



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 271 574**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03722496 .1**  
86 Fecha de presentación : **14.04.2003**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1497295**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2005**

54 Título: **Derivados tricíclicos de quinazolina inhibidores de la farnesil-transferasa, sustituidos con imidazoles o triazoles enlazados al carbono.**

30 Prioridad: **15.04.2002 EP 02076448**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2007**

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

73 Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es: **Angibaud, Patrick René;**  
**Venet, Marc, Gaston y**  
**Argouillon, J. M. J. R.**

74 Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

**ES 2 271 574 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

Derivados tricíclicos de quinazolina inhibidores de la farnesil-transferasa, sustituidos con imidazoles o triazoles enlazados al carbono.

La presente invención se refiere a nuevos derivados tricíclicos de quinazolina sustituidos con imidazoles o triazoles enlazados al carbono, la preparación de los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos nuevos compuestos y el uso de estos compuestos como medicamento, así como a métodos de tratamiento por administración de dichos compuestos.

Los oncogenes codifican frecuentemente componentes proteínicos de caminos de transducción de señales que conducen a la estimulación del crecimiento de las células y la mitogénesis. La expresión de los oncogenes en células cultivadas conduce a transformación celular, caracterizada por la capacidad de las células para crecer en agar blando y el crecimiento de las células como focos densos que carecen de la inhibición de contacto exhibida por las células no transformadas. La mutación y/o sobre-expresión de ciertos oncogenes está asociada frecuentemente con el cáncer humano. Un grupo particular de oncogenes es conocido como *ras* que han sido identificados en mamíferos, aves, insectos, moluscos, plantas, hongos y levaduras. La familia de oncogenes *ras* de mamífero está constituida por tres miembros ("isoformas") principales: oncogenes H-*ras*, K-*ras* y N-*ras*. Estos oncogenes *ras* codifican proteínas altamente relacionadas conocidas genéricamente como p21<sup>ras</sup>. Una vez unidas a las membranas plasmáticas, las formas mutantes u oncogénicas de p21<sup>ras</sup> proporcionarán una señal para la transformación y el crecimiento incontrolado de las células tumorales malignas. Para adquirir este potencial de transformación, el precursor de la oncoproteína p21<sup>ras</sup> debe sufrir una farnesilación catalizada enzimáticamente del residuo cisteína localizado en un tetrapéptido carboxil-terminal. Por esta razón, los inhibidores de la enzima que cataliza esta modificación, es decir, la farnesil-transferasa, evitarán la fijación a la membrana de p21<sup>ras</sup> y bloquearán el crecimiento aberrante de los tumores transformados por *ras*. Por ello, está aceptado generalmente en la técnica que los inhibidores de la farnesil-transferasa pueden ser muy útiles como agentes anti-cáncer para tumores en los cuales *ras* contribuye a la transformación.

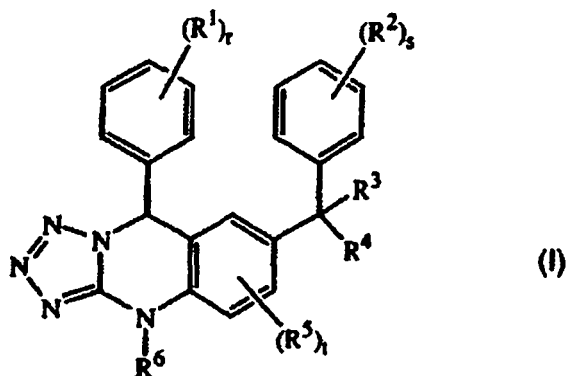
Dado que las formas oncogénicas mutadas de *ras* se encuentran frecuentemente en muchos cánceres humanos, muy notablemente en más del 50% de los carcinomas de colon y de páncreas (Kohl *et al.*, *Science*, vol. 260, 1834-1837, 1993), se ha sugerido que los inhibidores de la farnesil-transferasa pueden ser muy útiles contra estos tipos de cáncer.

En el documento EP-0.371.564 se describen derivados de quinolina y quinolinona sustituidos con (1*H*-azol-1-ilmetilo) que suprimen la eliminación de ácidos retinoicos del plasma. Algunos de estos compuestos tienen también la capacidad de inhibir la formación de andrógenos a partir de progestinas y/o inhibir la acción del complejo enzimático de las aromatasas.

