



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 301 984**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04729875 .7**
86 Fecha de presentación : **28.04.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1625129**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.02.2006**

54 Título: **Dihidroquinazolinas sustituidas con heterociclilo y su uso como agente antivírico.**

30 Prioridad: **09.05.2003 DE 103 20 780**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

73 Titular/es: **Bayer HealthCare AG.**
51368 Leverkusen, DE

72 Inventor/es: **Wunberg, Tobias;**
Baumeister, Judith;
Jeske, Mario;
Nell, Peter;
Nikolic, Susanne;
Süssmeier, Frank;
Zimmermann, Holger;
Grosser, Rolf;
Henninger, Kerstin;
Hewlett, Guy;
Keldenich, Jörg y
Lang, Dieter

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 301 984 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

Dihidroquinazolinas sustituidas con heterociclilo y su uso como agente antivírico.

5 La invención se refiere a dihidroquinazolinas sustituidas con heterociclilo y a procedimientos para su preparación, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente para uso como agentes antivíricos, particularmente contra citomegalovirus.

10 Se describe la síntesis de dihidroquinazolinas en Saito, T. y col., *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 209-212 y en Wang F., y col., *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8651-8654.

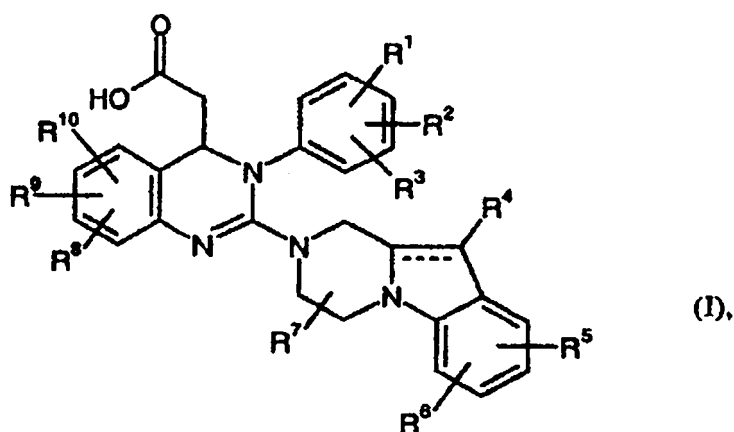
Se describen 4-anilinoquinazolinas con efecto antivírico contra citomegalovirus en el documento EP 1.201.765.

15 Están presentes en el mercado, por cierto, agentes de acción antivírica de otros tipos estructurales, pero que pueden llevar regularmente al desarrollo de resistencia. Son por tanto deseables nuevos agentes para una terapia eficaz.

Es por tanto un objetivo de la presente invención poner a disposición nuevos compuestos con efecto antivírico igual o mejorado para el tratamiento de enfermedades infecciosas víricas en hombres y animales.

20 Sorprendentemente, se ha encontrado que las dihidroquinazolinas sustituidas con heterociclilo descritas en la presente invención son antivíricas eficaces.

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula



en la que

45 representa un enlace sencillo o doble,

R¹ representa hidrógeno, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

R² representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

50 R³ representa amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilsulfonilo o alquilaminosulfonilo,

o uno de los restos R¹, R² y R³ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo y los otros dos forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano,

R⁴ representa hidrógeno o alquilo,

60 R⁵ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, formilo, carboxi, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, aminocarbonilo o nitro,

en los que el alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, amino, alquilamino, hidroxilo y arilo,

65 R⁶ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, formilo, carboxi, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, aminocarbonilo o nitro,

ES 2 301 984 T3

en los que el alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, amino, alquilamino, hidroxilo y arilo,

o

5 R⁵ y R⁶ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano,

R⁷ representa hidrógeno o alquilo,

10 R⁸ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, formilo, carboxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro o un heterociclo de 5 a 7 miembros unido por nitrógeno,

15 R⁹ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxi, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

y

20 R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxi, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

25 Los compuestos según la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos citados a continuación como ejemplo(s) de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en la medida en que en los compuestos citados a continuación comprendidos en la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

30 Los compuestos según la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención se refiere por tanto a los enantiómeros o diastereómeros y a sus respectivas mezclas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, pueden aislarse los componentes individuales estereoisoméricos de modo conocido.

35 En caso de que los compuestos según la invención puedan presentarse en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

40 Como sales, se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Pero están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los compuestos según la invención.

45 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

50 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden también sales de bases habituales como, por ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales alcalinotérricas (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C como, por ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

55 Como solvatos, se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que se realiza la coordinación con agua.

60 En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique otra cosa:

65 *Alquilo per se* y “*alc*” y “*alquil*” en *alcoxi*, *alquiltio*, *alquilamino*, *alquilaminocarbonilo*, *alquilcarbonilo*, *alquil-sulfonilo*, *alquilaminosulfonilo* y *alcoxicarbonilo* representan un resto alquilo lineal o ramificado generalmente de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, con especial preferencia 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo y preferiblemente, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

ES 2 301 984 T3

Alcoxi representa, por ejemplo y preferiblemente, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Alquiltio representa, por ejemplo y preferiblemente, metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, *terc*-butiltio, n-pentiltio y n-hexiltio.

Alquilamino representa un resto alquilamino con uno o dos sustituyentes alquilo (elegidos independientemente entre sí), por ejemplo y preferiblemente, metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N-terc*-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-n-pentilamino y *N*-n-hexil-*N*-metilamino. Alquilo C₁-C₃-amino representa preferiblemente un resto monoalquilamino de 1 a 3 átomos de carbono o un resto dialquilamino respectivamente de 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

Alquilaminocarbonilo representa un resto alquilaminocarbonilo con uno o dos sustituyentes alquilo (elegidos independientemente entre sí), por ejemplo y preferiblemente, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-n-propilaminocarbonilo, *N*-isopropil-*N*-n-propilaminocarbonilo, *N-terc*-butil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-n-pentilaminocarbonil y *N*-n-hexil-*N*-metilaminocarbonilo. Alquilo C₁-C₃-aminocarbonilo representa, por ejemplo, un resto monoalquilaminocarbonilo de 1 a 3 átomos de carbono o un resto dialquilaminocarbonilo respectivamente de 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

Alquilsulfonilo representa, por ejemplo y preferiblemente, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo y n-hexilsulfonilo.

Alquilaminosulfonilo representa un resto alquilaminosulfonilo con uno o dos sustituyentes alquilo (elegidos independientemente entre sí), por ejemplo y preferiblemente, metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, *terc*-butilaminosulfonilo, n-pentilaminosulfonilo, n-hexilaminosulfonilo, *N,N*-dimetilaminosulfonilo, *N,N*-dietilaminosulfonilo, *N*-etil-*N*-metilaminosulfonilo, *N*-metil-*N*-n-propilaminosulfonilo, *N*-isopropil-*N*-n-propilaminosulfonilo, *N-terc*-butil-*N*-metilaminosulfonilo, *N*-etil-*N*-n-pentilaminosulfonilo y *N*-n-hexil-*N*-metilaminosulfonilo. Alquilo C₁-C₃-aminosulfonilo representa, por ejemplo, un resto monoalquilaminosulfonilo de 1 a 3 átomos de carbono o un resto dialquilaminosulfonilo respectivamente de 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

Alquilcarbonilo representa, por ejemplo y preferiblemente, acetilo y propanoilo.

Alcoxycarbonilo representa, por ejemplo y preferiblemente, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, n-pentoxycarbonilo y n-hexoxycarbonilo.

Arilo representa un resto carbocíclico aromático mono- a tricíclico generalmente de 6 a 14 átomos de carbono, por ejemplo y preferiblemente, fenilo, naftilo y fenantrenilo.

Heterociclo de 5 a 7 miembros unido por nitrógeno representa un resto heterocíclico no aromático monocíclico unido por nitrógeno generalmente de 5 a 7, preferiblemente 5 ó 6, átomos de anillo y hasta 2, preferiblemente hasta un heteroátomo y/o heterogrupo adicional del grupo de N, O, S, SO, SO₂. El heterociclo puede ser saturado o parcialmente insaturado. Se prefieren heterociclos saturados monocíclicos de 5 a 6 miembros con hasta un heteroátomo adicional del grupo de O, N y S como, por ejemplo y preferiblemente, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor y cloro.

Un símbolo * en un átomo de carbono significa que el compuesto se presenta en forma enantioméricamente pura respecto a la configuración en ese átomo de carbono, lo que supone en el marco de la presente invención un exceso enantiomérico de más de un 90% (>90% de ee).

Se prefieren aquellos compuestos de fórmula (I) en los que

..... representa un enlace sencillo o doble,

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, flúor o cloro,

R³ representa alquilo C₁-C₄, ciano, flúor, cloro, nitro o trifluorometilo,

o uno de los restos R¹, R² y R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo y los otros dos forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano,

ES 2 301 984 T3

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, carboxi, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxí, amino, alquil C₁-C₆-amino o nitro,

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, carboxi, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxí, amino, alquil C₁-C₆-amino o nitro,

o

R⁵ y R⁶ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un 1,3-dioxolano,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, carboxi, aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, trifluorometilo, flúor, cloro, ciano, hidroxí o nitro,

R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, flúor, cloro, ciano o hidroxí,

y

R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, ciano o hidroxí.

Se prefieren especialmente entre ellos aquellos compuestos de fórmula (I) en los que

..... representa un enlace sencillo o doble,

R¹ representa hidrógeno, metilo, metoxi, metiltio, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno,

R³ representa metilo, ciano, flúor, cloro, nitro o trifluorometilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno, metilo, metoxi, flúor o cloro,

R⁶ representa hidrógeno, metilo, metoxi, flúor o cloro,

R⁷ representa hidrógeno,

R⁸ representa aminocarbonilo, flúor, cloro, ciano o hidroxí,

R⁹ representa hidrógeno

y

R¹⁰ representa hidrógeno.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que representa un enlace sencillo.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R¹ representa hidrógeno, metilo, metoxi o flúor.

Se prefieren especialmente entre ellos aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R¹ representa metoxi.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R¹ está unido al anillo fenilo por la posición orto respecto al punto de unión del anillo fenilo. Por punto de unión del anillo fenilo sustituido con los restos R¹, R² y R³, se entiende en el marco de la presente invención el átomo de carbono del anillo fenilo unido a uno de los dos átomos de nitrógeno de la dihidroquinazolina según la fórmula (I).

Se prefieren especialmente aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R¹ representa metoxi y R¹ está unido al anillo fenilo por la posición orto respecto al punto de unión del anillo fenilo.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R² representa hidrógeno.

ES 2 301 984 T3

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R³ representa trifluorometilo, cloro, metilo, isopropilo o *tert*-butilo.

Se prefieren especialmente entre ellos aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa trifluorometilo, cloro o metilo.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R¹ está unido al anillo fenilo por la posición orto respecto al punto de unión del anillo fenilo y R³ está unido al anillo fenilo por la posición meta respecto al punto de unión del anillo fenilo contrapuesta a R¹.

Se prefieren especialmente aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R¹ está unido al anillo fenilo por la posición orto con respecto al punto de unión del anillo fenilo. R³ representa trifluorometilo, cloro o metilo y R³ está unido al anillo fenilo en posición meta con respecto al punto de unión del anillo fenilo contrapuesta a R¹.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R⁴ representa hidrógeno.

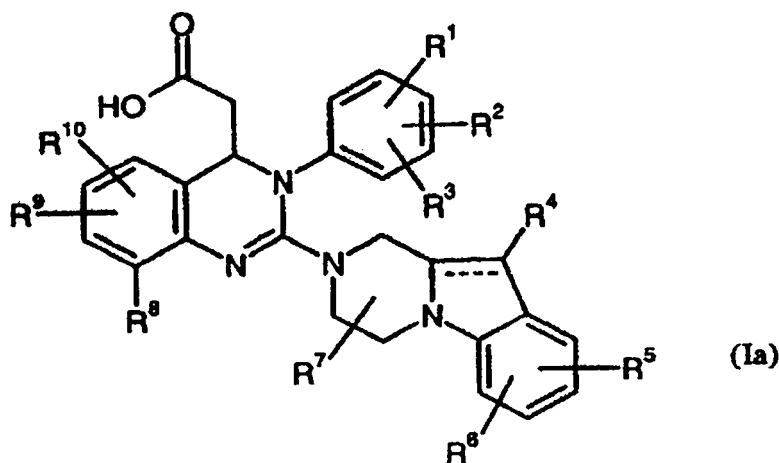
Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R⁵ representa hidrógeno, metilo, metoxi, flúor o cloro.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R⁶ representa hidrógeno, metilo, metoxi o flúor.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R⁷ representa hidrógeno.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R⁸ representa flúor.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R⁸ representa flúor y R⁸, como se describe en la fórmula



está unido a la parte aromática de la dihidroquinazolina.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R⁹ representa hidrógeno.

Se prefieren especialmente entre ellos aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R¹⁰ representa hidrógeno, metilo o flúor.

Las definiciones de restos dadas individualmente en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos se sustituyen a voluntad, independientemente de las respectivas combinaciones de restos dadas, también por definiciones de restos de otra combinación.

Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos citados anteriormente.

Es objeto de la invención además un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en el que

ES 2 301 984 T3

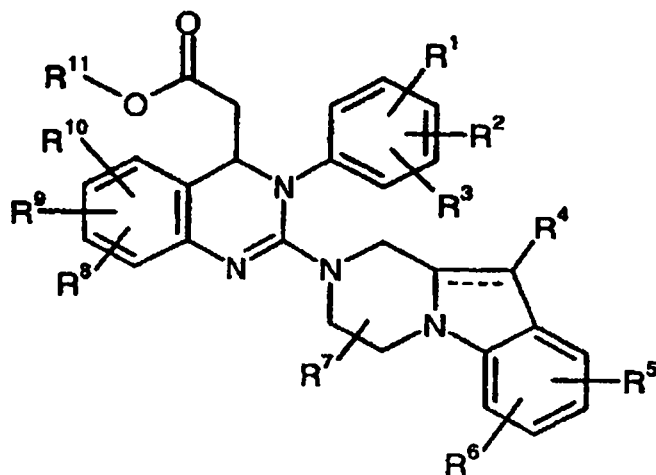
según el procedimiento [A], se hacen reaccionar compuestos de fórmula

5

10

15

20



(I),

en la que

25

....., R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado dado anteriormente,

y

30

R¹¹ representa alquilo, preferiblemente metilo o etilo,

con bases

o

35

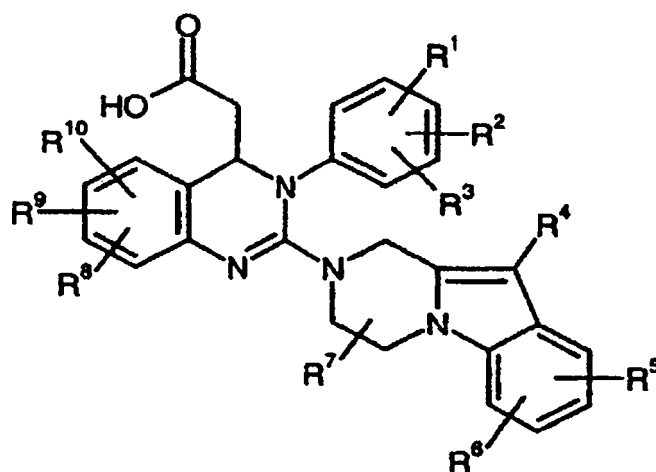
según el procedimiento [B], se hacen reaccionar compuestos de fórmula

40

45

50

55



(Ib),

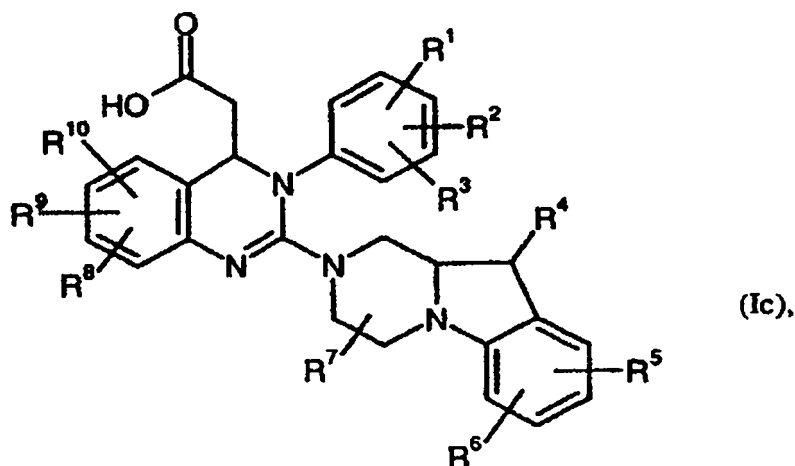
en la que

60

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado dado anteriormente,

65

mediante reacción con agentes de reducción hasta compuestos de fórmula



25 en la que

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ y R^{10} tienen el significado dado anteriormente.

