetil-3-pirrolilo, 3,4-dibromo-5-metil-2-pirrolilo, 2,5-dimetil-1-fenil-3-pirrolilo, 5-carboxil-3-etil-4-metil-2-pirrolilo, 3,5-dimetil-2-pirrolilo, 2,5-dimetil-1-

ES 2 271 317 T3

(4-trifluorometilfenil)-3-pirrolilo, 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-2-pirrolilo, 1-(2-nitro-bencil)-2-pirrolilo, 1-(2-fluorofenil)-2-pirrolilo, 1-(4-trifluorometoxifenil)-2-pirrolilo, 1-(2-nitrobencil)-2-pirrolilo, 1-(4-etoxicarbonil)-2,5-dimetil-3-pirrolilo, 5-cloro-1,3-dimetil-4-pirazolilo, 5-cloro-1-metil-3-tri-fluorometil-4-pirazolilo, 1-(4-clorobencil)-5-pirazolilo, 1,3-dimetil-5-(4-clorofenoxi)-4-pirazolilo, 1-metil-3-trifluorometil-5-(3-trifluorometilfenoxi)-4-pirazolilo, 4-metoxicarbonil-1-(2,6-diclorofenil)-5-pirazolilo, 5-aliloxi-1-metil-3-tri-fluorometil-4-pirazolilo, 5-cloro-1-fenil-3-trifluorometil-4-pirazolilo, 3,5-dimetil-1-fenil-4-imidazolilo, 4-bromo-1-metil-5-imidazolilo, 2-butylimidazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazol-4-ilo, 3-indol-ilo, 4-indolilo, 7-indolilo, 5-metoxi-3-indolilo, 5-benciloxi-3-indolilo, 1-bencil-3-indolilo, 2-(4-cloro-fenil)-3-indolilo, 7-benciloxi-3-indolilo, 6-benciloxi-3-indolilo, 2-metil-5-nitro-3-indolilo, 4,5,6,7-tetra-fluoro-3-indolilo, 1-(3,5-difluorobencil)-3-indolilo, 1-metil-2-(4-trifluorofenoxi)-3-indolilo, 1-metil-2-bencilimidazolilo, 5-nitro-2-furilo, 5-hidroximetil-2-furilo, 2-furilo, 3-furilo, 5-(2-nitro-4-trifluoro-metilfenil)-2-furilo, 4-etoxicarbonil-5-metil-2-furilo, 5-(2-trifluorometoxifenil)-2-furilo, 5-(4-metoxi-2-nitro-fenil)-2-furilo, 4-bromo-2-furilo, 5-dimetilamino-2-furilo, 5-bromo-2-furilo, 5-sulfo-2-furilo, 2-benzofurilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-metil-2-tienilo, 4-bromo-2-tienilo, 5-bromo-2-tienilo, 5-nitro-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 5-(4-metoxifenil)-2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 3-fenoxi-2-tienilo, 5-carboxil-2-tienilo, 2,5-dicloro-3-tienilo, 3-metoxi-2-tienilo, 2-benzotienilo, 3-metil-2-benzotienilo, 2-bromo-5-cloro-3-benzotienilo, 2-tiazolilo, 2-amino-4-cloro-5-tiazolilo, 2,4-dicloro-5-tiazolilo, 2-dietilamino-5-tiazolilo, 3-metil-4-nitro-5-isoxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 3-hidroxi-5-hidroximetil-2-metil-4-piridilo, 2,6-dicloro-4-piridilo, 3-cloro-5-trifluorometil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 4-(4-clorofenil)-3-piridilo, 2-cloro-5-metoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3-piridilo, 2-cloro-3-piridilo, 6-(3-trifluorometilfenoxi)-3-piridilo, 2-(4-clorofenoxi)-3-piridilo, 2,4-dimetoxi-5-pirimidinilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 2-cloro-3-quinolinilo, 2-cloro-6-metoxi-3-quinolinilo, 8-hidroxi-2-quinolinilo y 4-isoquinolinilo.

Grupos protectores de amino adecuados son en principio todos aquellos grupos protectores, tales como los utilizados para la protección de aminoácidos en la síntesis de péptidos y proteínas o para la protección de otras aminas, v.g. en síntesis de alcaloides o nucleótidos (para esto véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª edición, 1991, John Wiley & Sons, Inc., páginas 309-385). Grupos protectores que pueden mencionarse a modo de ejemplo son los radicales alquilcarbonilo-1-4C (v.g. acetilo), alcocixarbonilo-1-4C (v.g. butoxicarbonilo), benciloxicarbonilo o nitrobenzenosulfonilo. Se prefiere el radical acetilo.

Sales adecuadas para los compuestos de la fórmula 1- dependiendo de la sustitución - son especialmente todas las sales de adición de ácido. Puede hacerse mención particular de las sales de los ácidos inorgánicos y orgánicos utilizados habitualmente. Aquéllas que son adecuadas son sales de adición de ácido solubles en agua e insolubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, donde los ácidos se emplean en la preparación de la sal - dependiendo de si se trata de un ácido mono- o polibásico y dependiendo de la sal que se desee - en una relación equimolar cuantitativa o una diferente de ésta.

Los expertos en la técnica saben que los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales, si las mismas se aíslan, por ejemplo, en forma cristalina, pueden contener diversas cantidades de disolventes. La invención comprende también por tanto todos los solvatos, y en particular todos los hidratos de los compuestos de la fórmula 1, y todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de la fórmula 1.

Los compuestos de la fórmula 1, en principio, tienen tres centros quirales en la estructura originaria. La invención se refiere por tanto a todos los estereoisómeros imaginables en cualquier relación de mezcla mutua deseada, con inclusión de los enantiómeros puros, a los que se refiere preferiblemente la invención.

Compuestos a resaltar son aquellos compuestos de la fórmula 1, en la cual

R1 es hidrógeno, alquilo-1-4C, cicloalquilo-3-7C, alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C, alquino-2-4C o fluoro-alquilo-1-4C,

R2 es hidrógeno, alquilo-1-4C, halógeno, alqueno-2-4C, alquino-2-4C o fluoro-alquilo-1-4C,

R3a es hidrógeno,

R3b es hidrógeno, halógeno, alquilo-1-4C o el radical -CO-NR31R32,

donde

R31 es hidrógeno, alquilo-1-7C, hidroxi-alquilo-1-4C o alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C y

R32 es hidrógeno, alquilo-1-7C, hidroxi-alquilo-1-4C o alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C,

o donde

R31 y R32 juntos, con inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, son un radical pirrolidino, radical piperidino o radical morfolino,

ES 2 271 317 T3

Arom es un radical aromático mono- o bicíclico sustituido con R4, R5, R6 y R7, que se selecciona del grupo constituido por fenilo, furanilo (furilo) y tiofenilo (tienilo),

donde

5 R4 es hidrógeno, alquilo-1-4C, hidroxil-alquilo-1-4C, alcoxi-1-4C, alquilcarbonilo-1-4C, carboxilo, alcocarbonilo-1-4C, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilcarbonilamino-1-4C, alcocarbonilamino-1-4C, alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-carbonilamino o sulfonilo,

10 R5 es hidrógeno, alquilo-1-4C, alcoxi-1-4C, alcocarbonilo-1-4C, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo,

R6 es hidrógeno y

R7 es hidrógeno,

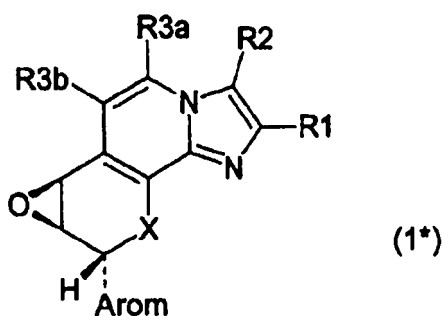
15 X es O (oxígeno), NH o N-Prot,

donde Prot es un grupo protector de amino,

20 y sus sales.