En los documentos WO 97/16443, WO 97/21701, WO 98/40383 y WO 98/49157, se describen derivados de 2-quinolona que exhiben actividad inhibidora de la farnesil-transferasa. WO 00/39082 describe una clase de nuevos compuestos de quinolina condensados en posición 1,2 que llevan un imidazol enlazado a nitrógeno o carbono, que exhiben actividad inhibidora de la farnesil-protein-transferasa y la geranilgeranil-transferasa. Otros compuestos de quinolinona y quinazolina que tienen actividad inhibidora de la farnesil-transferasa se describen en los documentos WO 00/12498, WO 00/12499, WO 00/47574, WO 01/53289, WO 01/98302, WO 02/24682, WO 02/24683, WO 02/24686 y WO 02/24687.

Inesperadamente, se ha encontrado que los presentes nuevos compuestos, todos los cuales tienen un sustituyente fenilo en la posición 4 del resto de quinolinona condensado en 2,3 que llevan un imidazol o triazol unido al carbono, exhiben actividad inhibidora de la farnesil-protein-transferasa. Los presentes compuestos pueden tener propiedades ventajosas en lo que respecta a solubilidad y estabilidad.

La presente invención concierne a compuestos de fórmula (I):



## ES 2 271 574 T3

o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable o forma estereoquímicamente isómera de los mismos, en donde

r y s son cada uno independientemente 0, 1, 2 ó 3;

5 t es 0, 1, ó 2;

cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente hidroxilo, halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>,  
 ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxycarbonil-alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>20</sup>S-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 trihalometilo, aril-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>1</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>18</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>,  
 10 -alquil C<sub>1-6</sub>-NR<sup>18</sup>CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-6</sub>-NR<sup>18</sup>COAlkAr<sup>1</sup>, -alquil C<sub>1-6</sub>-NR<sup>18</sup>COAr<sup>1</sup>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>-  
 alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquiloxi C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-alquiloxi C<sub>1-6</sub>, -O-alquil C<sub>1-6</sub>-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, trihalome-  
 toxi, aril-alquiloxi C<sub>1-6</sub>, Het<sup>1</sup>-alquiloxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, ciano-alqueno C<sub>2-6</sub>, -alqueno C<sub>2-6</sub>-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, hidroxil-  
 carbonil-alqueno C<sub>2-6</sub>, alquiloxicarbonil C<sub>1-6</sub>-alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -CHO, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxial-  
 quilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -CONR<sup>18</sup>-alquil C<sub>1-6</sub>-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -CONR<sup>18</sup>-  
 15 alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>1</sup>, -CONR<sup>18</sup>-alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>1</sup>, -CONR<sup>18</sup>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>18</sup>-alqueno C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -OC(O)  
 R<sup>20</sup>, -CR<sup>20</sup>=NR<sup>21</sup>, -CR<sup>20</sup>=N-OR<sup>21</sup>, -NR<sup>20</sup>C(O)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -NR<sup>20</sup>C(O)R<sup>21</sup>, -S-R<sup>20</sup>, -S(O)-R<sup>20</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>,  
 -SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, -C(NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)=NR<sup>24</sup>,

o un grupo de fórmula

20

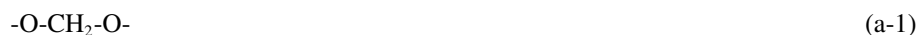


25

en donde R<sup>y</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y Z es fenilo o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, estando el anillo fenilo o heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, ciano, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltio C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub> o fenilo; o

30

dos sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> adyacentes uno a otro en el anillo de fenilo pueden formar juntos independientemente un radical bivalente de fórmula



35



40



R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

45

R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o

50

-(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, OCF<sub>3</sub>, hidroxycarbonilo, alquiloxi-carbonilo C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, mono- o di-(alquil C<sub>1-6</sub>)aminocarbonilo, amino, mono- o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, oxima, o fenilo;

55

R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o aril-alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> son independientemente hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> o C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>,

p es 0 ó 1;

60

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, aril-alquiloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxycarbonil-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxicarbonil C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-6</sub>-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, aril-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sup>1</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, -alqueno C<sub>2-6</sub>-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, alquino C<sub>2-6</sub>, hidroxycarbonilo, alquiloxi-carbonilo C<sub>1-6</sub>, arilo, o Het<sup>1</sup>; o