30 La reacción según el procedimiento [A] se realiza en general en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente a presión normal.

Son bases, por ejemplo, hidróxidos alcalinos como hidróxido de sodio, litio o potasio, o carbonatos alcalinos como carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio, dado el caso en disolución acuosa, preferiblemente hidróxido de sodio en agua.

35 Son disolventes inertes, por ejemplo, éteres como 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o *tert*-butanol, o mezclas de disolventes, preferiblemente dioxano o tetrahidrofurano.

40 La reacción según el procedimiento [B] se realiza dado el caso en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 0°C hasta temperatura ambiente a presión normal.

45 Son agentes de reducción, por ejemplo, estaño/ácido clorhídrico, o hidrogenaciones con hidrógeno con catalizadores como paladio-carbono, platino, óxido de platino, níquel Raney, Rh(acac)(cod)-2PPh₃, así como combinaciones de donantes de hidruro con ácidos.

Son donantes de hidruro, por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de potasio, BH₃·THF, [F₃CC(O)O]₂ BH·THF o trietilsilano.

50 Son ácidos, por ejemplo, ácidos carboxílicos como ácido acético o ácido trifluoroacético.

Se prefiere cianoborohidruro de sodio/ácido acético glacial con ácido acético glacial como disolvente.

55 Son disolventes inertes, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, éteres como dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, preferiblemente etanol.

Los compuestos de fórmula (Ib) pueden prepararse según el procedimiento [A].

60

65

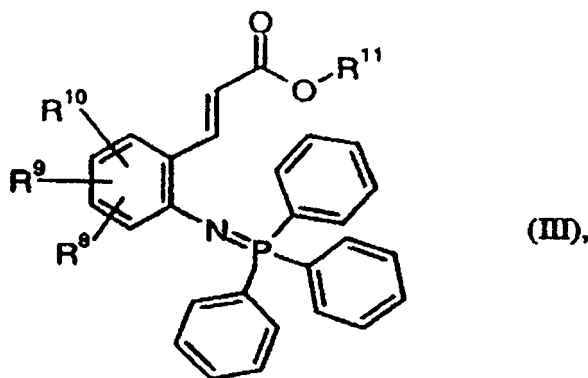
ES 2 301 984 T3

Los compuestos de fórmula (II) son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula

5

10

15



en la que

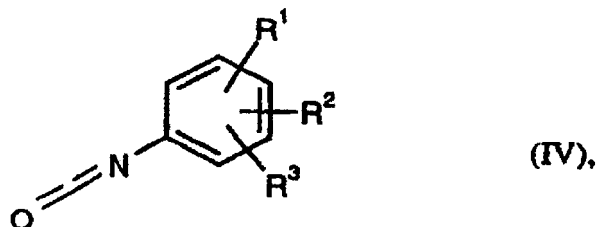
20

R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} tienen el significado dado anteriormente,

en una reacción de dos etapas, en primer lugar con compuestos de fórmula

25

30



en la que

35

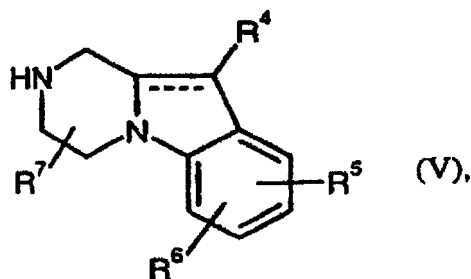
R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado anteriormente

y a continuación con compuestos de fórmula

40

45

50



en la que

55

....., R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado dado anteriormente.

La reacción se realiza en ambas etapas en general en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta 100°C a presión normal. En la segunda etapa, se añade dado el caso gel de sílice a la mezcla de reacción. La reacción se realiza preferiblemente con un procesamiento entre la primera y segunda etapas.

60

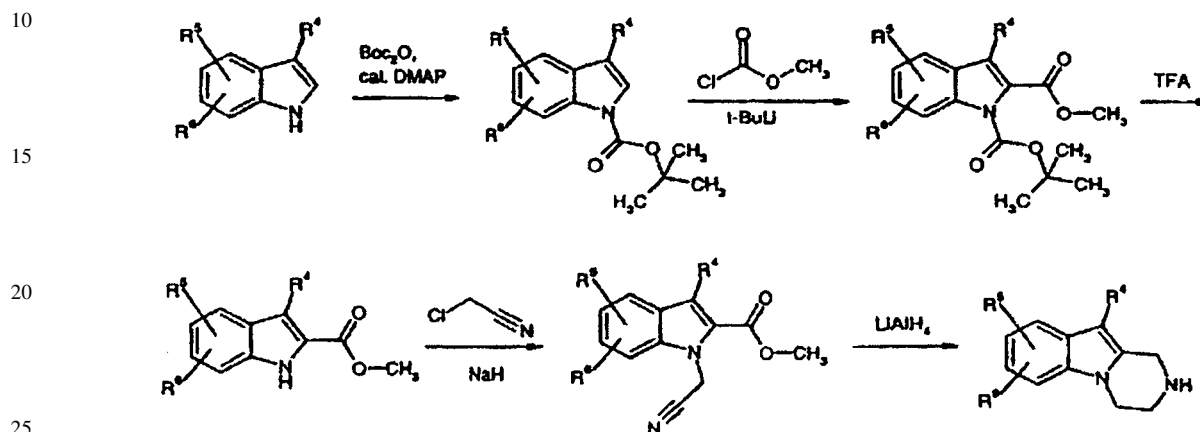
65

Son disolventes inertes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres como dietiléter, metil-*tert*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o acetato de etilo, o mezclas de disolventes, preferiblemente cloruro de metileno.

ES 2 301 984 T3

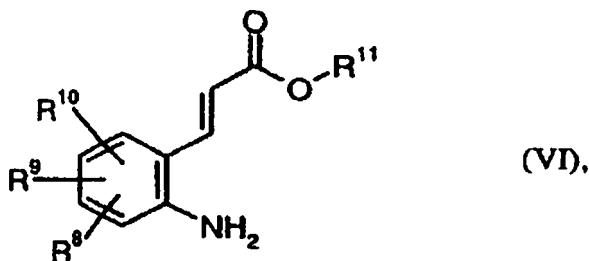
Los compuestos de fórmula (IV) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes reactantes.

Los compuestos de fórmula (V) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes reactantes (por ejemplo, J. Chang-Fong y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 155-158; Y. Nakamura y col., *Org. Lett.* **2002**, 4, 2317-2320; L.D. Basanagoudar y col., *Ind. J. Chem.* **1991**, 30B, 1014-1017; S.B. Rajur y col., *Ind. J. Chem.* **1989**, 28B, 1065-1068; A.C. Cheng, y col., *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5258-5262):



Los reactivos necesarios para ello son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes reactantes.

Los compuestos de fórmula (III) son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la que

R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} tienen el significado dado anteriormente,

con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono.

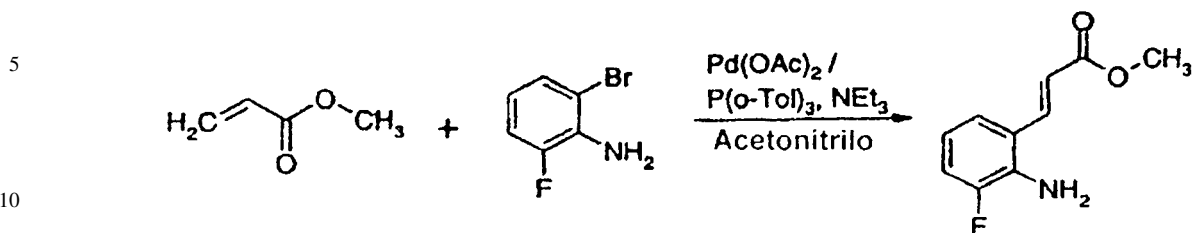
La reacción se realiza en general en disolventes inertes en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a 50°C a presión normal.

Son disolventes inertes, por ejemplo, éteres como dietiléter, metil-*tert*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, preferiblemente acetonitrilo.

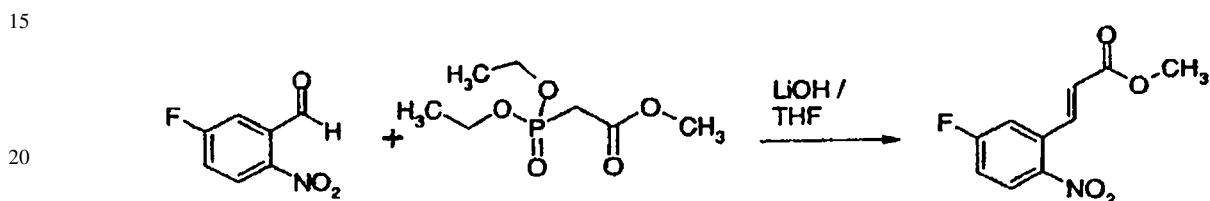
Son bases, por ejemplo, carbonatos alcalinos y alcalinotérreos como carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio o aminas como trietilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina o piridina, preferiblemente trietilamina.

Los compuestos de fórmula (VI) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes reactivos, por ejemplo, mediante una reacción de Heck o una reacción de Wittig-Horner según el siguiente esquema de síntesis:

Reacción de Heck



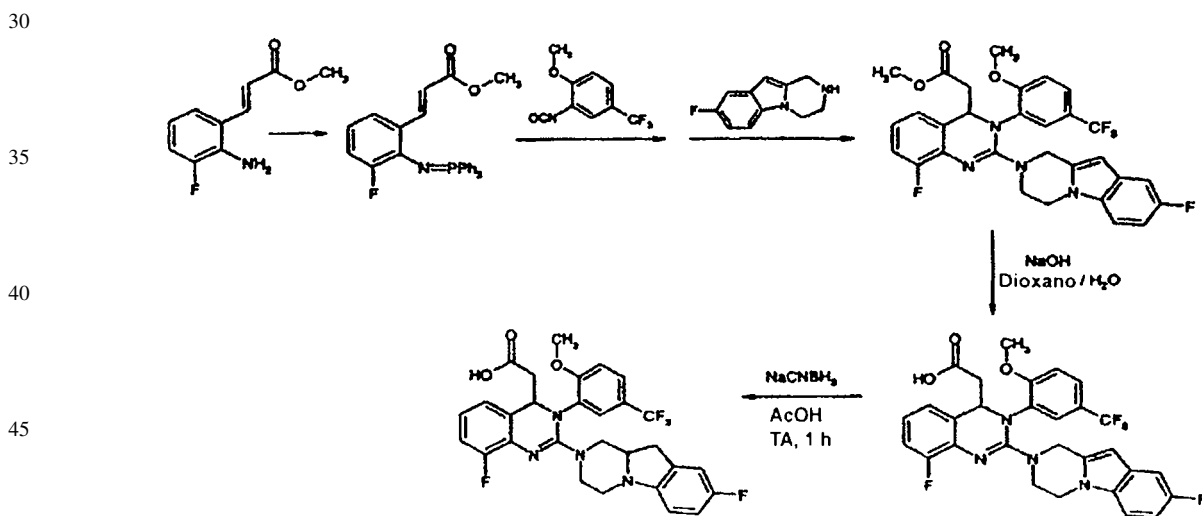
Reacción de Wittig-Horner



25 Los reactivos necesarios para ello son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes reactantes.

La preparación de los compuestos según la invención puede ilustrarse mediante el siguiente esquema de síntesis.

Esquema de síntesis



50 Los compuestos de fórmula general (I) según la invención muestran un espectro de acción sorprendente imprevisible. Muestran un efecto antivírico contra representantes del grupo de *Herpesviridae* (herpesvirus), ante todo contra citomegalovirus (CMV), particularmente contra el citomegalovirus humano (HCMV).

55 Como campos de indicación, pueden citarse por ejemplo:

- 60
- 65
- 1) El tratamiento y la profilaxis de infecciones por HCMV en pacientes de SIDA (retinitis, neumonitis, infecciones gastrointestinales).
 - 2) El tratamiento y la profilaxis de infecciones por citomegalovirus en pacientes de trasplante de médula ósea y órganos que sufren una neumonitis o encefalitis por HCMV, así como una infección gastrointestinal y sistémica por HCMV a menudo potencialmente mortal.
 - 3) El tratamiento y la profilaxis de infecciones por HCMV en recién nacidos y niños pequeños.
 - 4) El tratamiento de una infección aguda por HCMV en embarazadas.
 - 5) El tratamiento de infección por HCMV en pacientes inmunosuprimidos en cáncer y terapia de cáncer.

ES 2 301 984 T3

- 6) El tratamiento de pacientes de cáncer positivos de HCMV con el objetivo de reducir la progresión tumoral mediada por HCMV (véase J. Cinatl y col., *FEMS Microbiology Reviews* **2004**, 28, 59-77).

5 Es un objeto adicional de la presente invención el empleo de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, ante todo de infecciones con virus, particularmente de los virus anteriormente citados, y de las enfermedades infecciosas causadas por ellos. Por infección vírica se entiende a continuación tanto una infección con un virus como una enfermedad causada por una infección con un virus.

10 Es un objeto adicional de la presente invención el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas.

15 Se prefiere usar los compuestos según la invención para la preparación de medicamentos que son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones con un representante del grupo de los *Herpesviridae*, especialmente un citomegalovirus, particularmente el citomegalovirus humano.

20 Son objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención y al menos uno o más principios activos adicionales, particularmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades anteriormente citadas. Como principios de combinación adecuados se citan, por ejemplo y preferiblemente: principios activos antivíricos como ganciclovir o aciclovir.

25 Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Con este fin, pueden administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o en forma de implante o prótesis endovascular.

Para estos modos de administración, los compuestos según la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

30 Para administración oral, son adecuadas formas de administración que liberan compuestos según la invención con funcionamiento rápido y/o modificado según el estado de la técnica, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos gastrorresistentes o que se disgregan retardadamente o insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/oblas de disgregación rápida en la cavidad oral, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones.

35 La administración parenteral puede ocurrir evitando una etapa de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluyendo una resorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral, son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados de inyección e infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

40 Para los demás modos de administración son adecuadas, por ejemplo, presentaciones farmacéuticas de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, disoluciones o pulverizadores nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas de administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos, leches, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes o prótesis endovasculares.

45 Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas de administración indicadas. Esto puede ocurrir de modo conocido mediante mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Se cuentan entre estos coadyuvantes, entre otros, portadores (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/u olor.

50 Son objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente junto con uno o más coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados, así como su uso con los fines anteriormente citados.

55 En general, ha mostrado ser beneficioso en administración intravenosa administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces, y en administración oral, la dosificación asciende aproximadamente a 0,01 a 50 mg/kg, preferiblemente 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal.

60 A pesar de ello, puede ser necesario dado el caso apartarse de las cantidades citadas, dependiendo por cierto del peso corporal, modo de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparado y momento o intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de

ES 2 301 984 T3

la cantidad mínima anteriormente citada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior citado. En el caso de administración de cantidades mayores, puede ser recomendable dividir éstas en varias tomas individuales a lo largo del día.

- 5 Los datos porcentuales en los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

10

Abreviaturas

	aprox.	aproximadamente
15	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	CDCl ₃	deuterocloroformo
20	TLC	cromatografía de capa fina
	DCI	ionización química directa (en EM)
25	DCM	diclorometano
	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMSO	dimetilsulfóxido
30	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	d.t.	del teórico
35	AcOEt	acetato de etilo
	EI	ionización por choque electrónico (en EM)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
40	Pf.	punto de fusión
	sat.	saturado
45	h	hora
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alto rendimiento
	conc.	concentrado
50	CL-EM	cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masas
	LDA	diisopropilamiduro de litio
55	MTBE	metil- <i>tert</i> -butiléter
	min	minutos
	EM	espectroscopía de masas
60	RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
	Pd-C	paladio sobre carbón
65	%	porcentual
	HPLC-FI	HPLC en fase inversa

ES 2 301 984 T3

	TA	temperatura ambiente
	T _R	tiempo de retención (en HPLC)
5	THF	tetrahidrofurano

Procedimientos generales de CL-EM y HPLC

10 Procedimiento 1 (HPLC analítica): columna: Kromasil C18 60 mm x 2 mm; temperatura: 30°C; flujo: 0,75 ml/min; eluyente A: HClO₄ 0,005 M, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,5 min, 98% de A → 4,5 min, 10% de A → 6,5 min, 10% de A.