Entre los compuestos de acuerdo con la invención, deben resaltarse los compuestos ópticamente puros de la fórmula 1*

25



y sus sales.

40 Deben resaltarse particularmente los compuestos de la fórmula 1*, en la cual

R1 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, metoximetilo o trifluorometilo,

45 R2 es hidrógeno, metilo, cloro, bromo, etinilo o trifluorometilo,

R3a es hidrógeno,

R3b es hidrógeno, flúor, metilo o el radical $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

50 Arom es un radical fenilo y

X es O (oxígeno), NH o N-Prot,

55 donde Prot es un grupo protector de amino,

y sus sales.

Compuestos preferidos de la fórmula 1* son aquéllos en los cuales

60 R1 es metilo,

R2 es metilo,

65 R3a es hidrógeno,

R3b es hidrógeno,

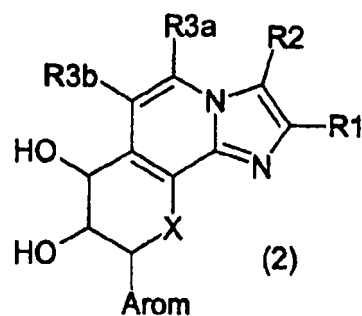
Arom es un radical fenilo y

X es O (oxígeno), NH o N-Prot,

5 donde Prot es un grupo protector de amino,

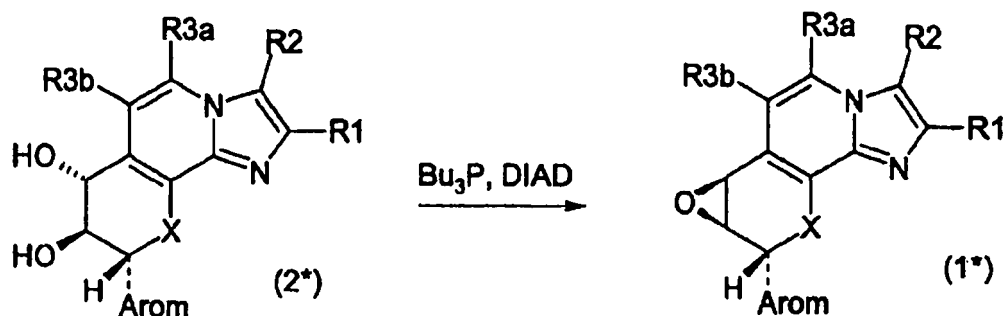
y sus sales.

10 Los compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con la invención, en la cual R1, R2, R3a, R3b y Arom tienen los significados arriba indicados y X es O (oxígeno) o N-Prot, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula 2



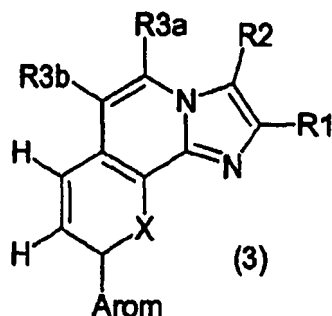
como se muestra a modo de ejemplo en el esquema 1 siguiente para los compuestos 1* y 2*:

Esquema 1



45 Los compuestos de la fórmula 1* o 1 en la cual X es NH se obtienen por eliminación del grupo protector Prot, donde esta eliminación se lleva a cabo preferiblemente sólo después de la reacción ulterior de acuerdo con la invención del escalón intermedio de la fórmula 1* o 1.

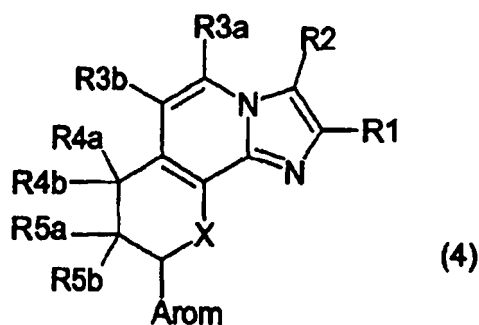
50 Los compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con la invención, en la cual R1, R2, R3a, R3b y Arom tienen los significados arriba indicados y X es O (oxígeno) o N-Prot, pueden prepararse adicionalmente a partir de los compuestos de la fórmula 3



65 por epoxidación. Asimismo, en este caso, los compuestos de la fórmula 1 en la cual X es NH se obtienen por eliminación del grupo protector Prot, donde esta eliminación se realiza sólo después de la reacción ulterior de acuerdo con la invención del escalón intermedio de la fórmula 1.

ES 2 271 317 T3

La invención se refiere adicionalmente al uso de compuestos de la fórmula 1, en la cual R1, R2, R3a, R3b y Arom tienen los significados arriba indicados y X es O (oxígeno) o N-Prot, para la preparación de compuestos de la fórmula 4



en la cual R1, R2, R3a, R3b, Arom y X tienen los significados arriba indicados,

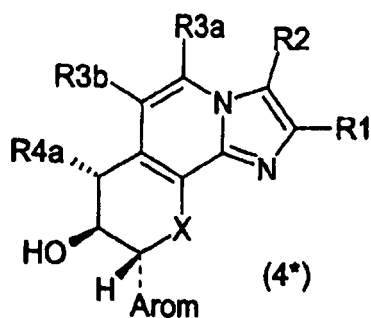
20 uno de los sustituyentes R4a y R4b es hidrógeno y el otro es alcoxi-1-4C, alcoxi-1-4C que está sustituido con oxo, cicloalcoxi-3-7C, cicloalquil-3-7C-alcoxi-1-4C, alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C, cicloalcoxi-3-7C-alcoxi-1-4C, cicloalquil-3-7C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C o alcoxi-1-4C que está total o principalmente sustituido con halógeno,

25 uno de los sustituyentes R5a y R5b es hidrógeno y el otro es hidroxilo,

y sus sales.

30 El uso de los compuestos de la fórmula 1 para la preparación de los compuestos de la fórmula 4 se lleva a cabo, por ejemplo, de tal modo que los compuestos de la fórmula 1, en la cual R1, R2, R3a, R3b y Arom tienen los significados arriba indicados y X es O (oxígeno) o N-Prot, se hacen reaccionar con alcoholes ROH, en los cuales RO es alcoxi-1-4C, alcoxi-1-4C que está sustituido con oxo, cicloalcoxi-3-7C, cicloalquil-3-7C-alcoxi-1-4C, alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C, cicloalcoxi-3-7C-alcoxi-1-4C, cicloalquil-3-7C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C o alcoxi-1-4C que está total o principalmente sustituido con halógeno y, en caso deseado, se elimina luego el grupo protector de amino.