65

# ES 2 271 574 T3

un radical de fórmula



10 en donde R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, aril-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> o -alquil C<sub>1-6</sub>-C(O)O-alquil C<sub>1-6</sub>-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, o un radical de fórmula -Alk-OR<sup>10</sup> o -Alk-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

15 R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>;

R<sup>9</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alquilcarbonil C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, aril-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, un grupo de fórmula -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, halo-alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, aril-alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilcarbonilo, alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, trihalo-alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, mono- o di(alquil C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo en donde el resto alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de sustituyentes arilo y alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilcarbonilo, mono- o di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino-alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, o un radical de fórmula -Alk-OR<sup>10</sup> o Alk-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

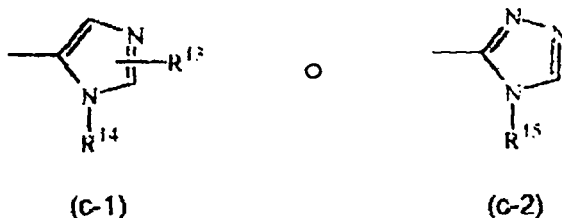
25 en donde Alk es alcanodiílo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>;

30 R<sup>11</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>;

R<sup>12</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> o alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>;

35 R<sup>4</sup> es un radical de fórmula



45 en donde R<sup>13</sup> es hidrógeno,

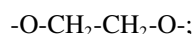
R<sup>14</sup> es metilo;

50 R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es ciano, hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, hidroxycarbonilo, alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, o un grupo de fórmula -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>;

55 R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, aminocarbonil-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-6</sub>-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>, R<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-6</sub>-OR<sup>20</sup>, -alquil C<sub>1-6</sub>-SR<sup>20</sup>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>18</sup>-alquil C<sub>1-6</sub>-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>18</sup>-alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>1</sup>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>18</sup>-alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>1</sup>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>18</sup>-Het<sup>1</sup>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>18</sup>-Ar<sup>1</sup>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>18</sup>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>18</sup>-alquenilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-Ar<sup>1</sup> o -AlkHet<sup>1</sup>;

60 Ar<sup>1</sup> es fenilo, naftilo o fenilo o naftilo sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilNR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, OCF<sub>3</sub>, hidroxycarbonilo, alquil-oxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, oxima, fenilo, o un sustituyente bivalente de fórmula



## ES 2 271 574 T3

Het<sup>1</sup> es un anillo heterocíclico mono- o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilNR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, OCF<sub>3</sub>, hidroxicarbonilo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, oxima o fenilo.

5 Como se utiliza en las definiciones que anteceden y en lo sucesivo, halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo; alquilo C<sub>1-4</sub> define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, v.g., metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y análogos; alquilo C<sub>1-6</sub> incluye alquilo C<sub>1-4</sub> y los homólogos superiores de los mismos que tienen 5 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 10 pentilo, 2-metil-butilo, hexilo, 2-metilpentilo y análogos; alcanodiílo C<sub>1-6</sub> define radicales hidrocarbonados saturados bivalentes de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodiílo, 1,3-propanodiílo, 1,4-butanodiílo, 1,5-pentanodiílo, 1,6-hexanodiílo y los isómeros ramificados de los mismos; halo-alquilo C<sub>1-6</sub> define alquilo C<sub>1-6</sub> que contiene uno o más sustituyentes halo, por ejemplo trifluorometilo; alqueno C<sub>2-6</sub> define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un enlace doble y que 15 tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, y análogos; alquino C<sub>2-6</sub> define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un enlace triple y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, y análogos; el término “S(O)” hace referencia a un sulfóxido y “S(O)<sub>2</sub>” a una sulfona; arilo define fenilo, naftalenilo, fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, ciano, o hidroxicarbonilo; o naftalenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, ciano o hidroxicarbonilo; cicloalquilo C<sub>3-10</sub> incluye grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen de 3 a 10 carbonos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, 20 ciclooctilo y análogos.

25 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables abarcan sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido y sales farmacéuticamente aceptables de adición de base. Las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido tales como se mencionan anteriormente en esta memoria comprenden las formas de sal de adición de ácido terapéuticamente activas y no tóxicas que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades básicas pueden convertirse en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por tratamiento de dicha forma de base con un ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, v.g. ácido clorhídrico o bromhídrico; sulfúrico; nítrico; fosfórico y los ácidos análogos; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos análogos.