15 Procedimiento 2 (HPLC preparativa): columna: GromSil C18, 250 mm x 30 mm; flujo: 50 ml/min; tiempo de proceso: 38 min; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, gradiente: 10% de B (3 min) → 90% de B (31 min) → 90% de B (34 min) → 10% de B (34,01 min); detección UV: 210 nm.

20 Procedimiento 3 (CL-EM): columna: GromSil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 μm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min, 100% de A → 0,2 min, 100% de A → 2,9 min, 30% de A → 3,1 min, 10% de A → 4,5 min, 10% de A; estufa: 55°C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

25 Procedimiento 4 (HPLC preparativa, separación de enantiómeros): columna: selector de gel de sílice quirral, material de empaquetamiento KBD 8361 (250 mm x 30 mm) basada en el selector poli(*N*-metacrilóil-L-leucin-1-mentilamida); temperatura: 23°C; eluyente: metil-*terc*-butiléter; flujo: 100 ml/min; compuesto disuelto en MTBE/acetato de etilo (9:1).

30 Procedimiento 5 (CL-EM): columna: GromSil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3,0 μm; eluyente A: agua + 500 μl de ácido fórmico al 50%/l, eluyente B: acetonitrilo + 500 μl de ácido fórmico al 50%/l; gradiente: 0,0 min, 0% de B → 2,9 min, 70% de B → 3,1 min, 90% de B → 4,5 min, 90% de B; estufa: 50°C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

35 Procedimiento 6 (CL-EM): instrumento: Micromass Quattro LCZ, HP1100; columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 μm; eluyente A: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico; eluyente B: agua + 0,1% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min, 10% de A → 4,0 min 90% de A → 6,0 min, 90% de A; estufa: 40°C; flujo: 0,5 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

40 Procedimiento 7 (CL-EM): columna: GromSil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 μm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min, 100% de A → 0,2 min, 100% de A → 2,9 min, 30% de A → 3,1 min, 10% de A → 4,5 min, 10% de A; estufa: 55°C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

45 Procedimiento 8 (CL-EM): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500 μl de ácido fórmico al 50%/l; eluyente B: acetonitrilo + 500 μl de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min, 10% de B → 3,0 min, 95% de B → 4,0 min, 95% de B; estufa: 35°C; flujo: 0,0 min, 1,0 ml/min → 3,0 min, 3,0 ml/min → 4,0 min, 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

50 Procedimiento 9 (HPLC preparativa; separación de enantiómeros): columna: Daicel en fase de gel de sílice Chiralpak AD; eluyente: isohexano/etanol/dietilamina (90/10/0,02, v/v/v).

Compuestos de partida

55 *Instrucciones de trabajo [A]: Esterificación de ácidos 2-nitrocínamicos con metanol*

60 Se disponen 517,7 mmol de ácido 2-nitrocínámico en 600 ml de metanol y después se mezclan con 20 gotas de ácido sulfúrico concentrado y se calienta durante 72 horas a reflujo. Después de terminada la reacción (control de la reacción mediante TLC), se enfría la disolución de reacción con un baño de hielo. Se separan por filtración con succión los cristales generados. Se concentran algo las aguas madre y se separan por filtración con succión los cristales así generados. Se combinan ambas fracciones y se recrystalizan en metanol a TA.

65

ES 2 301 984 T3

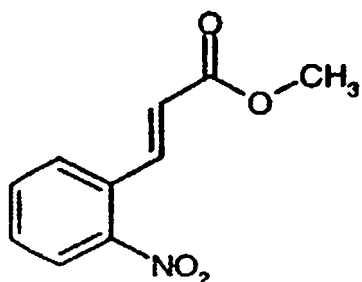
Ejemplo 1A

Éster metílico del ácido (2E)-3-(2-nitrofenil)propenoico

5

10

15



20

A partir de 100,0 g (517,7 mmol) de ácido 2-nitrocínámico, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [A] 72,6 g (68% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,21$ min.

25

Instrucciones generales de trabajo [B]: Síntesis de derivados de ácido 2-aminocínámico mediante acoplamiento de Heck a anilinas 2-halogenosustituídas

30

Se disponen en un matraz de una boca 1,0 equivalente de un arilhalogenuro con 1,6 equivalentes de éster metílico del ácido acrílico, 2,0 equivalentes de trietilamina, 0,03 equivalentes de acetato de paladio (II) y 0,03 equivalentes de tri-*o*-tolilfosfina en acetonitrilo (disolución aprox. 1 M). Se deja agitar la mezcla a reflujo durante 48 horas. Después de terminada la reacción (control de reacción mediante TLC), se separa el disolvente. Se purifica cromatográficamente el residuo por gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo= 8:2 v/v.

Ejemplo 2A

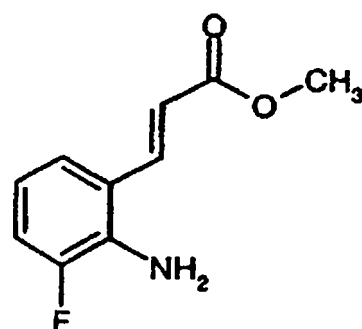
35

Éster metílico del ácido (2E)-3-[2-amino-3-fluorofenil]propenoico

40

45

50



55

A partir de 42,00 g (221,04 mmol) de 2-bromo-6-fluoroanilina, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [B] 29,66 g (68% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,14$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 196$ (M+H)⁺.

60

65

ES 2 301 984 T3

Ejemplo 3A

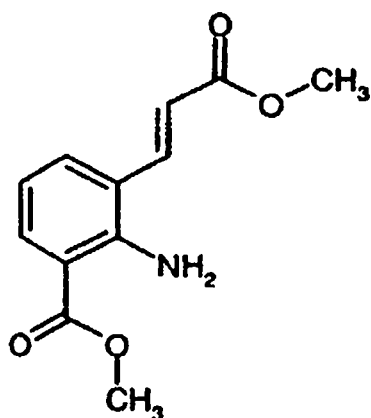
Éster metílico del ácido 2-amino-3-[(1E)-3-metoxi-3-oxo-1-propenil]benzoico

5

10

15

20



A partir de 2,00 g (8,69 mmol) de éster metílico del ácido 2-amino-3-bromobenzoico, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [B] 1,29 g (60% d.t.) de producto.

25

HPLC (procedimiento 1): T_R = 4,42 min.

EM (ESIpos): m/z = 236 (M+H)⁺.

Ejemplo 4A

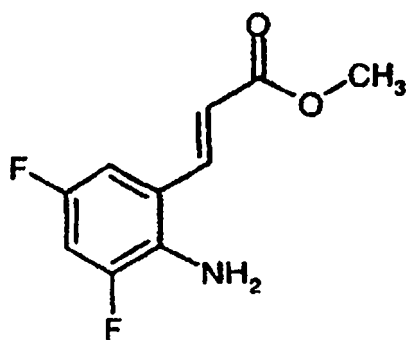
30

Éster metílico del ácido (2E)-3-[2-amino-3,5-difluorofenil]-2-propenoico

35

40

45



A partir de 3,00 g (14,42 mmol) de 2-bromo-4,6-difluoroanilina, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [B] 1,41 g (45% d.t.) de producto.

50

HPLC (procedimiento 1): T_R = 4,23 min.

EM (ESIpos): m/z = 214 (M+H)⁺.

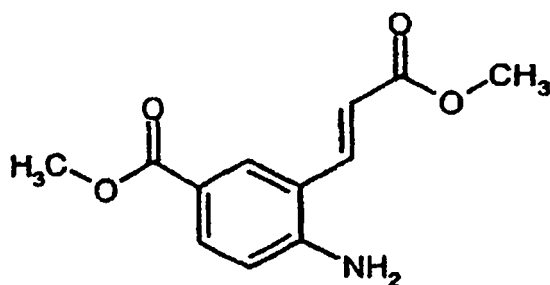
Ejemplo 5A

55

Éster metílico del ácido 4-amino-3-[(1E)-3-metoxi-3-oxo-1-propenil]benzoico

60

65



ES 2 301 984 T3

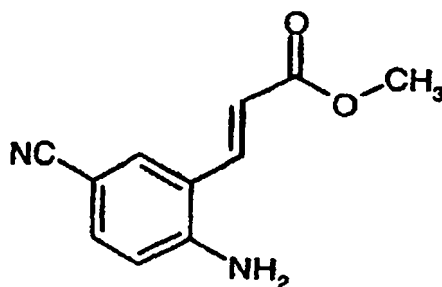
A partir de 25,00 g (90,23 mmol) de éster metílico del ácido 4-amino-3-yodobenzoico, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [B] 24,31 g (92% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,71$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 278$ (M+H)⁺.

Ejemplo 6A

Éster metílico del ácido (2E)-3-[2-amino-5-cianofenil]-2-propenoico



A partir de 1,90 g (9,64 mmol) de 3-bromo-4-aminobenzonitrilo, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [B] 1,28 g (50% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 2,85$ min.

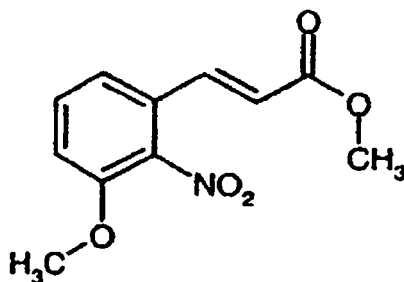
EM (DCIpos): $m/z = 220$ (M+NH₄)⁺.

Instrucciones generales de trabajo [C]: Síntesis de derivados de ácido 2-nitrocínámico sustituidos mediante reacción de Wittig-Horner a partir de benzaldehídos 2-halogenosustituidos

Se suspenden en un matraz de una boca de 100 ml 27,5 mmol de fosfonoacetato de metildietilo, 25,0 mmol de benzaldehído con 27,5 mmol de hidróxido de litio en tetrahidrofurano. Después de terminada la reacción (control de reacción mediante TLC), se mezcla la preparación con un volumen igual de agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se lavan después las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente. Se seca el producto a alto vacío a TA sin purificación adicional. Dado el caso, a impurezas elevadas se purifica por cromatografía en columna por gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo.

Ejemplo 7A

Éster metílico del ácido (2E)-3-(3-metoxi-2-nitrofenil)-2-propenoico



A partir de 2,00 g (11,04 mmol) de 3-metoxi-2-nitrobenzaldehído, se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [C] 2,46 g (92% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,37$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 238$ (M+H)⁺.

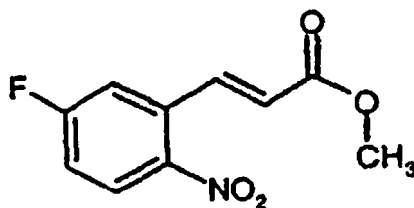
ES 2 301 984 T3

Ejemplo 8A

Éster metílico del ácido (2E)-3-(5-fluoro-2-nitrofenil)-2-propenoico

5

10



15

A partir de 20,0 g (118,3 mmol) de 5-fluoro-2-nitrobenzaldehído, se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [C] 7,25 g (27% d.t.) de producto.

20

EM (DCI): $m/z = 243$ ($M + NH_4$)⁺.

Instrucciones generales de trabajo [D]: Preparación de un 2-nitrobenzaldehído a partir de un halogenuro de bencilo

25

Se suspenden 10,0 mmol del halogenuro de bencilo con 4,1 g de tamices moleculares de 4 Å y 20,0 mmol de N-óxido de N-metilmorfolina en 45 ml de acetonitrilo. Se deja agitar hasta la reacción (control de reacción mediante TLC) a TA. Después de terminada la reacción, se separa por filtración el tamiz molecular, se concentra el disolvente y se vuelve a recoger el residuo en acetato de etilo. Se lava esta disolución en primer lugar con ácido clorhídrico 1 N y después con disolución saturada de cloruro de sodio. Se deja secar la fase orgánica separada después sobre sulfato de sodio y se vuelve a concentrar al disolvente. El producto bruto se pone a disposición según la analítica a una pureza suficientemente alta y puede volver a hacerse reaccionar directamente.

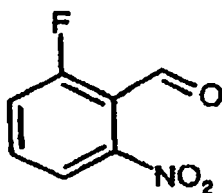
30

Ejemplo 9A

2-Fluoro-6-nitrobenzaldehído

35

40



45

A partir de 2,00 g (8,55 mmol) de bromuro de 3-fluoro-6-nitrobencilo, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [D] 1,09 g (75% d.t.) de producto.

50

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 3,58$ min.

Instrucciones generales de trabajo [E]: Reducción del grupo nitro de los derivados de ácido 2-nitrocínámico

55

Se disponen en un matraz de dos bocas de 250 ml en atmósfera de argón en 60 ml de etanol absoluto 25 mmol del compuesto nitro y 125 mmol de cloruro de estaño (II) dihidratado. Se agita a reflujo esta suspensión durante 30 min y se genera una disolución transparente. Después, se deja enfriar la disolución hasta temperatura ambiente y se vierte después sobre agua con hielo. Se ajusta el valor de pH a pH 7-8 con hidrogenocarbonato de sodio sólido o con una disolución saturada de carbonato de sodio. A continuación, se añaden 60 ml de acetato de etilo y se filtra la sal de estaño precipitada sobre aprox. 1 cm de grosor de capa de tierra de diatomeas. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa de nuevo con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se lava una vez con disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra el disolvente aprox. a la mitad. Se añade carbón activo correspondiente al 1% del peso del compuesto nitro y se calienta durante 30 minutos a reflujo (coloración de la disolución). Se separa por filtración el carbón activo y se concentra el disolvente. Se seca el residuo a alto vacío y se realiza una reacción directa hasta la siguiente etapa sin purificación adicional.

65

ES 2 301 984 T3

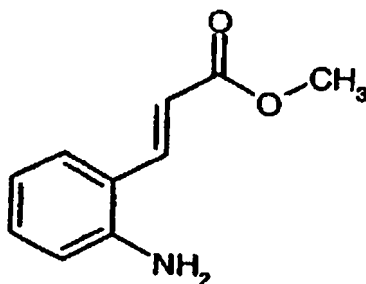
Ejemplo 10A

Éster metílico del ácido (2E)-3-[2-aminofenil]propenoico

5

10

15



A partir de 15,00 g (72,34 mmol) de compuesto nitro, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [E] 12,05 g (94% d.t.) de producto.

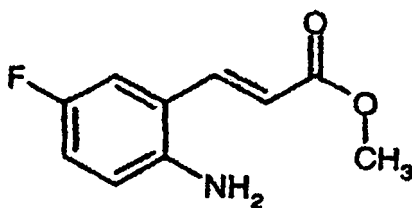
20 CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 3,29$ min.

Ejemplo 11A

Éster metílico del ácido 3-[2-amino-6-fluorofenil]propenoico

25

30



35 A partir de 7,25 g (32,2 mmol) de compuesto nitro del ejemplo 8A, se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [E] 5,0 g (58% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 3,33$ min.

40 *Instrucciones generales de trabajo [F]: Síntesis de iminofosforanos mediante reacción de Appel de las anilinas sustituidas*

Se disuelven en un matraz de una boca de 50 ml 10,0 mmol de éster del ácido 2-aminocinámico, 20,0 mmol de trifenilfosfina, 100,0 mmol de tetracloruro de carbono y 100,0 mmol de trietilamina en 20 ml de acetonitrilo. Se deja agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de terminada la reacción (control de reacción mediante TLC o HPLC analítica), se separa el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo= 7:3.

Ejemplo 12A

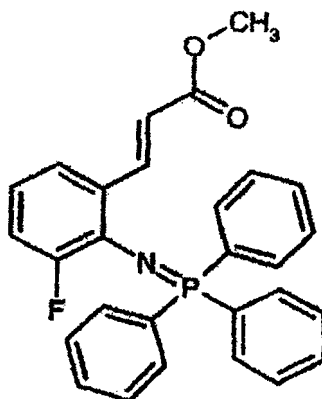
50

Éster metílico del ácido (2E)-3-{3-fluoro-2-[(trifenilfosforaniliden)amino]fenil}-propenoico

55

60

65



ES 2 301 984 T3

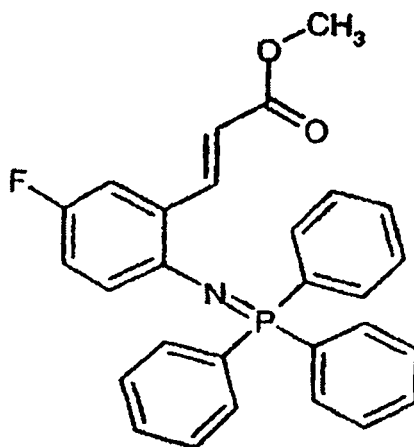
A partir de 2,93 g (150,1 mmol) de compuesto amino del ejemplo 2A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [F] 55,0 g (80% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,46$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 456$ (M+H)⁺.