35 De acuerdo con la invención debe resaltarse el uso de compuestos de la fórmula 1* para la preparación de compuestos de la fórmula 4*,



en la cual R1, R2, R3a, R3b, Arom y X tienen los significados arriba indicados,

55 R4a es alcoxi-1-4C, alcoxi-1-4C que está sustituido con oxo, cicloalcoxi-3-7C, cicloalquil-3-7C-alcoxi-1-4C, alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C, cicloalcoxi-3-7C-alcoxi-1-4C, cicloalquil-3-7C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C o alcoxi-1-4C que está total o principalmente sustituido con halógeno,

y sus sales.

60 La conversión del diol en el epóxido de acuerdo con el esquema 1 se lleva a cabo de una manera conocida *per se*, v.g. utilizando tributilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo con enfriamiento y en condiciones inertes (véase, por ejemplo, J. Voss *et al.*, Synthesis 2001, 229-234 o R. Mengel *et al.*, Angew. Chem. 1978, 90, 725).

65 Los compuestos de la fórmula 2 son conocidos o se pueden preparar como se describe a modo de ejemplo en los ejemplos que siguen a continuación, o a partir de materias primas apropiadas utilizando pasos de proceso análogos (véanse por ejemplo, los documentos WO 98/42707, WO 98/54188, WO 00/17200, WO 00/26217 y WO 00/63211), o como se reseña en líneas muy generales en los esquemas siguientes.

ES 2 271 317 T3

Esquema 2

Preparación de compuestos 2 en los que X = N-Prot y cualesquiera sustituyentes deseados R3a y R3b (no indicados en las fórmulas)

5

10

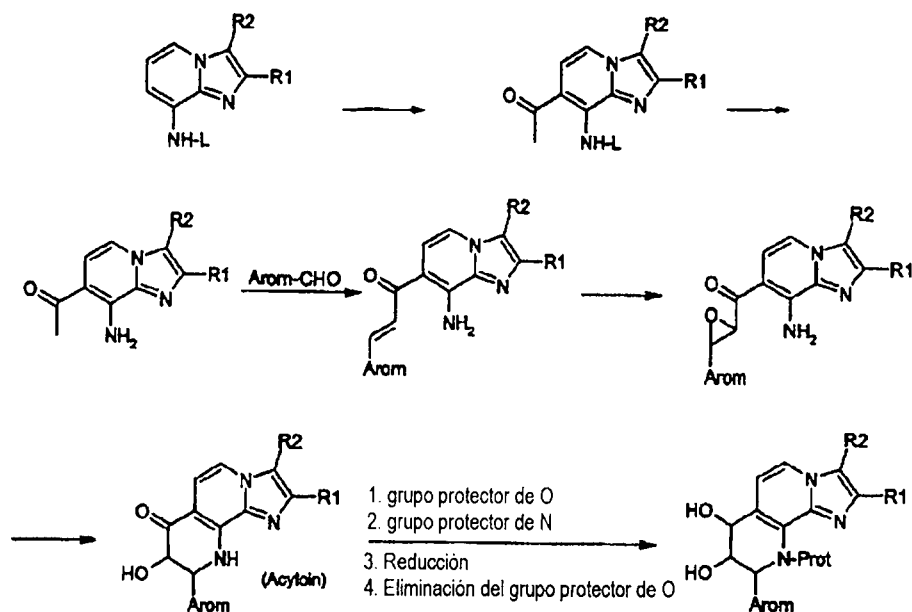
15

20

25

30

35



En el esquema anterior, L representa cualquier grupo lábil deseado, por ejemplo un grupo pivalóilo. La introducción del grupo acetilo y la condensación con el aldehído Arom-CHO se llevan a cabo de una manera conocida *per se*. La epoxidación se lleva a cabo análogamente de una manera conocida *per se*, por ejemplo utilizando peróxido de hidrógeno como agente de epoxidación. La introducción de los grupos protectores de O y N, la reducción subsiguiente y la eliminación posterior del grupo protector de O se llevan a cabo análogamente de una manera conocida *per se*, por ejemplo como se describe más detalladamente en los ejemplos que siguen.

La preparación de compuestos de la fórmula 2, representada a modo de ejemplo para un compuesto de la fórmula 2*, donde X = O y cualesquiera sustituyentes deseados R3a y R3b, se lleva a cabo ventajosamente de acuerdo con el esquema de reacción 3 siguiente.

40

Esquema 3

Preparación de compuestos 2* donde X = O (oxígeno) y cualesquiera sustituyentes deseados R3a y R3b (no indicados en las fórmulas)