Ejemplo 13A

10 *Éster metílico del ácido (2E)-3-[5-fluoro-2-[(trifenilfosforaniliden)amino]fenil]-propenoico*



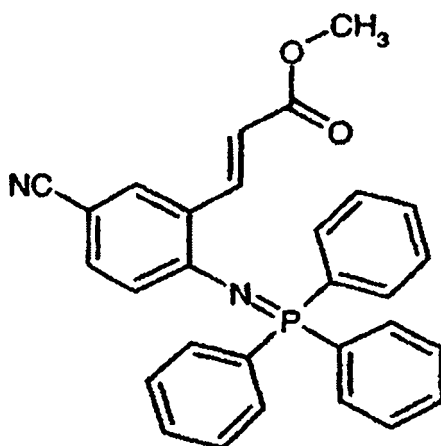
30 A partir de 50,0 g (256,2 mmol) de compuesto amino del ejemplo 11A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [F] 89,6 g (77% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,36$ min

EM (ESIpos): $m/z = 456$ (M+H)⁺.

Ejemplo 14A

40 *Éster metílico del ácido (2E)-[5-ciano-2-[(trifenilfosforaniliden)amino]fenil]-propenoico*



60 A partir de 1,24 g (4,60 mmol) de compuesto amino del ejemplo 6A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [F] 2,12 g (92% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,42$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 463$ (M+H)⁺.

65 *Instrucciones de trabajo generales [G]: Protección de indoles con terc-butiloxicarbonilo*

Se disponen 7,6 mmol de indol y 9,2 mmol de dicarbonato de di-*terc*-butilo en 16 ml de acetonitrilo, y después se mezclan con 0,8 mmol de 4-dimetilaminopiridina. Se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después de terminada

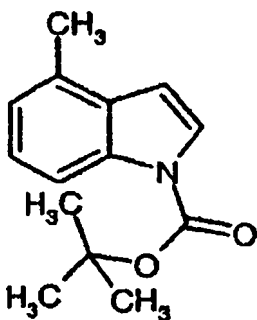
ES 2 301 984 T3

la reacción (control de reacción por TLC), se añaden 25 ml de acetato de etilo a la disolución de reacción. Se lava la fase orgánica con 50 ml de agua y 50 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, a continuación se seca sobre sulfato de sodio y se concentra.

5 Ejemplo 15A

Éster terc-butílico del ácido 4-metilindol-1-carboxílico

10



15

20

A partir de 1,0 g (7,6 mmol) de 4-metilindol, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [G] 1,8 g (98% d.t.) de producto.

25 HPLC (procedimiento 1): $T_R = 5,50$ min.

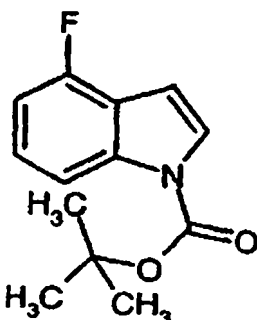
EM (ESIpos): $m/z = 232$ (M+H)⁺.

Ejemplo 16A

30

Éster terc-butílico del ácido 4-fluoroindol-1-carboxílico

35



40

45

A partir de 3,0 g (22,2 mmol) de 4-fluoroindol, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [G] 5,1 g (97% d.t.) de producto.

50 HPLC (procedimiento 1): $T_R = 5,53$ min.

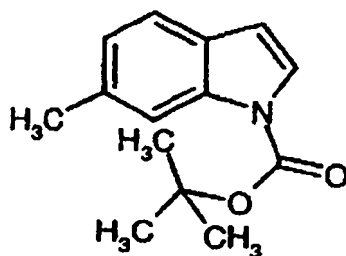
EM (ESIpos): $m/z = 236$ (M+H)⁺.

Ejemplo 17A

55

Éster terc-butílico del ácido 6-metilindol-1-carboxílico

60



65

ES 2 301 984 T3

A partir de 3,0 g (22,9 mmol) de 6-metilindol, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [G] 5,2 g (96% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 5,68$ min.

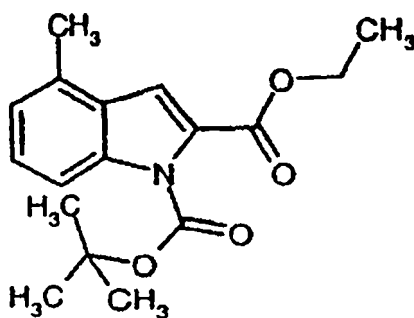
EM (ESIpos): $m/z = 232$ (M+H)⁺.

Instrucciones generales de trabajo [H]: Producción de ésteres de ácidos indol-2-carboxílicos

Se disuelven en atmósfera de argón 7,8 mmol de éster *tert*-butílico del ácido indol-1-carboxílico en 30 ml de THF absoluto y se enfrían a -78°C. Se añaden lentamente 11,7 mmol de *tert*-butil-litio (1,7 M en pentano). Se agita durante 60 minutos a -78°C, se añaden lentamente 23,3 mmol de éster etílico del ácido clorofórmico y se agita durante 10 minutos a -78°C. A continuación, se calienta durante un intervalo de 30 minutos a temperatura ambiente y se agita durante 60 minutos adicionales a esta temperatura. Se añaden 10 ml de agua con enfriamiento con hielo y se extrae con 25 ml de acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (dos veces, 25 ml). Se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se concentran y se purifican por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo: 25:1).

Ejemplo 18A

Éster 1-*tert*-butílico 2-etílico del ácido 4-metilindol-1,2-dicarboxílico



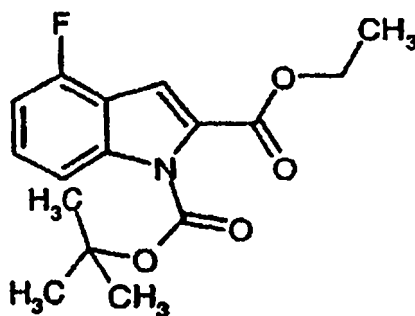
A partir de 1,8 g (7,8 mmol) de 4-metilindol protegido con Boc (ejemplo 15A), se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [H] 1,5 g (62% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 5,30$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 304$ (M+H)⁺.

Ejemplo 19A

Éster 1-*tert*-butílico 2-etílico del ácido 4-fluoroindol-1,2-dicarboxílico



A partir de 1,8 g (7,8 mmol) de 4-fluoroindol protegido con Boc (ejemplo 16A), se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [H] 1,5 g (62% d.t.) de producto.

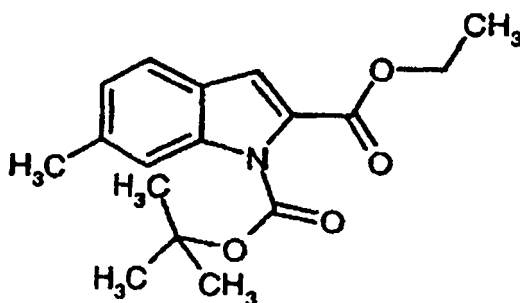
HPLC (procedimiento 1): $T_R = 5,30$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 308$ (M+H)⁺.

ES 2 301 984 T3

Ejemplo 20A

Éster 1-*terc*-butílico 2-etílico del ácido 6-metilindol-1,2-dicarboxílico



A partir de 1,5 g (6,5 mmol) de 6-metilindol protegido con Boc (ejemplo 17A), se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [H] 1,0 g (48% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 5,60$ min.

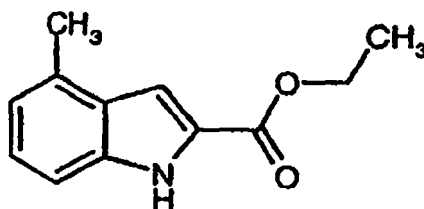
EM (ESIpos): $m/z = 290$ (M+H)⁺.

Instrucciones generales de trabajo [J]: Escisión del grupo protector Boc

Se disponen en un matraz de una boca de 25 ml 4,8 mmol del derivado de indol protegido con Boc y se mezclan con una mezcla de diclorometano/ácido trifluoroacético (4:1) correspondiente a 9,7 mmol de ácido trifluoroacético. Se deja agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de terminada la reacción (control de reacción por TLC), se separa el disolvente a vacío y se seca el producto a vacío.

Ejemplo 21A

Éster etílico del ácido 4-metilindol-2-carboxílico



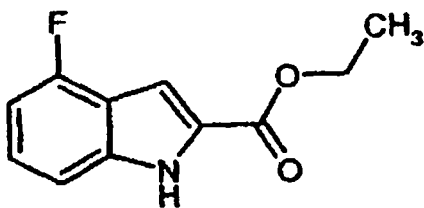
A partir de 1,5 g (4,8 mmol) de derivado de indol protegido con Boc del ejemplo 18A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [J] 0,9 g (94% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,70$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 204$ (M+H)⁺.

Ejemplo 22A

Éster etílico del ácido 4-fluoroindol-2-carboxílico



A partir de 1,0 g (3,3 mmol) de derivado de indol protegido con Boc del ejemplo 19A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [J] 0,6 g (88% d.t.) de producto.

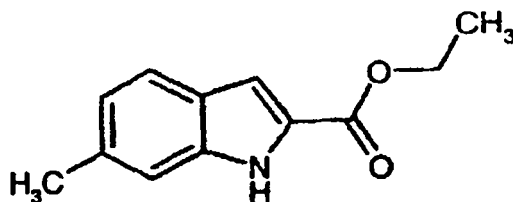
HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,69$ min.

ES 2 301 984 T3

EM (ESIpos): $m/z = 208 (M+H)^+$.

Ejemplo 23A

5 Éster etílico del ácido 6-metilindol-2-carboxílico



A partir de 1,3 g (4,3 mmol) de derivado de indol protegido con Boc del ejemplo 20A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [J] 0,8 g (96% d.t.) de producto.

CL-EM (procedimiento 8): $T_R = 2,33$ min.

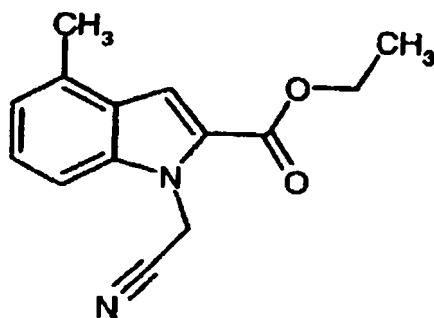
EM (ESIpos): $m/z = 157 (M-OCH_2CH_3+H)^+$.

25 Instrucciones generales de trabajo [K]: Síntesis de 1-cianometilindol

Se disuelven en atmósfera de argón 4,6 mmol de éster del ácido indol-2-carboxílico en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida y se mezcla en porciones con 5,5 mmol de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral). Después de la adición, se agita hasta finalizar el desprendimiento de gases (aprox. 30 minutos). A continuación, se enfría a 0°C y se añaden gota a gota 5,5 mmol de cloroacetnitrilo. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se mezcla la preparación con acetato de etilo y se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra.

35 Ejemplo 24A

Éster etílico del ácido 1-cianometil-4-metil-1H-indol-2-carboxílico



A partir de 0,9 g (4,6 mmol) de éster etílico del ácido 4-metilindol-2-carboxílico (ejemplo 21A), se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [K] 1,0 g (90% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,86$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 243 (M+H)^+$.

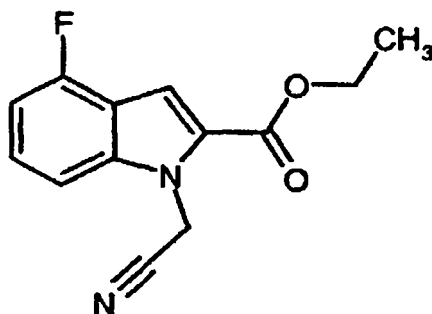
Ejemplo 25A

Éster etílico del ácido 1-cianometil-4-fluoro-1H-indol-2-carboxílico

5

10

15



A partir de 610 mg (2,9 mmol) de éster etílico del ácido 4-fluoroindol-2-carboxílico (ejemplo 22A), se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [K] 644 mg (89% d.t.) de producto.

20

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,86$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 247$ (M+H)⁺.

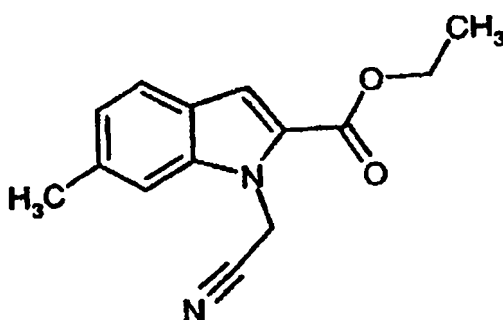
Ejemplo 26A

Éster etílico del ácido 1-cianometil-6-metil-1H-indol-2-carboxílico

30

35

40



A partir de 871 mg (4,3 mmol) de éster etílico del ácido 6-metilindol-2-carboxílico (ejemplo 23A), se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [K] 1080 mg (88% d.t.) de producto.

45

CL-EM (procedimiento 8): $T_R = 2,44$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 243$ (M+H)⁺.

Ejemplo 27A

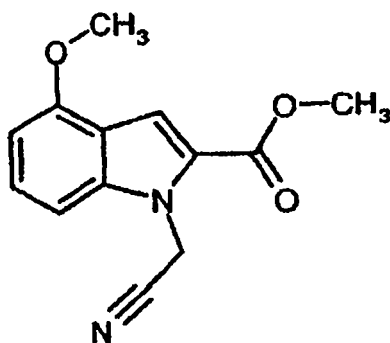
50

Éster metílico del ácido 1-cianometil-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

55

60

65



A partir de 5,0 g (24,4 mmol) de éster metílico del ácido 4-metoxiindol-2-carboxílico, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [K] 5,6 g (92% d.t.) de producto.

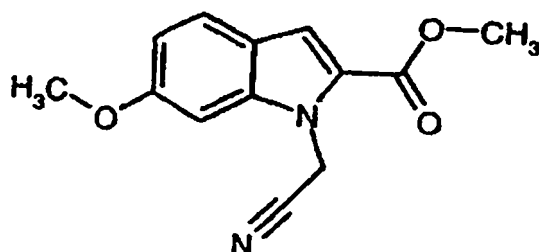
ES 2 301 984 T3

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,34$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 245$ (M+H)⁺.

5 Ejemplo 28A

Éster metílico del ácido 1-cianometil-6-metoxi-1H-indol-2-carboxílico



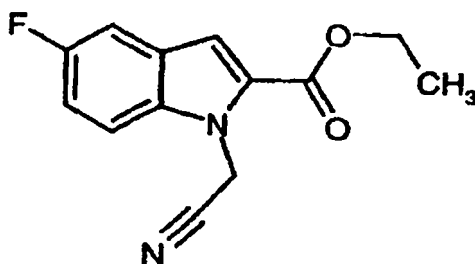
20 A partir de 500 mg (2,4 mmol) de éster metílico del ácido 6-metoxiindol-2-carboxílico, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [K] 460 mg (75% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,42$ min.

25 EM (ESIpos): $m/z = 245$ (M+H)⁺.

Ejemplo 29A

Éster etílico del ácido 1-cianometil-5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico



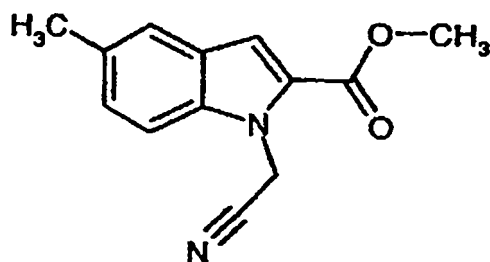
30 A partir de 5,2 g (24,9 mmol) de éster etílico del ácido 5-fluoroindol-2-carboxílico, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [K] 5,5 g (88% d.t.) de producto.

45 HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,62$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 247$ (M+H)⁺.

Ejemplo 30A

Éster metílico del ácido 1-cianometil-5-metil-1H-indol-2-carboxílico



65 A partir de 250 mg (1,3 mmol) de éster metílico del ácido 5-metilindol-2-carboxílico, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [K] 200 mg (66% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,61$ min.

ES 2 301 984 T3

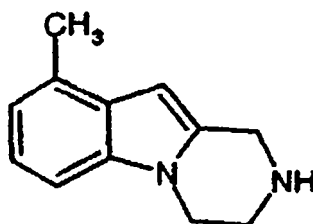
EM (ESIpos): $m/z=229$ (M+H)⁺.

Instrucciones generales de trabajo [L]: Reducción de cianometilindoles a pirazino[1,2-a]indoles

5 Se añade lentamente una suspensión de 22,4 mmol de éster del ácido 1-cianometilindol-2-carboxílico en 170 ml de dietiléter a una suspensión de 53,7 mmol de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de dietiléter en atmósfera de argón, y a continuación se agita a reflujo durante 4 horas. Después de terminada la reacción (control de reacción por HPLC), se mezcla cuidadosamente la preparación con 30 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se añaden
10 dos veces 200 ml de acetato de etilo cada vez y se agita durante 10 minutos a 80°C. Se filtra la mezcla de reacción, se lava la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (una vez, 200 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano/metanol= 50:1).

Ejemplo 31A

15 *9-Metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol*



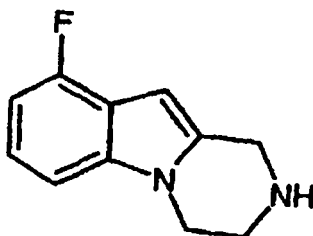
20 A partir de 1,1 g (4,3 mmol) de éster etílico del ácido 1-ciano-4-metilindol-2-carboxílico (ejemplo 24A), se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [L] 235 mg (29% d.t.) de producto.

25 HPLC (procedimiento 1): $T_R=3,68$ min.

30 EM (ESIpos): $m/z=187$ (M+H)⁺.

Ejemplo 32A

35 *9-Fluoro-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol*



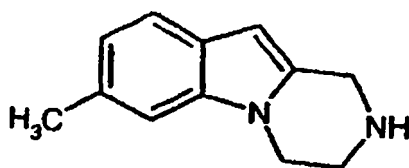
40 A partir de 632 g (2,6 mmol) de éster etílico del ácido 1-ciano-4-fluoroindol-2-carboxílico (ejemplo 25A), se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [L] 90 mg (18% d.t.) de producto.

45 CL-EM (procedimiento 5): $T_R=1,67$ min.

50 EM (ESIpos): $m/z=191$ (M+H)⁺.

Ejemplo 33A

55 *7-Metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol*



60 A partir de 1,08 g (3,8 mmol) de éster metílico del ácido 1-ciano-6-metilindol-2-carboxílico (ejemplo 26A), se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [L] 430 mg (61% d.t.) de producto.

ES 2 301 984 T3

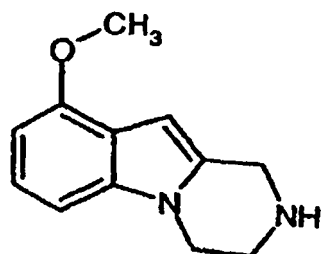
CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 1,62$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 187$ (M+H)⁺.

5 Ejemplo 34A

9-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

10



15

20 A partir de 433 mg (1,7 mmol) de éster metílico del ácido 1-ciano-4-metoxiindol-2-carboxílico (ejemplo 27A), se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [L] 143 mg (41% d.t.) de producto.

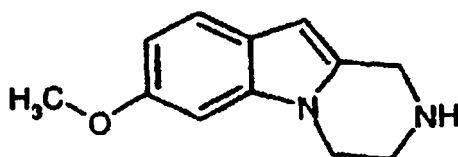
HPLC (procedimiento 1): $T_R = 3,46$ min.

25 EM (ESIpos): $m/z = 203$ (M+H)⁺.

Ejemplo 35A

30 *7-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol*

35



40 A partir de 430 mg (1,8 mmol) de éster metílico del ácido 1-ciano-6-metoxiindol-2-carboxílico (ejemplo 28A), se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [L] 172 mg (24% d.t.) de producto.

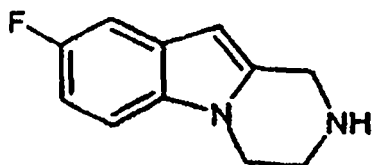
HPLC (procedimiento 1): $T_R = 3,49$ min.

45 EM (ESIpos): $m/z = 203$ (M+H)⁺.

Ejemplo 36A

50 *8-Fluoro-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol*

50



55

60 A partir de 5,5 g (22,4 mmol) de éster etílico del ácido 1-ciano-5-fluoroindol-2-carboxílico (ejemplo 29A), se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [L] 1,8 g (43% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 3,52$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 191$ (M+H)⁺.

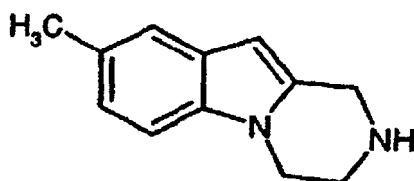
65

ES 2 301 984 T3

Ejemplo 37A

8-Metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

5



10

A partir de 170 mg (0,7 mmol) de éster metílico del ácido 1-ciano-5-metilindol-2-carboxílico (ejemplo 30A), se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [L] 88 mg (59% d.t.) de producto.

15

CL-EM (procedimiento 7): $T_R = 2,38$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 187$ (M+H)⁺.

20

Instrucciones generales de trabajo [M]: Reacción de un iminofosforano con un isocianato y posterior reacción hasta derivado de dihidroquinazolina con una amina

25

Se disuelve 1,0 equivalente del iminofosforano en 20 ml de diclorometano (disolución 0,1-0,2 M). Después, se añade 1,0 equivalente de un isocianato sustituido y se deja agitar hasta la terminación de la reacción a TA. Se realiza el control de la reacción mediante TLC o HPLC analítica.

30

Se mezcla la disolución de carbodiimida así obtenida en diclorometano con 1,0 equivalente de amina, así como una punta de espátula de gel de sílice, y se agita a temperatura ambiente hasta completar la reacción. Después de terminada la reacción (control de reacción mediante TLC o HPLC), se concentra la preparación y se purifica mediante HPLC preparativa en FI.

35

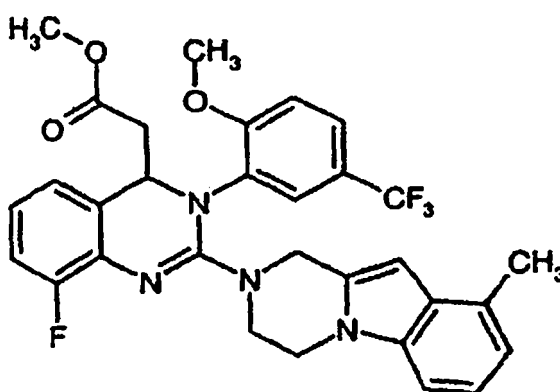
Según las circunstancias, la RMN muestra todavía una proporción variable de producto de reacción no ciclado. En estos casos, la mezcla de producto ciclado y no ciclado se recoge en dioxano, se mezcla con una punta de espátula de gel de sílice y se agita a reflujo durante 30 min a 16 h. Se separa por filtración el gel de sílice y se usa la disolución para reacciones adicionales.

Ejemplo 38A

40

Éster metílico del ácido [8-fluoro-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-2-(9-metil-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético

45



50

55

A partir de 563 mg (1,2 mmol) de iminofosforano del ejemplo 12A, 268 mg (1,2 mmol) de 2-isocianato-1-metoxi-4-(trifluorometil)benceno y 230 mg (1,2 mmol) de 9-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol del ejemplo 31A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [M] 325 mg (42% d.t.) de producto.

60

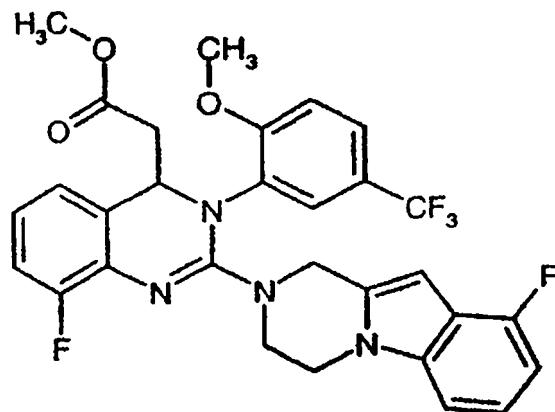
HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,98$ min.

65

EM (ESIpos): $m/z = 581$ (M+H)⁺.

Ejemplo 39A

Éster metílico del ácido [8-fluoro-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-2-(9-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético



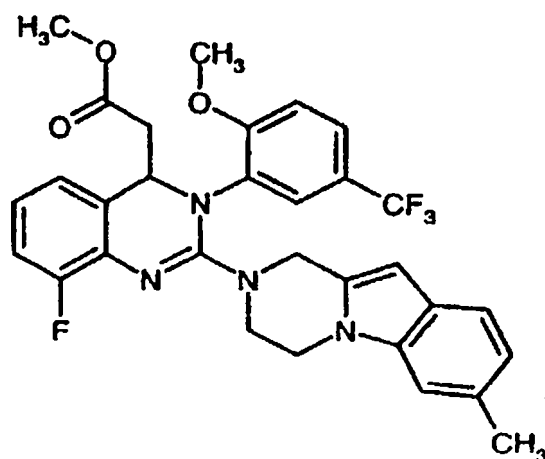
A partir de 192 mg (0,4 mmol) de iminofosforano del ejemplo 12A, 91 mg (0,4 mmol) de 2-isocianato-1-metoxi-4-(trifluorometil)benceno y 80 mg (0,4 mmol) de 9-fluoro-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol del ejemplo 32A, se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [M] 78 mg (30% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,98$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 585$ (M+H)⁺.

Ejemplo 40A

Éster metílico del ácido [8-fluoro-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-2-(7-metil-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético



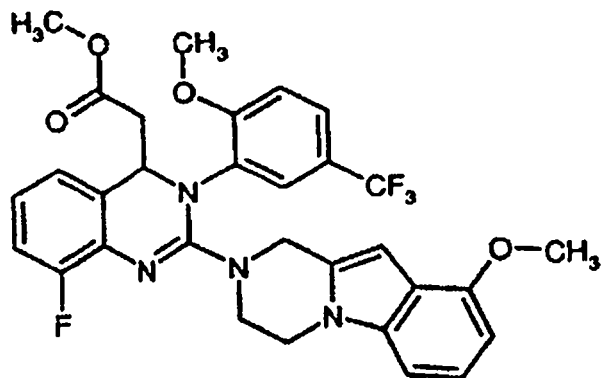
A partir de 244 mg (0,5 mmol) de iminofosforano del ejemplo 12A, 105 mg (0,5 mmol) de 2-isocianato-1-metoxi-4-(trifluorometil)benceno y 100 mg (0,5 mmol) de 9-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol del ejemplo 33A, se obtiene según las instrucciones de trabajo generales [M] 1 mg (1% d.t.) de producto.

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 3,51$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 551$ (M+H)⁺.

Ejemplo 41A

Éster metílico del ácido [8-fluoro-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-2-(9-metoxi-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético



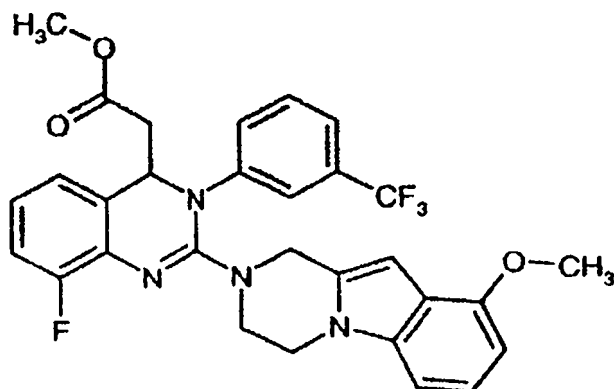
A partir de 500 mg (1,1 mmol) de iminofosforano del ejemplo 12A, 238 mg (1,1 mmol) de 2-isocianato-1-metoxi-4-(trifluorometil)benceno y 222 mg (1,1 mmol) de 9-metoxi-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol del ejemplo 34A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [M] 270 mg (38% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,73$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 597$ (M+H)⁺.

Ejemplo 42A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-(9-metoxi-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



A partir de 281 mg (0,6 mmol) de iminofosforano del ejemplo 12A, 134 mg (0,6 mmol) de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y 129 mg (0,6 mmol) de 9-metoxi-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol del ejemplo 34A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [M] 239 mg (66% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,76$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 567$ (M+H)⁺.

ES 2 301 984 T3

Ejemplo 43A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-(7-metoxi-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético

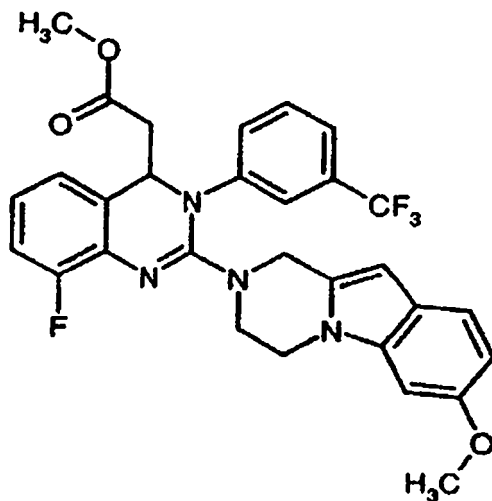
5

10

15

20

25



A partir de 182 mg (0,4 mmol) de iminofosforano del ejemplo 12A, 134 mg (0,4 mmol) de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y 81 mg (0,4 mmol) de 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a] indol del ejemplo 35A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [M] 140 mg (62% d.t.) de producto.

30

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,72$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 567$ (M+H)⁺.

35

Ejemplo 44A

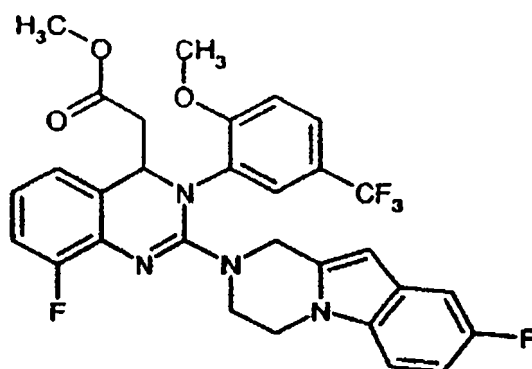
Éster metílico del ácido [8-fluoro-3-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-2-(8-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético

40

45

50

55



A partir de 182 mg (0,4 mmol) de iminofosforano del ejemplo 12A, 86 mg (0,4 mmol) de 2-isocianato-1-metoxi-4-(trifluorometil)benceno y 130 mg (0,4 mmol) de 8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a] indol del ejemplo 36A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [M] 95 g (35% d.t.) de producto.

60

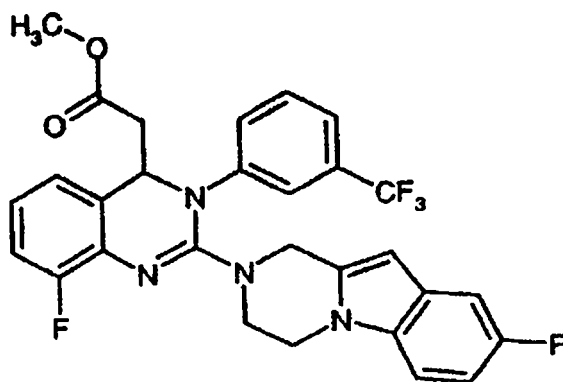
HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,80$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 585$ (M+H)⁺.

65

Ejemplo 45A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



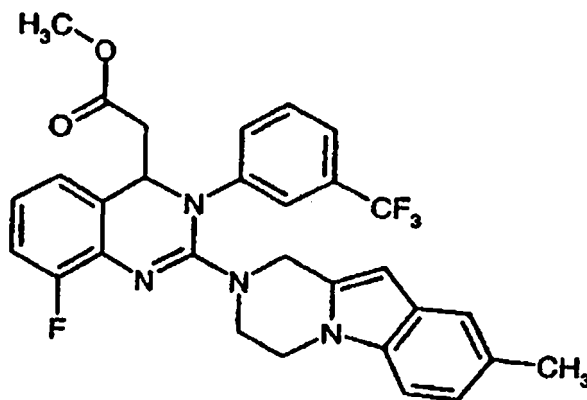
A partir de 546 mg (1,2 mmol) de iminofosforano del ejemplo 12A, 402 mg (1,2 mmol) de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y 240 mg (1,3 mmol) de 8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a] indol del ejemplo 36A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [M] 610 g (86% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 3,96$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 555$ (M+H)⁺.

Ejemplo 46A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-(8-metil-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



A partir de 182 mg (0,4 mmol) de iminofosforano del ejemplo 12A, 134 mg (0,4 mmol) de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y 80 mg (0,4 mmol) de 8-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol del ejemplo 37A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [M] 28 mg (12% d.t.) de producto.

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 3,90$ min.

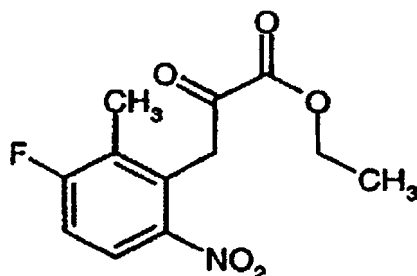
EM (ESIpos): $m/z = 551$ (M+H)⁺.