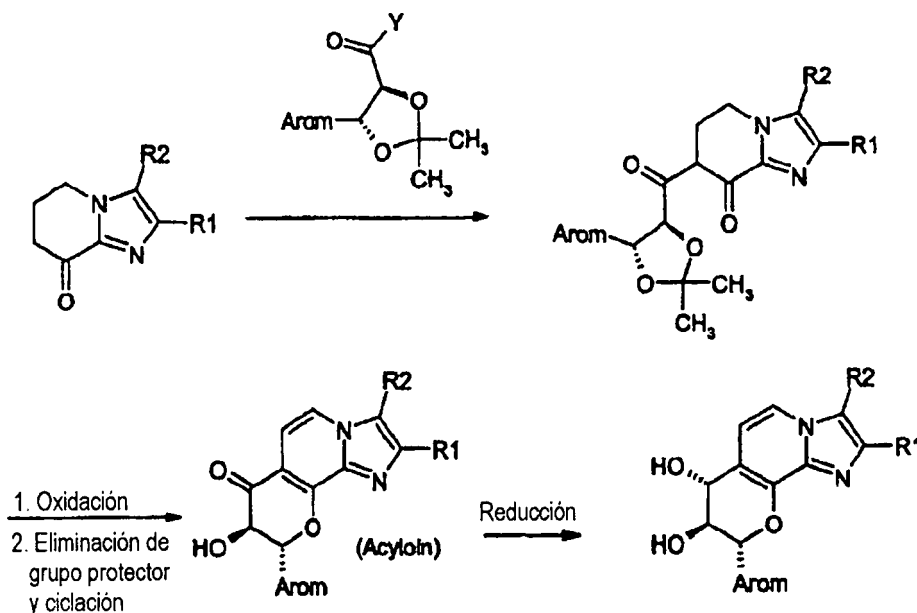
45

50

55

60

65



ES 2 271 317 T3

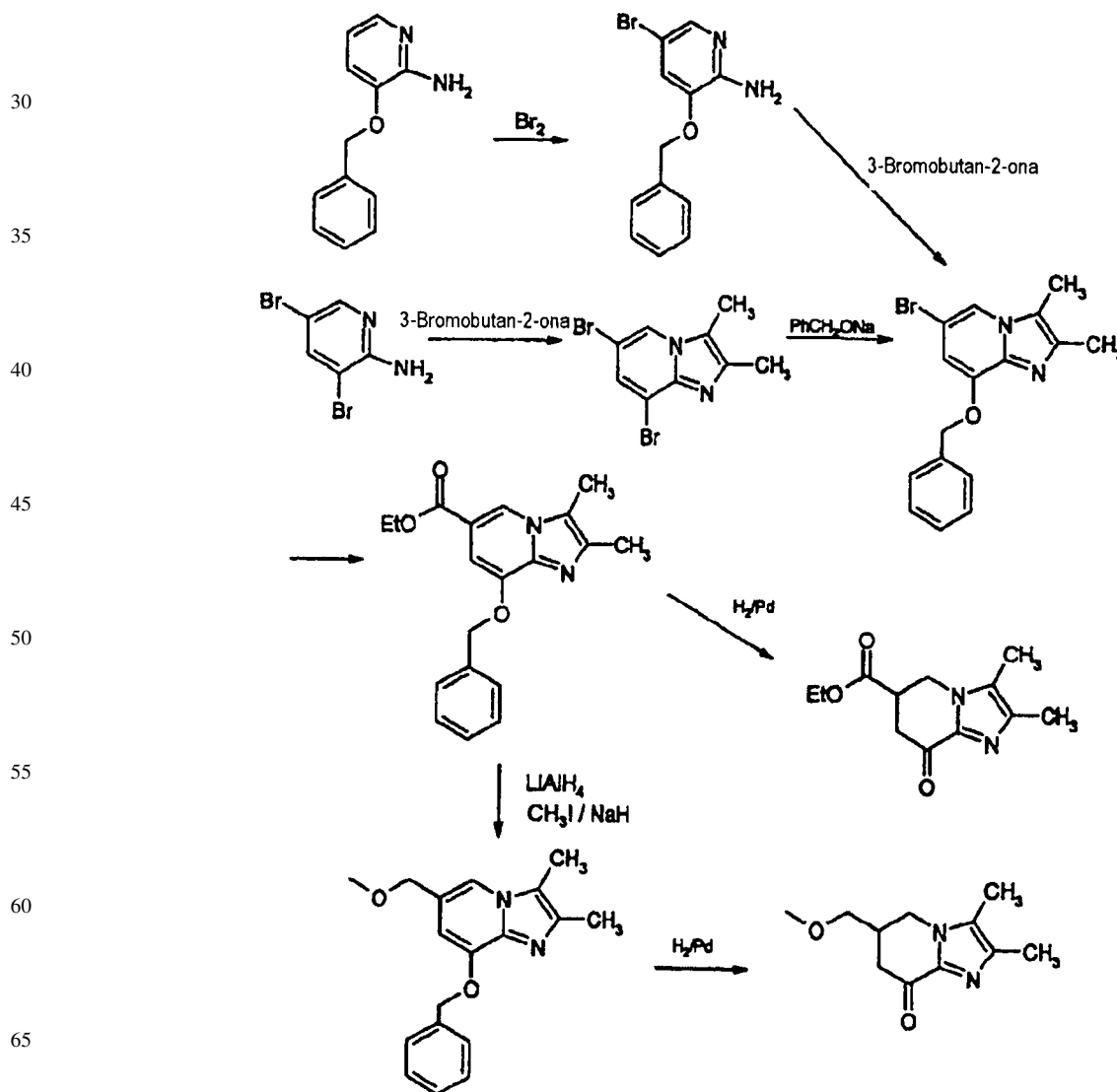
En el esquema 3 anterior, la síntesis enantioselectiva de un 7,8-diol de la fórmula 2* donde X = O (oxígeno) se muestra a modo de ejemplo. El grupo Y en el esquema 3 es un grupo lábil adecuado, por ejemplo un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, o un grupo alcoxi 1-4C, preferiblemente metoxi. La acilación se lleva a cabo de una manera habitual para las personas expertas en la técnica, preferiblemente utilizando bis-(trimetil-silil)-sodamida o -potasamida si el grupo lábil es un átomo de cloro.

La oxidación que sigue a la acilación se lleva a cabo análogamente en condiciones que son habituales *per se* utilizando cloranilo, oxígeno atmosférico, 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona o dióxido de manganeso como oxidante. Para la eliminación del grupo protector y la ciclación subsiguiente deben cumplirse ciertas condiciones con respecto al ácido auxiliar utilizado. Preferiblemente, se emplea ácido fórmico como ácido auxiliar.

La reducción al diol se lleva a cabo análogamente - como se ha indicado anteriormente en el caso de la reducción de acuerdo con el esquema 2 - en condiciones estándar (véase, por ejemplo, el documento WO 98/54188), donde, por ejemplo, se emplea borohidruro de sodio como reductor, con cuya utilización puede obtenerse el 7,8-trans-diol indicado con una pureza de diastereoisómeros mayor que 90%. Con respecto a la preparación y aislamiento específicos de los enantiómeros puros, se hace referencia, por ejemplo, a los detalles apropiados en el documento WO 00/17200. Los compuestos de partida representados en los esquemas 2 y 3 son conocidos (véase, por ejemplo, EP-A-299470, Kaminski *et al.*, J. Med. Chem. **1985**, 28, 876-892, **1989**, 32, 1686-1700 y **1991**, 34, 533-541 y Angew. Chem. **1996**, 108, 589-591) o pueden prepararse análogamente a los compuestos conocidos, por ejemplo, de acuerdo con el esquema de reacción 4 siguiente.

Esquema 4

Preparación a modo de ejemplo de compuestos de partida necesarios de acuerdo con el esquema 3 donde R1, R2 = metilo y diversos sustituyentes R3b



ES 2 271 317 T3

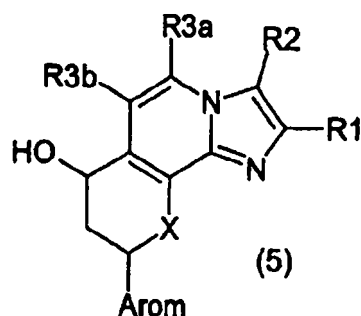
Las reacciones para dar las 8-benciloxi-6-bromoimidazopiridinas se llevan a cabo de una manera conocida por los expertos en la técnica. La conversión del átomo de bromo en un radical éster etílico puede llevarse a cabo de diversas maneras, por ejemplo utilizando la reacción de Heck (con Pd(II), monóxido de carbono y etanol) o por metalación en la posición 6 (con litio o magnesio) y reacción de Grignard subsiguiente. La metalación ofrece también la posibilidad de introducir otros grupos R3b deseados en posición 6, por ejemplo flúor, cloro o el grupo carboxilo. A partir del grupo éster, pueden introducirse grupos deseados R3b adicionales en la posición 6, por ejemplo radicales hidroxil-alquilo-1-4C (en particular el radical hidroximetilo), por reducción del radical éster utilizando hidruro de litio y aluminio, o radicales alcóxido-1-4C-alquilo-1-4C (en particular radicales alcóxido-1-4C) por eterificación subsiguiente como se reseña en el esquema 4.

La desbencilación/reducción se lleva a cabo análogamente de una manera conocida *per se*, por ejemplo utilizando hidrógeno/Pd(0). Si se desean compuestos en los cuales R3b = -CO-NR31R32, una derivatización apropiada de una manera conocida *per se* (conversión de un éster en una amida) puede realizarse en la etapa del compuesto de 8-benciloxi-6-etoxicarbonilo o después de la desbencilación/reducción, o alternativamente también en un momento posterior, v.g. en la etapa de la aciloina (véanse los esquemas 2 y 3).

Compuestos de partida que tienen diversos sustituyentes R1 y R2 son conocidos, o pueden prepararse - por ejemplo sobre la base del esquema 4 - de una manera conocida por analogía a compuestos conocidos. Alternativamente, las derivatizaciones pueden llevarse a cabo también en la etapa de los compuestos 2. Así, por ejemplo, partiendo de compuestos en los que R2 = H, es posible preparar compuestos en los que R2 = CH₂OH (por reacción de Vilsmeier y reducción subsiguiente), donde R2 = Cl o Br (por cloración o bromación), donde R2 = propinilo (a partir del compuesto bromado correspondiente utilizando la reacción de Sonogashira) o donde R2 = alcóxicarbonilo (a partir del compuesto bromado correspondiente por carbonilación de Heck).