Instrucciones generales de trabajo [N]: Síntesis de ésteres etílicos de ácidos 2-oxo-3-(2-nitrofenil)propanoicos sustituidos

Se disuelven 16,26 mmol de *tert*-butilato de potasio en 40 ml de dietiléter anhidro y 4 ml de etanol absoluto, se mezclan con 16,26 mmol de éster dietílico del ácido oxálico y se agita durante 5 minutos a TA. A continuación, se añaden 14,78 mmol del correspondiente éster etílico del ácido 2-oxo-3-(2-nitrofenil)propanoico y se agita durante 1 h a TA. Se mezcla la suspensión generada con disolución saturada de cloruro de amonio y ácido acético glacial, se lava la fase orgánica con agua, disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra.

Ejemplo 47A

Éster etílico del ácido 2-oxo-3-(3-fluoro-2-metil-6-nitrofenil)propanoico



A partir de 2,50 g (14,78 mmol) de 2,3-dimetil-4-fluoronitrobenzoceno, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [N] 2,4 g (57% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,51$ min.

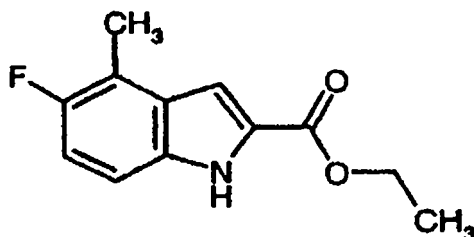
EM (DCI): $m/z = 287$ ($M + NH_4$)⁺.

Instrucciones generales de trabajo [O]: Síntesis de ésteres de ácido indol-2-carboxílico sustituidos

Se calienta a reflujo una mezcla de 8,36 mmol del correspondiente éster etílico de ácido 2-oxo-3-(2-nitrofenil)propanoico y 75,24 mmol de hierro en polvo en 15 ml de etanol y 15 ml de ácido acético durante 2 horas. A continuación, se concentra la suspensión, se suspende el residuo tres veces con acetato de etilo, se filtra por tierra de diatomeas y se concentra.

Ejemplo 48A

Éster etílico del ácido 5-fluoro-4-metilindol-2-carboxílico



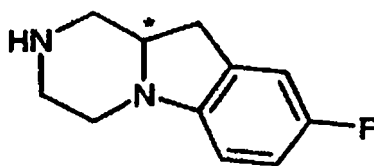
A partir de 2,42 g (8,36 mmol) de éster etílico del ácido 2-oxo-3-(3-fluoro-2-metil-6-nitrofenil)propanoico, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [O] 1,49 g (81% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,79$ min.

EM (DCI): $m/z = 222$ ($M + H$)⁺.

Ejemplo 49A

8-Fluoro-1,2,3,4,10a-hexahidropirazino[1,2-a]indol



Se disuelven 1,37 g (7,20 mmol) de indolpiperazina del ejemplo 36A en 28 ml de ácido acético glacial y se mezclan en porciones con 1,81 g (28,81 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Se agita durante 16 horas a TA, se añaden 30 ml de agua y se introducen con agitación en porciones en 200 ml de disolución acuosa de lejía de sosa al 10% enfriada con hielo. Se extrae la fase acuosa dos veces con 50 ml de diclorometano cada vez. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se concentran. Se obtienen 1,07 g (77% d.t.) de producto.

ES 2 301 984 T3

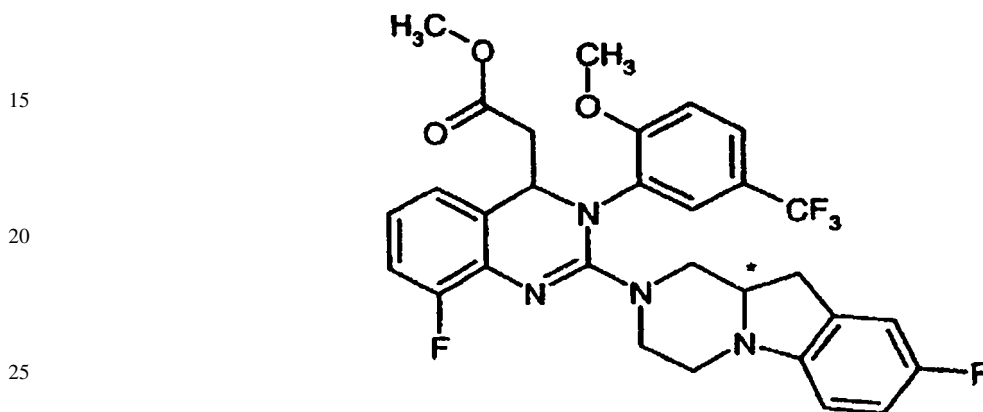
La separación enantiomérica según el procedimiento 9 proporciona 510 mg del enantiómero.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 3,43$ min.

5 EM (ESIpos): $m/z = 193$ (M+H)⁺.

Ejemplo 50A

10 *Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-(8-fluoro-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético*



30 A partir de 323 mg (0,7 mmol) de iminofosforano del ejemplo 12A, 154 mg (0,7 mmol) de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y 150 mg (0,7 mmol) de 8-fluoro-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-a]indol del ejemplo 49A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [M] 235 mg (55% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,88$ min.

35 EM (ESIpos): $m/z = 587$ (M+H)⁺.

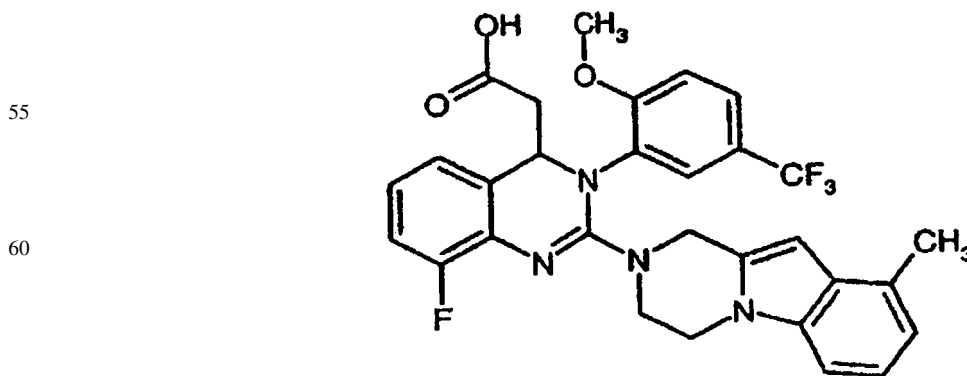
Ejemplos de realización

Instrucciones generales de trabajo [P]: Saponificación de éster del ácido quinazolinilacético

40 Se disuelven 1,0 equivalente de éster del ácido quinazolinilacético en dioxano y se añaden 3,0 equivalentes de lejía de sosa 1 N. Se deja agitar durante 16 horas a 50°C, y después de terminada la reacción se concentra la preparación. Se recoge después el residuo en agua y se ajusta a pH 5 con ácido clorhídrico 5 N. Se separa por filtración el sedimento generado, se lava con poca agua y dietiléter y se seca a alto vacío a temperatura ambiente. En caso de que la pureza del producto no sea suficientemente alta, se purifica mediante HPLC preparativa en FI (procedimiento 2).

Ejemplo 1

50 *Ácido {8-fluoro-2-(9-metil-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético*



A partir de 315 mg (0,5 mmol) de éster metílico del ejemplo 38A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [P] 330 mg (99% d.t.) de producto.

ES 2 301 984 T3

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,75$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 567$ (M+H)⁺.

5 RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,51 (d, 1H), 7,16-7,02 (m, 3H), 6,97-6,78 (m, 4H), 6,25 (s, 1H), 4,89 (dd, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,65 (s a, 3H), 3,53-3,47 (m, 4H), 2,78 (dd, 1H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 2

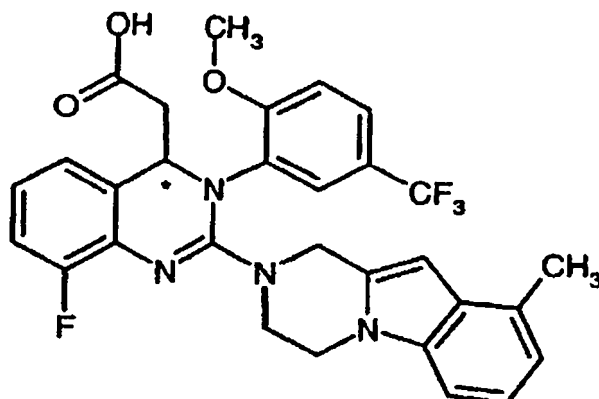
10

Ácido {8-fluoro-2-(9-metil-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético

15

20

25



30

A partir de 330 mg del ácido quinazolinilacético del ejemplo 1, se obtienen después de separación enantiomérica (procedimiento 4) 90 mg del enantiómero.

35

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,45 (d, 1H), 7,07-6,81 (m, 7H), 6,25 (s, 1H), 4,91 (dd, 1H), 4,73 (dd, 1H), 3,91-3,88 (m, 4H), 3,78-3,72 (s a, 3H), 3,54-3,48 (m, 2H), 2,87 (dd, 1H), 2,50 (dd, 1H), 2,43 (s, 3H).

40

Ejemplo 3

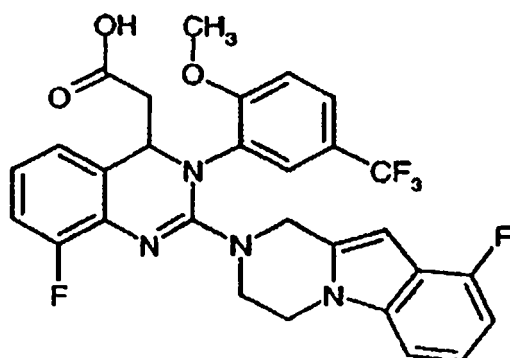
45

Ácido {8-fluoro-2-(9-fluoro-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético

50

55

60



65

A partir de 65 mg (0,1 mmol) del éster metílico del ejemplo 39A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [P] 62 mg (90% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,68$ min.

70

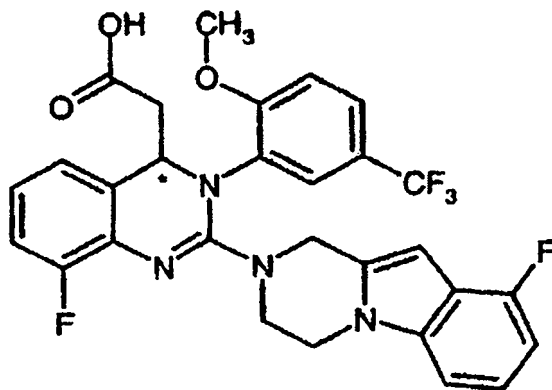
EM (ESIpos): $m/z = 571$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,51 (d, 1H), 7,21-6,75 (m, 7H), 6,27 (s, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,00 (dd, 2H), 3,82-3,78 (m, 2H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,56 (s a, 3H), 2,83-2,69 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H).

75

Ejemplo 4

Ácido {8-fluoro-2-(9-fluoro-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético

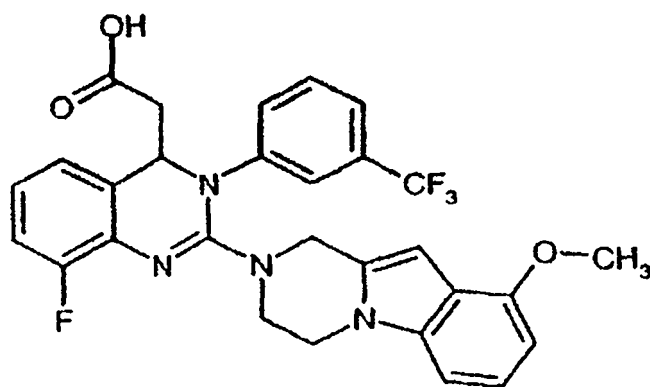


A partir de 62 mg del ácido quinazolinilacético del ejemplo 3, se obtienen después de separación enantiomérica (procedimiento 4) 27 mg del enantiómero.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm]= 7,53 (d, 1H), 7,15-6,72 (m, 7H), 6,23 (s, 1H), 4,90 (dd, 1H), 4,73 (dd, 1H), 3,99-3,94 (m, 2H), 3,80-3,73 (m, 5H), 3,61-3,56 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H), 2,52 (dd, 1H).

Ejemplo 5

Ácido {8-fluoro-2-(9-metoxi-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



A partir de 228 mg (0,4 mmol) del éster metílico del ejemplo 42A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [P] 228 mg (99% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): T_R = 4,55 min.

EM (ESIpos): m/z = 553 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

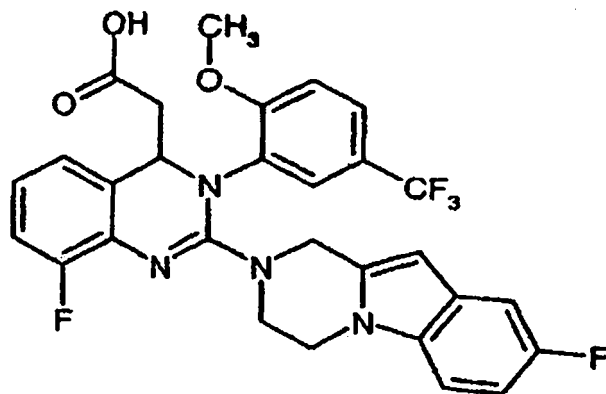
Ácido {8-fluoro-2-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético

5

10

15

20



25

A partir de 80 mg (0,1 mmol) del éster metílico del ejemplo 44A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [P] 74 mg (96% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,65$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 571$ (M+H)⁺.

30

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,51 (d, 1H), 7,21-6,86 (m, 7H), 6,14 (s, 1H), 5,10-4,95 (m, 1H), 4,77 (dd, 1H), 4,02-3,96 (m, 4H), 3,65-3,59 (m, 5H), 3,03 (dd, 1H), 2,66 (dd, 1H).

35 Ejemplo 7

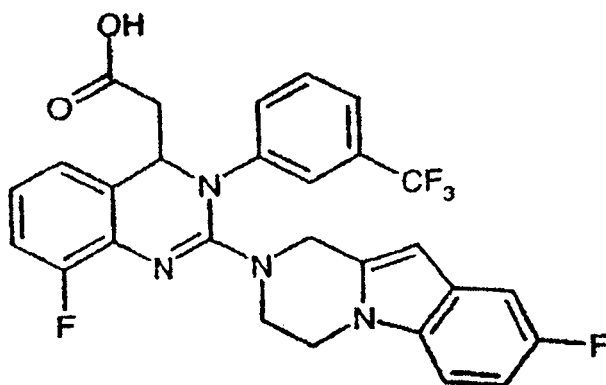
Ácido {8-fluoro-2-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético

40

45

50

55



A partir de 130 mg (0,2 mmol) del éster metílico del ejemplo 45A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [P] 120 mg (93% d.t.) de producto.

60

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,63$ min.

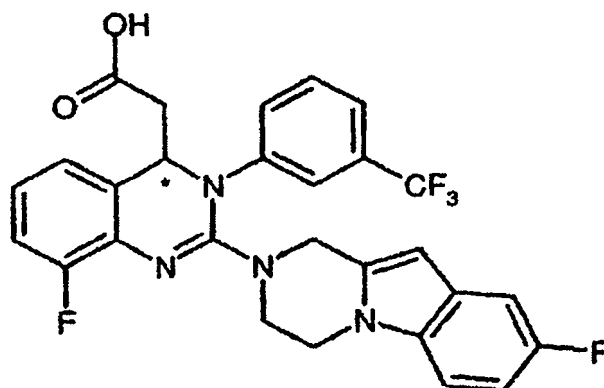
EM (ESIpos): $m/z = 541$ (M+H)⁺.

65

ES 2 301 984 T3

Ejemplo 8

Ácido {8-fluoro-2-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-1-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



A partir de 580 mg del ácido quinazolinilacético del ejemplo 7, se obtienen después de separación enantiomérica (procedimiento 4) 235 mg del enantiómero.

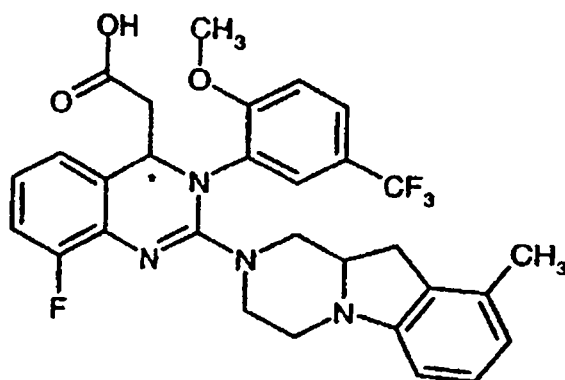
RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm]= 7,65 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,05-6,86 (m, 4H), 6,20 (s, 1H), 5,24 (dd, 1H), 4,81 (dd, 1H), 4,09-4,03 (m, 3H), 3,85-3,76 (m, 2H), 2,71 (dd, 1H), 2,52 (dd, 1H).

Instrucciones generales de trabajo [O]: Reducción de dihidropirazinas a tetrahidropirazinas

Se disuelven 0,14 mmol de dihidropirazina en 5 ml de ácido acético glacial y se añaden 0,56 mmol de cianoborohidruro de sodio. Después de 1 hora a temperatura ambiente (control de reacción por TLC), se mezcla la preparación de reacción con agua y acetato de etilo (10 ml cada uno). Después de la separación de fases, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (dos veces, 10 ml) y se lavan los extractos orgánicos combinados con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (una vez, 10 ml) y ácido clorhídrico 0,5 M (una vez, 10 ml). Se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Se purifica el producto dado el caso mediante HPLC preparativa (procedimiento 2).

Ejemplo 9

Ácido [8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-(9-metil-3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético



A partir de 90 mg (0,16 mmol) del enantiómero del ejemplo 2, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [Q] 94 mg (99% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): T_R= 4,71 min.

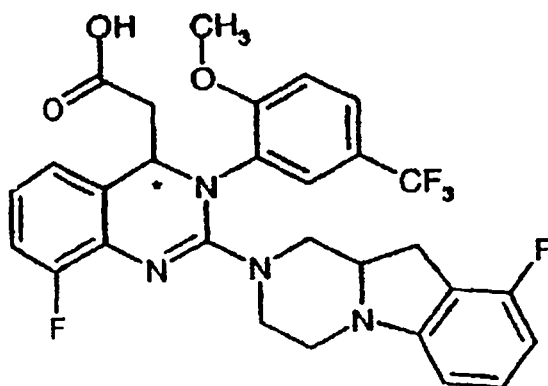
EM (ESIpos): m/z= 569 (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm]= 7,61 (d, 1H), 7,19-6,90 (m, 6H), 6,47 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,08 (dd, 1H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,14 (s, 3H).

ES 2 301 984 T3

Ejemplo 10

Ácido [8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-2-(9-fluoro-3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético



A partir de 33 mg (0,06 mmol) del enantiómero del ejemplo 4, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [Q] 14 mg (39% d.t.) de producto.

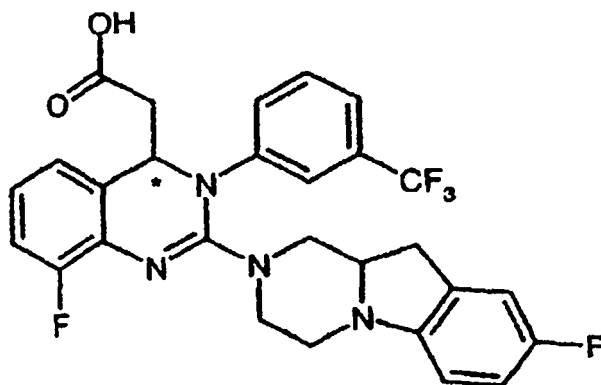
HPLC (procedimiento 5): $T_R = 2,60$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 573$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,60 (d, 1H), 7,16-6,96 (m, 6H), 6,37 (t, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,53 (dd, 2H).

Ejemplo 11

Ácido [8-fluoro-3-[3-(trifluorometil)fenil]-2-(8-fluoro-3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético



A partir de 165 mg (0,28 mmol) del enantiómero del ejemplo 8, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [Q] 155 mg (97% d.t.) de producto.

HPLC (procedimiento 3): $T_R = 2,66$ min.

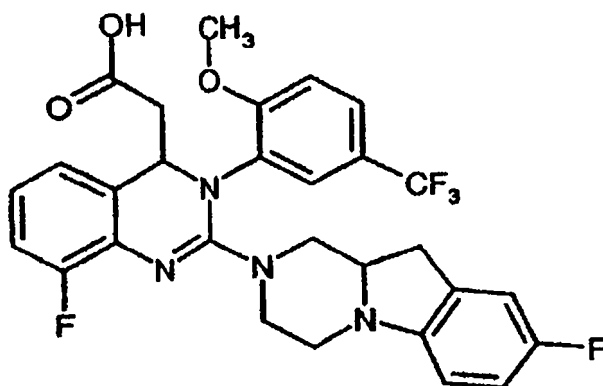
EM (ESIpos): $m/z = 543$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,77 (s, 1H), 7,60 (s, 3H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,08-7,06 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 6,36 (dd, 1H), 5,41 (dd, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,30-2,25 (m, 1H), 3,06 (dd, 2H), 2,94 (dd, 2H), 2,74 (dd, 2H), 2,49-2,42 (m, 2H).

ES 2 301 984 T3

Ejemplo 14

Ácido {8-fluoro-2-(8-fluoro-3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



A partir de 61 mg (0,10 mmol) del derivado de indol del ejemplo 6, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [O] 20 mg (36% d.t.) de producto.

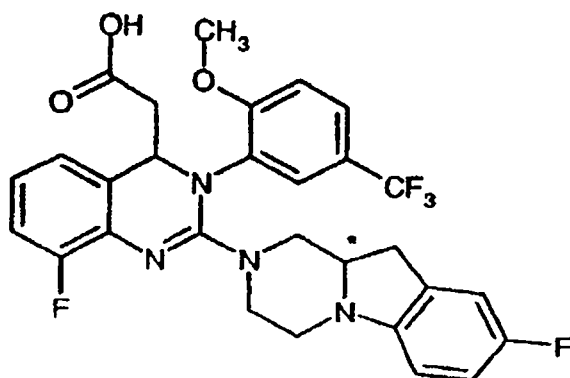
HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,56$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 573$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm]: 7,65 (d, 1H), 7,35-7,22 (m, 3H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,78-6,73 (m, 1H), 6,38-6,34 (m, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,05-3,80 (m, 4H), 4,57 (s, 3H), 3,40-2,77 (m, 6H), 2,97 (dd, 1H).

Ejemplo 15

Ácido {8-fluoro-2-(8-fluoro-3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



A partir de 213 mg (0,36 mmol) del éster metílico del ejemplo 50A, se obtienen según las instrucciones generales de trabajo [N] 207 mg (99% d.t.) de producto.

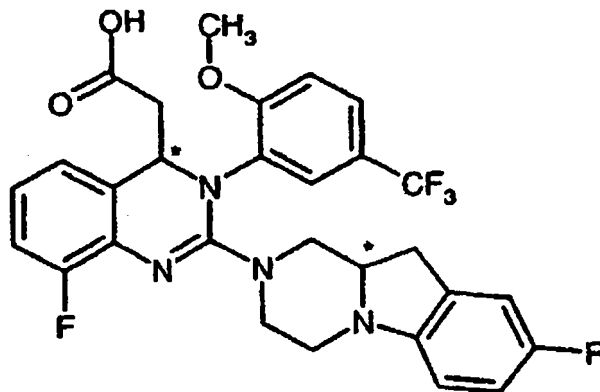
HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,68$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 573$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm]= 7,48 (d, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,90-6,82 (m, 4H), 6,36-6,30 (m, 1H), 4,89 (dd, 1H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,46-3,19 (m, 2H), 2,99-2,80 (m, 2H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,54-2,48 (m, 3H).

Ejemplo 16

Ácido {8-fluoro-2-(8-fluoro-3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



A partir de 200 mg de ácido quinazolinilacético del ejemplo 15, se obtienen después de la separación de enantiómeros (procedimiento 4) 70 mg del enantiómero.

HPLC (procedimiento 3): $T_R = 2,46$ min.

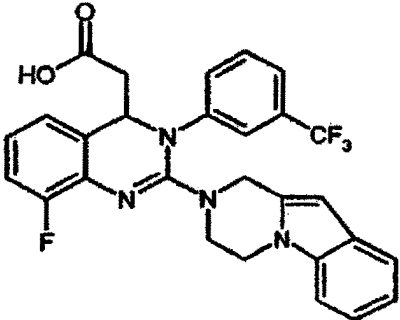
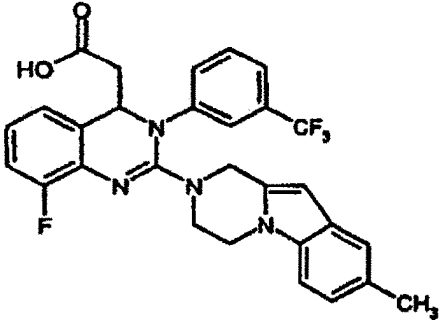
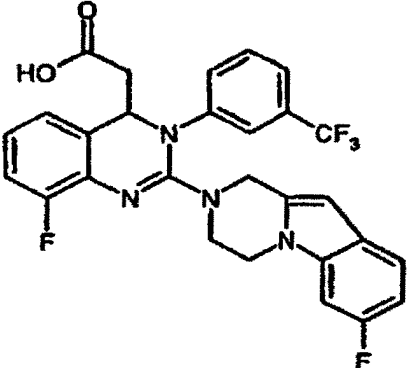
EM (ESIpos): $m/z = 573$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,48 (d, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,05-6,81 (m, 5H), 6,75-6,70 (m, 1H), 6,33-6,26 (m, 1H), 4,91 (dd, 1H), 4,05-3,89 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,29-3,19 (m, 2H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,56-2,44 (m, 3H).

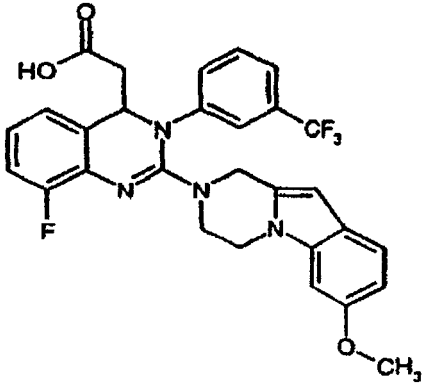
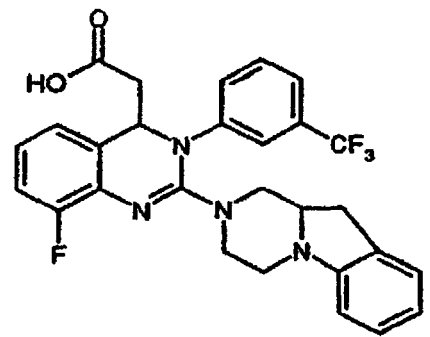
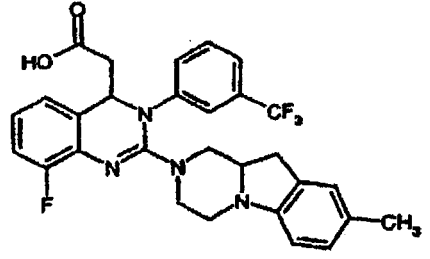
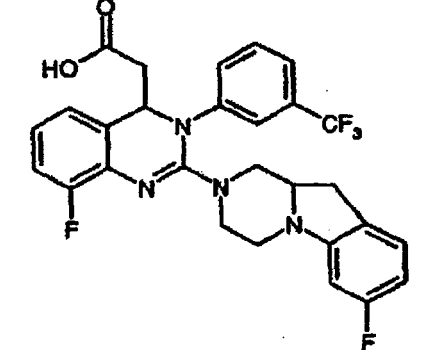
(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 301 984 T3

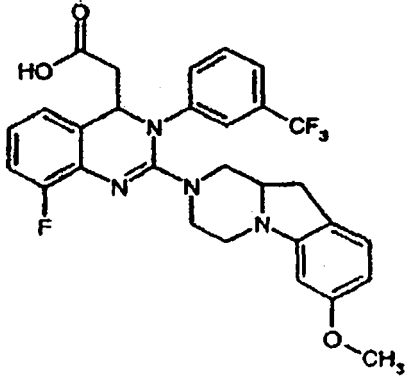
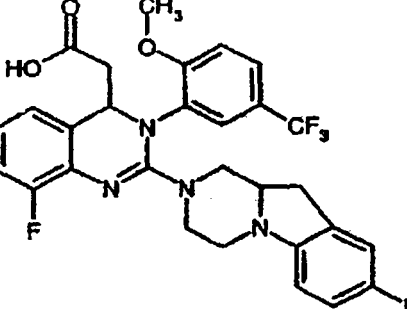
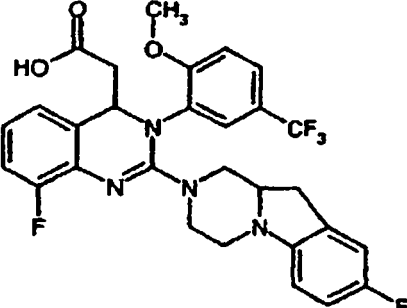
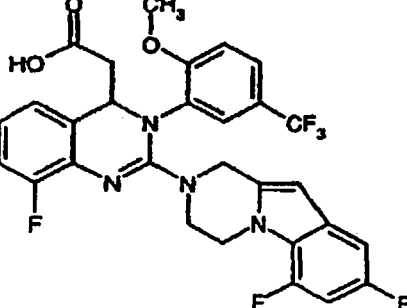
Los ejemplos 17 a 28 de la tabla siguiente pueden prepararse según las instrucciones generales de trabajo [P] o [Q].

Ejem- plo	Estructura	Peso mole- cular (g/mol)	Isómero	T _R (min)	Procedi- miento de HPLC	EM (M+H) ⁺
17		522,5	Racemato	4,63	1	523
18		536,5	Racemato	4,74	1	537
19		540,5	Racemato	4,59	1	541

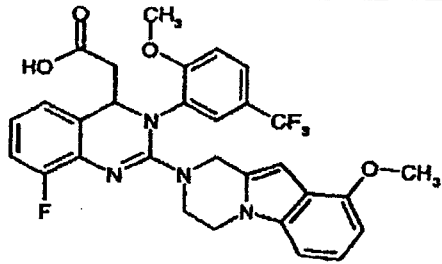
ES 2 301 984 T3

Ejemplo	Estructura	Peso molecular (g/mol)	Isómero	T _R (min)	Procedimiento de HPLC	EM (M+H) ⁺
20		552,5	Racemato	4,59	1	553
21		524,5	Mezcla de diastereo-isómeros	4,56	1	525
22		538,5	Mezcla de diastereo-isómeros	4,63	1	539
23		542,5	Mezcla de isómeros	4,61	1	543

ES 2 301 984 T3

Ejemplo	Estructura	Peso molecular (g/mol)	Isómero	T _R (min)	Procedimiento de HPLC	EM (M+H) ⁺
24		554,5	Mezcla de isómeros	4,62	1	555
25		572,5	Mezcla de epímeros B	4,68	1	573
26		572,5	Diastereo-isómero 1	2,48	3	573
27		588,5	Racemato	4,66	1	589

ES 2 301 984 T3

Ejem- plo	Estructura	Peso mole- cular (g/mol)	Isómero	T _R (min)	Procedi- miento de HPLC	EM (M+H) ⁺
28		582,56	Racemato	4,56	1	583

B. Evaluación de la actividad fisiológica

El efecto *in vitro* de los compuestos según la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

Ensayo de citopatogenicidad anti-HCMV (anti-citomegalovirus humano)

Se utilizan los compuestos de ensayo en forma de disoluciones 50 milimolar (mM) en dimetilsulfóxido (DMSO). Ganciclovir[®], Foscarnet[®] y Cidofovir[®] sirven como compuestos de referencia. Después de la adición respectivamente de 2 μ l de disoluciones madre de DMSO 50, 5, 0,5 y 0,05 mM a 98 μ l de medio de cultivo celular cada vez en la fila 2 A-H, se llevan a cabo por duplicado diluciones 1:2 con 50 μ l de medio cada vez hasta la fila 11 de la placa de 96 pocillos. Los pocillos en las filas 1 y 12 contienen 50 μ l de medio cada uno. Se pipetea después en los pocillos 150 μ l cada vez de una suspensión de 1×10^4 células (fibroblastos de prepucio humano [NHDF]) (fila 1= control celular), o en las filas 2-12 una mezcla de células NHDF infectadas y no infectadas por HCMV (MOI= 0,001-0,002), es decir, 1-2 células infectadas por 1000 células no infectadas. La fila 12 (sin sustancia) sirve como control vírico. Las concentraciones finales de ensayo se encuentran en 250-0,0005 μ M. Se incuban las placas durante 6 días a 37°C/5% de CO₂, es decir, hasta que se infectan todas las células en los controles víricos (100% de efecto citopatogénico [CPE]). Se fijan después los pocillos mediante la adición de una mezcla de formalina y colorante Giemsa y se colorean (30 minutos), se lavan con agua bidestilada y se secan en una cámara de secado a 50°C. Después, se valoran visualmente las placas con un microscopio suspendido (multiplicador de placa de la compañía Technomara).