La epoxidación de los compuestos de la fórmula 3 puede realizarse con ayuda de agentes de epoxidación habituales, preferiblemente utilizando peróxido de hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula 3 se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula 5,



en la cual R1, R2, R3a, R3b y Arom tienen los significados arriba indicados y X es O (oxígeno) o N-Prot, por eliminación (deshidratación) de una manera conocida *per se*, preferiblemente con catálisis ácida y/o utilizando un agente deshidratante adecuado (véase, por ejemplo, Patai-Rappaport, *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, vol. 2, pp. 641-718, Nueva York, Wiley 1971). La preparación de los compuestos de la fórmula 5 se describe a modo de ejemplo en los ejemplos.

Los ejemplos que siguen sirven para explicar la invención con mayor detalle sin limitarla. Análogamente, otros compuestos de la fórmula 1, cuya preparación no se describe explícitamente, se pueden preparar de manera análoga o de una manera familiar *per se* para las personas expertas en la técnica utilizando técnicas de proceso habituales. La abreviatura min significa minuto(s), h significa hora(s) y p.f. significa punto de fusión.

Ejemplos

Productos finales de la fórmula 1

1. (7*S*,8*R*,9*R*)-10-Acetil-7,8-epoxi-2,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftiridina

Se suspenden 98,0 g de (7*R*,8*R*,9*R*)-10-acetil-7,8-dihidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo-[1,2-*h*][1,7]naftiridina en 720 ml de diclorometano bajo nitrógeno, con exclusión de humedad y enfriando con hielo. Después de adición de 79 ml de tributilfosfina, se añaden gota a gota 60 ml de azodicarboxilato de diisopropilo a una temperatura interna de 5°C durante el transcurso de 45 min. Una vez completada la adición, la solución de color anaranjado se agita durante 20 minutos más enfriando con hielo. La mezcla de reacción se añade a 1 l de agua con hielo, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (3 x 500 ml) y se secan sobre sulfato de sodio. Por concentración de la fase orgánica en un evaporador rotativo (temperatura de baño < 40°C) a aproximadamente 1/10 del volumen, comienza la cristalización del producto.

ES 2 271 317 T3

Se añaden luego lentamente gota a gota 500 ml de *tert*-butil-metil-éter con agitación. Después de agitar durante 1 h con enfriamiento en hielo, el precipitado se separa por filtración con succión y se lava con 200 ml de *tert*-butil-metil-éter. El producto se seca hasta peso constante a 40°C en un horno de secado a vacío. Se aíslan 86,0 g (92%) del compuesto del título como un sólido incoloro de p.f. 205-206°C.

5

2. *rel*-(7*S*,8*R*,9*R*)-10-Acetil-7,8-epoxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-*h*]-[1,7]naftiridina (*racémica*)

0,64 g (2 mmol) de *rac*-10-acetil-2,3-dimetil-9-fenil-9,10-dihidroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftiridina (*racémica*) se disuelven en 3 ml de acetonitrilo y 1 ml de metanol y se tratan con 0,18 g (1,2 mmol) de carbonato de potasio. Se añaden luego lentamente 0,2 ml de solución de peróxido de hidrógeno (30% en agua) gota a gota enfriando con hielo. La mezcla se deja calentar luego a la temperatura ambiente y se agita durante 16 h. Después de adición de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente, dietil-éter/trietilamina 9:1). Después de cristalización en di-éter, se aíslan 80 mg (12%) del compuesto del título como un sólido incoloro (p.f. 222°C).

15

Compuestos de partida de la fórmula 2

A. (8*R*,9*R*)-2,3-Dimetil-9-fenil-8-pivaloiloxi-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftiridin-7-ona

20

140 g de (8*R*,9*R*)-2,3-dimetil-8-hidro-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftiridin-7-ona (documento WO 00/17200, Ejemplo B1) se suspenden en 1100 ml de diclorometano bajo argón y con exclusión de humedad. Después de adición de 70 ml de trietilamina y 2,5 g de 4-dimetilaminopiridina, se añade gota a gota una solución de 62 ml de cloruro de pivaloiloxi en 70 ml de diclorometano de tal modo que la temperatura de la mezcla de reacción no se eleve por encima de 30°C (refrigeración con un baño de agua). Después de agitar durante una noche, la mezcla se añade a 1 l de agua con hielo y se agita en frío durante 10 minutos más. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (3 x 300 ml) hasta reacción neutra, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se obtienen 220 g de un aceite amarillento, que se cristaliza utilizando 600 ml de *tert*-butil-metil-éter. Después de agitar en frío durante 2 h, el sólido se separa por filtración, se lava con 200 ml de *tert*-butil-metil-éter y el residuo del filtro se seca hasta peso constante en un horno de secado a vacío. Se obtienen 175 g (97%) del compuesto del título como un sólido ligeramente amarillento de p.f. 185-187°C.

25

30

B. (8*R*,9*R*)-10-Acetil-2,3-dimetil-9-fenil-8-pivaloiloxi-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftiridin-7-ona

175 g de (8*R*,9*R*)-2,3-dimetil-9-fenil-8-pivaloiloxi-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftiridin-7-ona se disuelven en 2200 ml de tolueno bajo argón y con exclusión de humedad con agitación mecánica. La mitad de la cantidad de cloruro de acetilo (130 ml en total) se añade luego gota a gota enfriando con hielo en el transcurso de 30 min. Después de retirar el baño de hielo, se añade luego gota a gota la mitad de la cantidad de trietilamina (250 ml en total) a 10°C en el transcurso de 40 min (calentamiento a 30°C). Después de 15 min a esta temperatura, se repite el procedimiento como se ha descrito con la segunda mitad de los reactivos indicados. La mezcla se añade luego a 1 l de agua con hielo con agitación. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (3 x 400 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El residuo amarillo-pardo se cristaliza utilizando 300 ml de *tert*-butil-metil-éter. Después de agitar en frío durante 1 h, se filtra, se lava con 200 ml de *tert*-butil-metil-éter y el residuo del filtro se seca hasta peso constante en un horno de secado a vacío. Se aíslan 186 g (95%) del compuesto del título como un sólido amarillento de p.f. 168-170°C.

35

40

45

C. (7*R*,8*R*,9*R*)-10-Acetil-7-hidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-8-pivaloiloxi-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftiridina

Se suspenden 165 g de (8*R*,9*R*)-10-acetil-2,3-dimetil-9-fenil-8-pivaloiloxi-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-*h*]-[1,7]naftiridin-7-ona en 2,0 l de isopropanol con agitación mecánica. Se introducen luego 47,8 g de cianoborohidruro de sodio enfriando con hielo. Después de adición de 20 gotas de Anaranjado de Metilo, se añade lentamente solución metanólica de cloruro de hidrógeno hasta que persiste el cambio de color a rojo (aproximadamente 150 ml, 1 h, calentando la mezcla de reacción a 16°C). Después de 20 min adicionales, la mezcla se añade a 1,5 l de agua con hielo y 1 l de diclorometano, y se neutraliza con solución de amoníaco (25%). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 250 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se extraen de nuevo con agua (3 x 1,5 l), se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan en un evaporador rotativo. La coevaporación con acetona (3x) y secado del residuo a alto vacío proporciona 160 g (90%) del compuesto del título como una espuma incolora de p.f. 103-105°C, que se utiliza sin purificación ulterior en la etapa siguiente.

50

55

60

D. (7*R*,8*R*,9*R*)-10-Acetil-7,8-dihidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftiridina

160 g de (7*R*,8*R*,9*R*)-10-acetil-7-hidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-8-pivaloiloxi-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftiridina se disuelven en 0,7 l de metanol con agitación y se tratan con 40 g de carbonato de potasio. Después de aproximadamente 10 minutos, el producto comienza a precipitar de la mezcla de reacción. Después de agitar durante 1 h a la temperatura ambiente, se añade a una solución de 200 g de cloruro de amonio en 1,8 l de agua con hielo. Se agita durante 1 h adicional a la temperatura del baño de hielo, se separa luego por filtración con succión el sólido precipitado y se lava con un poco de metanol (80 ml). Después de secar a 50°C en un horno de secado a vacío, se

65

ES 2 271 317 T3

aíslan 92,0 g (73%) del compuesto del título como un sólido incoloro de p.f. 260-261°C, que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación ulterior. Alternativamente, el compuesto del título puede prepararse también de acuerdo con los Ejemplos 5 y 6.

5 E. (8R,9R)-8,10-Diacetil-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-ona

50 g de (8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-ona (documento WO 00/17200, Ejemplo B1) se disuelven bajo nitrógeno y con exclusión de humedad en 450 ml de diclorometano. La mitad de la cantidad de cloruro de acetilo (46,6 ml en total) se añade primeramente gota a gota a la temperatura ambiente. La mitad de la cantidad de trietil-amina (45 ml en total) se añade luego gota a gota enfriando con hielo en el transcurso de 30 min. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1 h, se repite el procedimiento como se ha descrito con la segunda mitad de los reactivos indicados. La mezcla se hidroliza luego utilizando solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. El residuo amarillo-pardo se co-evapora dos veces más con tolueno. Se aíslan 64 g del compuesto del título como un aceite pardo, que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación ulterior.

F. (7R,8R,9R)-10-Acetil-7,8-dihidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h]-[1,7]naftiridina

20 64 g de (8R,9R)-8,10-diacetil-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-ona (producto bruto) se disuelven en 250 ml de metanol. Se introducen 12,3 g de borohidruro de sodio enfriando con hielo. Después de agitar durante 1 h, se añaden 23 g de carbonato de potasio a la mezcla de reacción y se agita durante 2 horas más a la temperatura ambiente. Se añade luego agua con hielo y el precipitado se separa por filtración con succión. Después de lavar el precipitado con acetona y éter, se aíslan 37 g del compuesto del título.

25 *Compuestos de partida de la fórmula 3*

I. (9S)-2,3-Dimetil-9-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-ona

30 9,7 g (51,6 mmol) de (S)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo, 8,5 g (51,6 mmol) de 2,3-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-ona y 0,26 g (1,3 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado se calientan a reflujo en 50 ml de tolueno en un separador de agua. Después que ya no se separa más agua, la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se diluye con 100 ml de tetrahidrofurano. Se introducen luego 7,24 g (64,5 mmol) de *terc*-butóxido de potasio y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 h. Se añaden 150 ml de solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 250 ml de agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se aíslan 13,27 g (88%) del compuesto del título como un aceite rojo pardo. Se obtiene una muestra analítica por cristalización utilizando dietil-éter (sólido rojo, p.f. 134°C).

40 II. (9S)-2,3-Dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-imidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-ona

Se disuelven 63,5 g (0,22 mol) de (9S)-2,3-dimetil-9-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-ona en 250 ml de tolueno y 250 ml de tetrahidrofurano y se enfrían a 0°C. Se introducen 59 g (0,26 mol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en porciones de 10 g durante un periodo de 1 h con agitación mecánica. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 16 h. Se añaden luego gota a gota 1,2 l de solución 0,5 N de hidróxido de sodio y 1 l de acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se lava con agua. La fase acuosa se reextrae con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El residuo se cristaliza en 300 ml de metanol a 0°C. El sólido se separa por filtración con succión, se lava con metanol frío y se seca. Se aíslan 20 g (32%) del compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo (p.f. 103-105°C).

50 III. *rac*-7-Acetoxi-10-acetil-2,3-dimetil-9-fenil-9,10-dihidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina

90 g (0,31 mol) de *rac*-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-ona se suspenden en 250 ml de anhídrido acético y se tratan con 20 ml de ácido metanosulfónico. La mezcla se calienta luego a reflujo durante 3 h. Después de enfriar, el anhídrido acético se separa por destilación a vacío y el residuo aceitoso se añade a 200 ml de agua. El pH de la mezcla se lleva a pH 9 por adición de solución concentrada de amoníaco, con agitación. Después de adición de 200 ml de agua, se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se cristaliza utilizando dietil-éter, y el precipitado se separa por filtración con succión y se lava con dietil-éter. Se aíslan 85,4 g (74%) del compuesto del título como un sólido amarillo (p.f. 237-239°C).

IV. (9S)-7-Acetoxi-10-acetil-2,3-dimetil-9-fenil-9,10-dihidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina

65 8,7 g (0,03 mol) de (9S)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridin-7-ona se suspenden en 49 ml de anhídrido acético, se tratan con 2 ml de ácido metanosulfónico y se calientan a reflujo. Después de 30 min, se añaden de nuevo 2 ml de ácido metanosulfónico. Después de 1 h, la mezcla de reacción se añade a 250 ml de agua con hielo y se neutraliza por adición de solución concentrada de amoníaco. Se extrae luego con cloruro de metileno, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se cristaliza utilizando dietil-

ES 2 271 317 T3

éter, y el precipitado se separa por filtración con succión y se lava con dietil-éter. Se aíslan 7,2 g (65%) del compuesto del título como un sólido amarillo (p.f. 237-239°C).

5 V. *rel-(7S,9S)-10-Acetil-7-hidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina (racémica)*

12,2 g (32,5 mmol) de *rac-7-acetoxi-10-acetil-2,3-dimetil-9-fenil-9,10-dihidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridina* se disuelven en 50 ml de metanol y 10 ml de diclorometano. Se introducen luego 5,0 g (132 mmol) de borohidruro de sodio a 0°C durante un período de 2 h. Después de 3 h, se añaden 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio. 10 La mezcla de reacción se extrae con diclorometano, y la fase acuosa se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se cristaliza utilizando dietil-éter. Se aíslan 8,2 g (75%) del compuesto del título como un sólido incoloro (p.f. 217°C).

15 VI. *rac-10-Acetil-2,3-dimetil-9-fenil-9,10-dihidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina (racémica)*

6,0 g (17,9 mmol) de *rel-(7S,9S)-10-acetil-7-hidroxi-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo-[1,2-h][1,7]naftiridina* (racémica) se disuelven en 100 ml de diclorometano y 20 ml de trietilamina. Una solución de 2,9 g (25 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 5 ml de diclorometano se añade luego gota a gota enfriando con hielo en el transcurso de 30 min. Después de 2 h, la mezcla se hidroliza con agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se cristaliza utilizando dietil-éter. Se aíslan 4,8 g (85%) del compuesto del título como un sólido ligeramente pardo (p.f. 170°C).