Pueden determinarse los siguientes datos a partir de las placas de ensayo:

CC₅₀ (NHDF)= concentración de sustancia en μ M a la que no son observables efectos citostáticos visibles en las células en comparación con controles celulares no tratados;

CE₅₀ (HCMV)= concentración de sustancia en μ M que inhibe el CPE (efecto citopático) al 50% en comparación con controles víricos no tratados;

IS (índice de selectividad)= CC₅₀ (NHDF) / CE₅₀ (HCMV).

Se reproducen los datos de eficacia *in vitro* representativos para los compuestos según la invención en la Tabla A:

TABLA A

Nº de ejemplo	CC ₅₀ de NHDF (μ M)	CE ₅₀ de HCMV (μ M)	IS de HCMV
2	21	0,09	233
4	14	0,12	117
9	24	0,04	600
16	21	0,02	1050

ES 2 301 984 T3

Puede mostrarse la idoneidad de los compuestos según la invención para el tratamiento de infecciones por HCMV en el siguiente modelo animal:

Modelo de xenoinjerto de Gelfoam® de HCMV

Animales

Se adquieren ratones inmunodeficientes hembra de 3-4 semanas (16-18 g), Fox Chase SCID o Fox Chase SCID-NOD o SCID-beis, de criadores comerciales (Taconic M+B, Jackson, EE.UU.). Se mantienen los animales en condiciones estériles (incluyendo paja y pienso) en aislamiento.

Cultivo de virus

Se cultiva *in vitro* citomegalovirus humano (HCMV), cepa Davis o AD169, en fibroblastos de prepucio embrionarios humanos (células NHDF). Después de la infección de las células NHDF con una multiplicidad de la infección (MOI) de 0,01-0,03, se recogen las células infectadas con virus 5-10 días después y se mantienen en presencia de medio esencial mínimo (MEM), 10% de suero fetal bovino (SFB) con 10% de DMSO a -40°C. Después de la dilución en serie de las células infectadas con virus en escalas de diez, se realiza la determinación del título en células NHDF confluentes en placas de 24 pocillos después de coloración vital con rojo neutro.

Preparación de las esponjas, trasplante, tratamiento y evaluación

Se humedecen en primer lugar esponjas de colágeno de 1 x 1 x 1 cm de tamaño (Gelfoam®, compañía Peasel & Lorey, n° de cat. 407534; K.T. Chong y col., "Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy", 1999, pág. 439) con disolución salina tamponada con fosfato (PBS), se separan las burbujas de aire incluidas mediante desgasificación y después se mantienen en MEM + 10% de SFB. Se desprenden 1 x 10⁶ células NHDF infectadas con virus (infección con HCMV-Davis o HCMV AD169, MOI= 0,03) 3 horas después de la infección y se añaden gota a gota en 20 µl de MEM, 10% de SFB a una esponja húmeda. Aprox. 16 horas después, se incuban las esponjas cargadas con las células infectadas con 25 µl de PBS/0,1% de BSA/DTT 1 mM con factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) 5 ng/µl. Para el trasplante, se anestesian los ratones inmunodeficientes con avertina o con una mezcla de ketamina/xilazina/azepromazina, se elimina el pelaje del lomo con ayuda de una maquinilla, se abre la epidermis 1-2 cm, se vacía y se transplantan las esponjas húmedas bajo la piel del lomo. Se cierra la incisión de operación con adhesivo de tejido. 6 horas después del trasplante, pueden tratarse los ratones por primera vez (el día de la operación se tratan una vez). Los días siguientes, se tratan con sustancia durante un intervalo de 8 días tres veces al día (a las 7:00 y 14:00 y 19:00), dos veces al día (a las 8:00 y 18:00) o una vez al día (a las 14:00) por vía oral. La dosis diaria asciende, por ejemplo, a 3 ó 10 ó 30 ó 60 ó 100 mg/kg de peso corporal, el volumen de administración a 10 ml/kg de peso corporal. La formulación de las sustancias se realiza en forma de una suspensión de tilosa al 0,5% con 2% de DMSO o una suspensión de tilosa al 0,5%. 9 días después del trasplante y 16 horas después de la última administración de sustancia, se sacrifican indoloramente los animales y se extrae la esponja. Se liberan de la esponja las células infectadas con virus mediante digestión con colagenasa (330 U/1,5 ml) y se mantienen en presencia de MEM, 10% de suero fetal bovino, 10% de DMSO a -140°C. Se realiza la evaluación después de la dilución en serie de las células infectadas con virus en escalas de diez mediante la determinación del título en células NHDF confluentes en placa de 24 pocillos después de coloración vital con rojo neutro. Se determina el número de células infectadas o partículas víricas infecciosas (ensayo de centro infeccioso) después del tratamiento con sustancia en comparación con el grupo tratado con placebo.

Ensayo de inhibición de CYP

Para el análisis de la inhibición basada en mecanismo (irreversible) de CYP3A4, se incubaba la sustancia de ensayo a distintas concentraciones con microsomas hepáticos humanos (2 mg/ml de proteína microsómica) en tampón fosfato de potasio a pH 7,4 con adición de un sistema generador de NADPH (NADP⁺, glucosa-6-fosfato y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) a 37°C. Se extraen de la incubación a distintos puntos temporales 2 alícuotas.

Se incubaba la primera alícuota 1:50 en una nueva disolución de incubación (tampón fosfato, sistema generador de NADPH y midazolam 10 µM) durante 10 min adicionales a 37°C. Después, se detiene la incubación con acetonitrilo sobre hielo, se sedimenta en centrífuga a 15.000 g la proteína y se analiza en el sobrenadante con HPLC/EM según procedimientos estándar la formación de 1'-hidroximidazolam.

Se detiene la segunda alícuota con acetonitrilo sobre hielo y se analiza con HPLC/UV/EM la sustancia de ensayo restante.

Se determinan en ambos conjuntos de datos analíticos los parámetros típicos de inhibición irreversible (k_{inact} , K_i y relación de reparto r) y se valora así la sustancia de ensayo (véase A. Madan, y col., en A.D. Rodrigues (ed.), "Drug-Drug Interaction" en "Drugs and the Pharmaceutical Science", vol. 116, ISBN 0-8247-0283.2, Marcel Dekker Inc., Nueva York, 2002).

ES 2 301 984 T3

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden transformarse del modo siguiente en preparados farmacéuticos:

5 Comprimidos

Composición:

10 100 mg de compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (compañía BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso de comprimido: 212 mg. Diámetro: 8 mm. Radio de curvatura: 12 mm.

Preparación:

15 Se granula la mezcla de principio activo, lactosa y almidón con una disolución al 5% (m/m) del PVP en agua. Se mezcla el gránulo después se seca con el estearato de magnesio durante 5 min. Se comprime esta mezcla con una prensa de comprimidos habitual (véase anteriormente el formato de comprimido). Como valor de referencia para la compresión, se usa una fuerza de compresión de 15 kN.

20 *Suspensión de administración oral*

Composición:

25 1000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1000 mg de etanol (al 96%), 400 mg de Rhodigel (goma xantana de la compañía FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

30 Se suspende el Rhodigel en etanol y se añade el principio activo a la suspensión. Se realiza la adición de agua con agitación. Se agita hasta la terminación del hinchamiento del Rhodigel aprox. 6 horas.

35 *Disolución de administración intravenosa*

Composición:

40 10-200 mg del compuesto del ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyección.

Preparación:

45 Se disuelve el compuesto del ejemplo 1 junto con polietilenglicol 400 en agua con agitación. Se esteriliza por filtración la disolución (diámetro de poro 0,22 μm) y se rellenan frascos de infusión termoesterilizados en condiciones asépticas. Se cierran éstos con tapones de infusión y cápsulas con reborde.

50

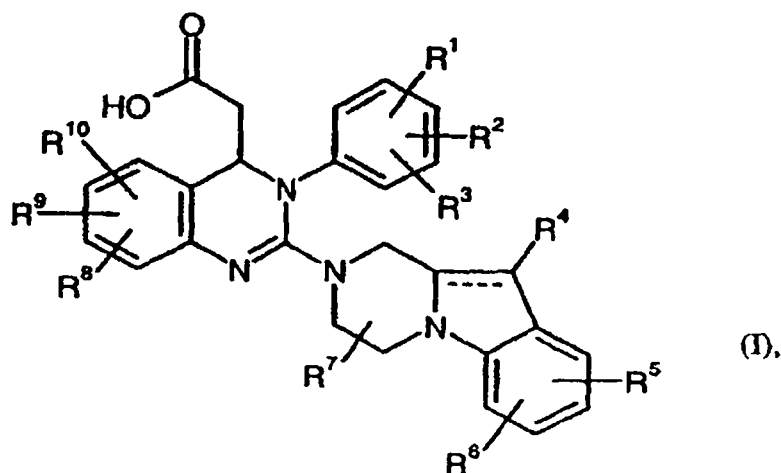
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



25 en la que

..... representa un enlace sencillo o doble,

R¹ representa hidrógeno, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

30 R² representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

R³ representa amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilsulfonilo o alquilaminosulfonilo,

35 o

uno de los restos R¹, R² y R³ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo y los otros dos forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano,

R⁴ representa hidrógeno o alquilo,

R⁵ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, formilo, carboxi, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, aminocarbonilo o nitro,

45 en los que el alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, amino, alquilamino, hidroxilo y arilo,

50 R⁶ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, formilo, carboxi, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, aminocarbonilo o nitro,

en los que el alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, amino, alquilamino, hidroxilo y arilo,

55 o

R⁵ y R⁶ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano,

60 R⁷ representa hidrógeno o alquilo,

R⁸ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, formilo, carboxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro o un heterociclo de 5 a 7 miembros unido por nitrógeno,

65 R⁹ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxi, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

ES 2 301 984 T3

R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxi, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

5

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque

..... representa un enlace sencillo o doble,

10

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, flúor o cloro,

15

R³ representa alquilo C₁-C₄, ciano, flúor, cloro, nitro o trifluorometilo,

o

uno de los restos R¹, R² y R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo y los otros dos forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano,

20

R⁴ representa hidrógeno,

25

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, carboxi, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino o nitro,

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, carboxi, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino o nitro,

30

o

R⁵ y R⁶ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un 1,3-dioxolano,

35

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, carboxi, aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, trifluorometilo, flúor, cloro, ciano, hidroxilo o nitro,

40

R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, flúor, cloro, ciano o hidroxilo,

y

R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, ciano o hidroxilo.

45

3. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque

..... representa un enlace sencillo o doble,

50

R¹ representa hidrógeno, metilo, metoxi, metiltio, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno,

55

R³ representa metilo, ciano, flúor, cloro, nitro o trifluorometilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno, metilo, metoxi, flúor o cloro,

60

R⁶ representa hidrógeno, metilo, metoxi, flúor o cloro,

R⁷ representa hidrógeno,

65

R⁸ representa aminocarbonilo, flúor, cloro, ciano o hidroxilo,

R⁹ representa hidrógeno

y

R¹⁰ representa hidrógeno.

5

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque representa un enlace sencillo.

5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque R¹ representa hidrógeno, metilo, metoxi o flúor.

10

6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque R¹ representa metoxi.

7. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque R¹ está unido al anillo fenilo por la posición orto al punto de unión del anillo fenilo.

15

8. Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 4 a 7, **caracterizado** porque R² representa hidrógeno.

9. Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 4 a 8, **caracterizado** porque R³ representa trifluorometilo, cloro, metilo, isopropilo o *terc*-butilo.

20

10. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque R³ representa trifluorometilo, cloro o metilo.

11. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque R¹ está unido al anillo fenilo por la posición orto al punto de unión del anillo fenilo y R³ está unido al anillo fenilo por la posición meta al punto de unión del anillo fenilo contrapuesta a R¹.

25

12. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 ó 4 a 11, **caracterizado** porque R⁴ representa hidrógeno.

13. Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 4 a 12, **caracterizado** porque R⁵ representa hidrógeno, metilo, metoxi, flúor o cloro.

30

14. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado** porque R⁶ representa hidrógeno, metilo, metoxi o flúor.

35

15. Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 4 a 14, **caracterizado** porque R⁷ representa hidrógeno.

16. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizado** porque R⁸ representa flúor.

40

17. Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 4 a 16, **caracterizado** porque R⁹ representa hidrógeno.

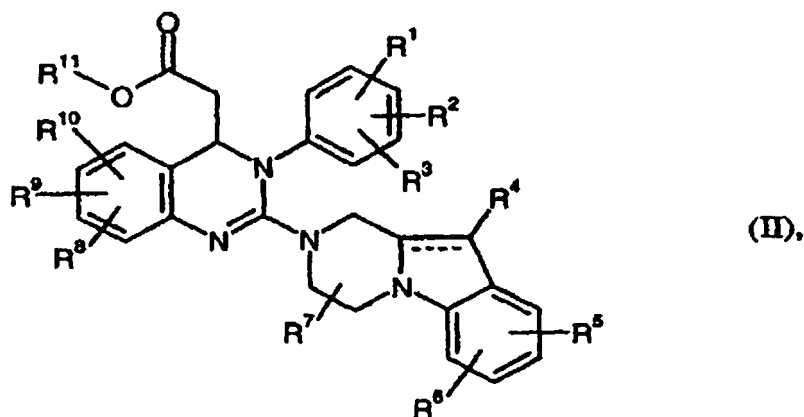
18. Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 4 a 17, **caracterizado** porque R¹⁰ representa hidrógeno, metilo o flúor.

45

19. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque

según el procedimiento [A], se hace reaccionar un compuesto de fórmula

50



60

65

en la que

....., R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado dado en la reivindicación 1,

5 y

R¹¹ representa alquilo, preferiblemente metilo o etilo,

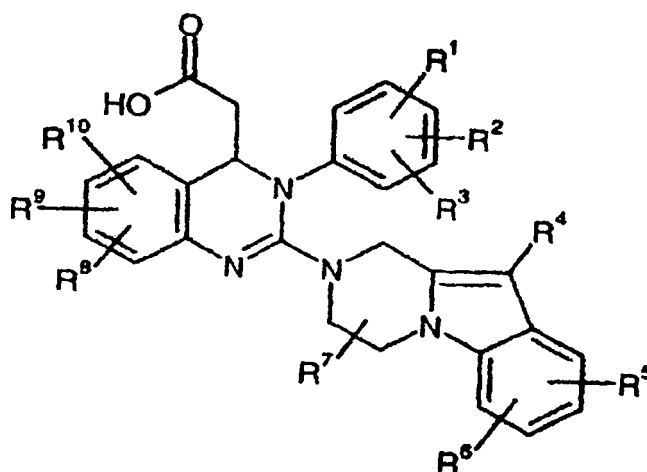
con bases,

10

o

según el procedimiento [B], se hace reaccionar un compuesto de fórmula

15



(Ib),

30

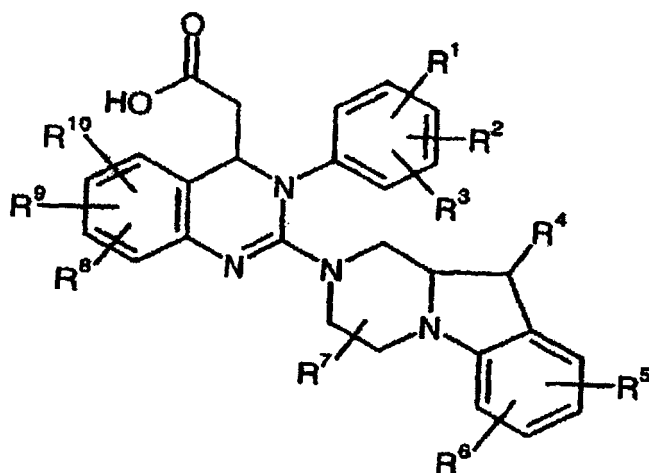
en la que

35

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado dado en la reivindicación 1,

mediante reacción con agentes de reducción hasta compuestos de fórmula

40



(Ic),

55

60 en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado dado en la reivindicación 1.

65

20. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 18 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

21. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 18 en combinación con un coadyuvante inerte no tóxico farmacéuticamente adecuado.

ES 2 301 984 T3

22. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones víricas.

23. Uso según la reivindicación 22, **caracterizado** porque la infección vírica es una infección con el citomegalovirus humano (HCMV) u otro representante del grupo de los *Herpesviridae*.

24. Medicamento según la reivindicación 21 para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones víricas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65