25 *Uso de los compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con la invención para la preparación de compuestos activos de la fórmula 4*

a) *(7R,8R,9R)-10-Acetil-8-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]-naftiridina*

85,0 g de *(7S,8R,9R)-10-acetil-7,8-epoxi-2,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina* se suspenden en 800 ml de 2-metoxietanol con agitación. Después de enfriar la mezcla de reacción a 5°C por medio de un baño de hielo, se añaden gota a gota 1,6 ml de ácido fosfórico. Después de agitar durante 15 h, se añaden 1,6 ml adicionales de ácido fosfórico y la mezcla se deja en reposo a 0°C durante 2 días. Se añade luego la misma a una mezcla de 1 l de agua con hielo y 1 l de diclorometano y se neutraliza con solución saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 300 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (3 x 500 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan en un evaporador rotativo. El residuo se coevapora con acetona 3 veces más y se seca a alto vacío. Se obtienen 94,0 g (90%) del compuesto del título como una espuma incolora (relación de diastereo-isómeros 95:5, HPLC). El producto bruto se emplea en la etapa siguiente sin purificación ulterior.

40 b) *(7R,8R,9R)-8a-Hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina*

94,0 g de *(7R,8R,9R)-10-acetil-8-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina* se suspenden en 500 ml de 2-aminoetanol con agitación y se tratan con 6,0 g de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 1 h. Se enfría luego utilizando un baño de hielo y se añade a una mezcla de 1,5 l de agua con hielo y 700 ml de diclorometano. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (4 x 300 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (4 x 500 ml) y solución saturada de cloruro de amonio, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan en un evaporador rotativo. El residuo se coevapora con acetona 3 veces más y se seca a alto vacío. Se obtienen 88,0 g de producto bruto, que se disuelven en 300 ml de acetona y se trata con una solución de 27,0 g de ácido maleico en 100 ml de acetona con agitación. Después de dejar en reposo durante una noche en un frigorífico, el sólido precipitado se separa por filtración con succión, se lava con 120 ml de acetona fría y se seca hasta peso constante en un horno de secado a vacío. Se obtienen 88,0 g del maleato del compuesto del título como un sólido incoloro. Se suspenden 85,0 g de éste en 350 ml de acetona y 350 ml de agua con agitación mecánica. Se añade luego gota a gota una solución de 14,0 g de hidróxido de sodio en 20 ml de agua, y a continuación 500 ml más de agua, y la suspensión se agita a la temperatura del baño de hielo durante 1 h. El precipitado se separa por filtración con succión, se lava con agua y acetona hasta reacción neutra y se seca a 50°C en un horno de secado a vacío. Se obtienen 64,0 g de un sólido incoloro, que se precipita por agitación en 180 ml de acetato de etilo a 60°C. Después de secar en un horno de secado a vacío, se aíslan 57,5 g (68%) del compuesto del título como un sólido incoloro de p.f. 129-131°C.

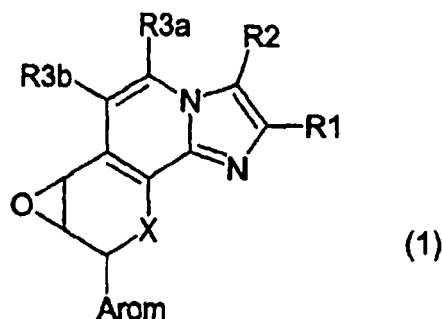
60 Utilidad comercial

Los compuestos de la fórmula 1 y sus sales son escalones intermedios valiosos para la preparación de compuestos activos, tales como los descritos, por ejemplo, en las solicitudes de patente internacional WO 98/42707, WO 98/54188, WO 00/17200, WO 00/26217 y WO 00/63211, y de compuestos de la fórmula 2 estructuralmente afines a ellos.

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula 1



en la cual

R1 es hidrógeno, alquilo-1-4C, cicloalquilo-3-7C, cicloalquil-3-7C-alquilo-1-4C, alcoxi-1-4C, alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C, alcocarbonilo-1-4C, alqueno-2-4C, alquino-2-4C, fluoro-alquilo-1-4C o hidroxialquilo-1-4C,

R2 es hidrógeno, alquilo-1-4C, cicloalquilo-3-7C, cicloalquil-3-7C-alquilo-1-4C, alcocarbonilo-1-4C, hidroxialquilo-1-4C, halógeno, alqueno-2-4C, alquino-2-4C, fluoro-alquilo-1-4C, o cianometilo,

R3a es hidrógeno, halógeno, fluoro-alquilo-1-4C, alquilo-1-4C, alqueno-2-4C, alquino-2-4C, alcoxi-1-4C, carboxilo, alcocarbonilo-1-4C, hidroxialquilo-1-4C, alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C, alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C, fluoro-alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C o el radical -CO-NR31R32,

R3b es hidrógeno, halógeno, fluoro-alquilo-1-4C, alquilo-1-4C, alqueno-2-4C, alquino-2-4C, alcoxi-1-4C, carboxilo, alcocarbonilo-1-4C, hidroxialquilo-1-4C, alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C, alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C, fluoro-alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C o el radical -CO-NR31R32,

donde

R31 es hidrógeno, alquilo-1-7C, hidroxialquilo-1-4C o alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C y

R32 es hidrógeno, alquilo-1-7C, hidroxialquilo-1-4C, o alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C,

o donde

R31 y R32 juntos, con inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, son un radical pirrolidino, radical piperidino o radical morfolino,

Arom es un radical aromático mono- o bicíclico sustituido con R4, R5, R6 y R7, que se selecciona del grupo constituido por fenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, indolilo, bencimidazolilo, furanilo (furanilo), benzofuranilo (benzofuranilo), tiofenilo (tienilo), benzotiofenilo (benzotienilo), tiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo,

donde

R4 es hidrógeno, alquilo-1-4C, hidroxialquilo-1-4C, alcoxi-1-4C, alqueno-2-4C, alquilcarbonilo-1-4C, carboxilo, alcocarbonilo-1-4C, carboxialquilo-1-4C, alcocarbonil-1-4C-alquilo-1-4C, halógeno, hidroxilo, arilo, aril-alquilo-1-4C, ariloxi, aril-alcoxi-1-4C, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-alquilamino-1-4C, alquilcarbonilamino-1-4C, alcocarbonilamino-1-4C, alcoxi-1-4C-alcocarbonilamino-1-4C o sulfonilo,

R5 es hidrógeno, alquilo-1-4C, alcoxi-1-4C, alcocarbonilo-1-4C, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo,

R6 es hidrógeno, alquilo-1-4C o halógeno y

R7 es hidrógeno, alquilo-1-4C o halógeno,

donde

ES 2 271 317 T3

arilo es fenilo o fenilo sustituido que tiene uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por alquilo-1-4C, alcoxi-1-4C, carboxilo, alcoxicarbonilo-1-4C, halógeno, trifluorometilo, nitro, trifluorometoxi, hidroxilo y ciano,

5 X es O (oxígeno), NH o N-Prot,

donde Prot es un grupo protector de amino,

o sus sales.

10

2. Un compuesto de la fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual

R1 es hidrógeno, alquilo-1-4C, cicloalquilo-3-7C, alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C, alquinilo-2-4C o fluoro-alquilo-1-4C,

15

R2 es hidrógeno, alquilo-1-4C, halógeno, alquenilo-2-4C, alquinilo-2-4C o fluoro-alquilo-1-4C,

R3a es hidrógeno,

20

R3b es hidrógeno, halógeno, alquilo-1-4C o el radical -CO-NR₃IR₃₂,

donde

R31 es hidrógeno, alquilo-1-7C, hidroxil-alquilo-1-4C o alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C y

25

R32 es hidrógeno, alquilo-1-7C, hidroxil-alquilo-1-4C o alcoxi-1-4C-alquilo-1-4C,

o donde

30

R31 y R32 juntos, con inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, son un radical pirrolidino, radical piperidino o radical morfolino,

Arom es un radical aromático mono- o bicíclico sustituido con R4, R5, R6 y R7, que se selecciona del grupo constituido por fenilo, furanilo (furilo) y tiofenilo (tienilo),

35 donde

R4 es hidrógeno, alquilo-1-4C, hidroxil-alquilo-1-4C, alcoxi-1-4C, alquilcarbonilo-1-4C, carboxilo, alcoxicarbonilo-1-4C, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilcarbonilamino-1-4C, alcoxicarbonilamino-1-4C, alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-carbonilamino o sulfonilo,

40

R5 es hidrógeno, alquilo-1-4C, alcoxi-1-4C, alcoxicarbonilo-1-4C, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo,

R6 es hidrógeno y

45

R7 es hidrógeno,

X es O (oxígeno), NH o N-Prot,

50

donde Prot es un grupo protector de amino,

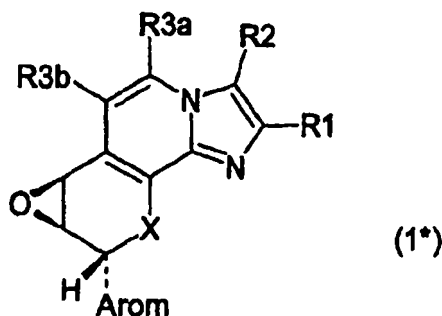
o sus sales.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, identificado por la fórmula 1*,

55

60

65



ES 2 271 317 T3

en la cual

R1 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, metoximetilo o trifluorometilo,

5 R2 es hidrógeno, metilo, cloro, bromo, etinilo o trifluorometilo,

R3a es hidrógeno,

10 R3b es hidrógeno, flúor, metilo o el radical $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

Arom es un radical fenilo y

X es O (oxígeno), NH o N-Prot,

15 donde Prot es un grupo protector de amino,

o sus sales.

20 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, identificado por la fórmula 1* de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual

R1 es metilo,

25 R2 es metilo,

R3a es hidrógeno,

R3b es hidrógeno,

30 Arom es un radical fenilo y

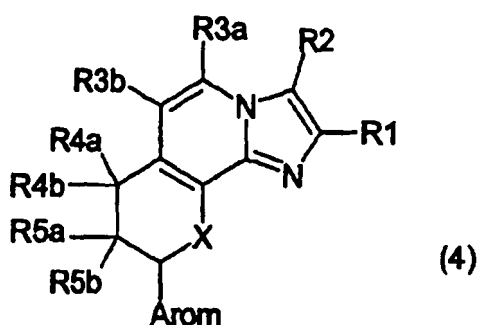
X es O (oxígeno) NH o N-Prot,

35 donde Prot es un grupo protector de amino,

o sus sales.

40 5. El uso de compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual R1, R2, R3a, R3b y Arom tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y X es O (oxígeno) o N-Prot, donde Prot es un grupo protector de amino, para la preparación de compuestos de la fórmula 4

45



55

en la cual R1, R2, R3a, R3b y Arom tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y X es O (oxígeno), NH o N-Prot,

60

uno de los sustituyentes R4a y R4b es hidrógeno y el otro es alcoxi-1-4C, alcoxi-1-4C que está sustituido con oxo, cicloalcoxi-3-7C, cicloalquil-3-7C-alcoxi-1-4C, alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C, cicloalcoxi-3-7C-alcoxi-1-4C, cicloalquil-3-7C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C o alcoxi-1-4C que está total o principalmente sustituido con halógeno,

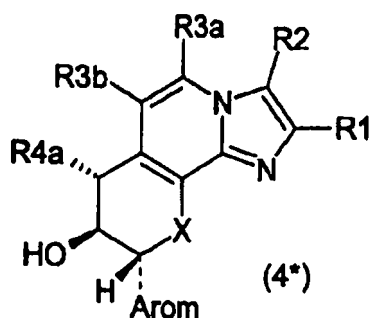
65

uno de los sustituyentes R5a y R5b es hidrógeno y el otro es hidroxilo,

o sus sales.

ES 2 271 317 T3

6. El uso de los compuestos de la fórmula 1* de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual R1, R2, R3a, R3b y Arom tienen los significados indicados en la reivindicación 3 y X es O (oxígeno) o N-Prot, donde Prot es un grupo protector de amino, para la preparación de compuestos de la fórmula 4*,



en la cual R1, R2, R3a, R3b y Arom tienen los significados indicados en la reivindicación 3 y X es O (oxígeno), NH o N-Prot,

R4a es alcoxi-1-4C, alcoxi-1-4C que está sustituido con oxo, cicloalcoxi-3-7C, cicloalquil-3-7C-alcoxi-1-4C, alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C, cicloalcoxi-3-7C-alcoxi-1-4C, cicloalquil-3-7C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C o alcoxi-1-4C que está total o principalmente sustituido con halógeno,

o sus sales.

7. El uso de los compuestos de la fórmula 1* de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual

R1 es metilo,

R2 es metilo,

R3a es hidrógeno,

R3b es hidrógeno,

Arom es un radical fenilo y

X es O (oxígeno) o N-Prot,

donde Prot es un grupo protector de amino,

para la preparación de compuestos de la fórmula 4* de acuerdo con la reivindicación 6, en la cual

R1 es metilo,

R2 es metilo,

R3a es hidrógeno,

R3b es hidrógeno,

R4a es metoxi, etoxi o metoxietoxi,

Arom es un radical fenilo y

X es O (oxígeno) NH o N-Prot,

o sus sales.

8. El uso de los compuestos de la fórmula 1* de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual

R1 es metilo,

R2 es metilo,

R3a es hidrógeno,

ES 2 271 317 T3

R3b es hidrógeno,

Arom es un radical fenilo y

5 X es N-Prot,

donde Prot es un grupo protector de amino,

para la preparación de compuestos de la fórmula 4* de acuerdo con la reivindicación 6, en la cual

10

R1 es metilo,

R2 es metilo,

15

R3a es hidrógeno,

R3b es hidrógeno,

R4a es metoxi, etoxi o metoxietoxi,

20

Arom es un radical fenilo y

X es NH o N-Prot,

25

o sus sales.

9. El uso de los compuestos de la fórmula 1* de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual

R1 es metilo,

30

R2 es metilo,

R3a es hidrógeno,

35

R3b es hidrógeno,

Arom es un radical fenilo y

X es N-Prot,

40

donde Prot es un grupo protector de amino,

para la preparación de compuestos de la fórmula 4* de acuerdo con la reivindicación 6, en la cual

45

R1 es metilo,

R2 es metilo,

R3a es hidrógeno,

50

R3b es hidrógeno,

R4a es metoxi, etoxi o 2-metoxietoxi,

55

Arom es un radical fenilo y

X es NH o N-Prot,

60

o sus sales, que comprende hacer reaccionar los compuestos de la fórmula 1* con metanol, etanol o 2-metoxietanol y, en caso deseado, eliminar después el grupo protector de amino.

65