30 Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades ácidas pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables de adición de base por tratamiento de dicha forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalino-térreo, v.g. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y análogas, sales con bases orgánicas, v.g. las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y análogos.

45 El término “sales de adición de ácido o de base” comprende también los hidratos y las formas de adición de disolvente que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de tales formas son v.g. hidratos, alcoholatos y análogos.

50 El término formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I), como se utiliza anteriormente en esta memoria, define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las formas isómeras estereoquímicamente posibles que puede poseer dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular 55 básica de dicho compuesto. Debe entenderse que todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I), tanto en forma pura como en mezcla mutua están abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

60 Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en sus formas tautómeras. Debe entenderse que tales formas, aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Siempre que se utiliza en lo sucesivo, debe entenderse que el término “compuestos de fórmula (I)” incluye también las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y todas las formas estereoisómeras.

65 Un grupo de compuestos interesantes está constituido por aquellos compuestos de fórmula (I) en donde se aplican una o más de las restricciones siguientes:

- a) r y s son cada uno independientemente 0, 1 ó 2;

## ES 2 271 574 T3

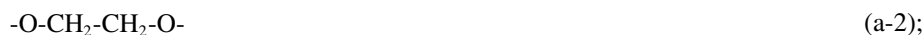
b)  $t$  es 0 ó 1;

c)  $R^1$  es halo, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{16}R^{17})_p$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ , trihalometilo, ciano, trihalometoxi, alqueno  $C_{2-6}$ , hidroxycarbonil-alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alquiloxi  $C_{1-6}$ , hidroxialquiloxi  $C_{1-6}$ , amino-alquiloxi  $C_{1-6}$ , hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo  $C_{1-6}$ ,  $-CONR^{18}R^{19}$ , o  $-CH=NOR^{21}$ ; o dos sustituyentes  $R^1$  adyacentes uno a otro en el anillo fenilo pueden formar juntos independientemente un radical bivalente de fórmula

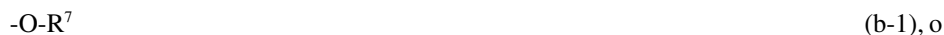


d)  $R^2$  es halo, ciano, nitro, ciano-alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ,  $-alquil\ C_{1-6}-NR^{18}R^{19}$ ,  $Het^1$ -alquilo  $C_{1-6}$ , ciano-alqueno  $C_{2-6}$ ,  $-NR^{18}R^{19}$ , CHO, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo  $C_{1-6}$ ,  $-CONR^{18}R^{19}$ ; o

dos sustituyentes  $R^2$  adyacentes uno a otro en el anillo fenilo pueden formar juntos independientemente un radical bivalente de fórmula



e)  $R^3$  es hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{16}R^{17})_p$ -ciclo-alquilo  $C_{3-10}$ , halo-alquilo  $C_{1-6}$ , ciano-alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alquiloxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-alquil\ C_{1-6}-NR^{18}R^{19}$ ,  $Het^1$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-alqueno\ C_{2-6}-NR^{18}R^{19}$ , o  $-Het^1$ ; o un grupo de fórmula



en donde  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , o  $-(CR^{16}R^{17})_p$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ , o un grupo de fórmula  $-Alk-OR^{10}$  o  $-Alk-NR^{11}R^{12}$ ;

$R^8$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^9$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{16}R^{17})_p$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ , alquiloxi  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , aminocarbonilo, o un radical de fórmula  $-Alk-OR^{10}$  o  $-Alk-NR^{11}R^{12}$ ;

en donde Alk es alcanodiilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{10}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o  $-(CR^{16}R^{17})_p$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ ;

$R^{11}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , o  $-(CR^{16}R^{17})_p$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ ;

$R^{12}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

f)  $R^4$  es un radical de fórmula (c-1) o (c-2) en donde

$R^{13}$  es hidrógeno;

$R^{14}$  es metilo;

$R^{15}$  es alquilo  $C_{1-6}$ ;

g)  $R^6$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-alquil\ C_{1-6}-CO_2R^{20}$ ,  $-alquil\ C_{1-6}-C(O)NR^{18}R^{19}$ ,  $-Alk-Ar^1$ ,  $-AlkHet^1$  o  $-(CR^{16}R^{17})_p$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ ;

h)  $Het^1$  es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, furilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tiofenilo, tiazolilo u oxazolilo, o un anillo heterocíclico bicíclico de 9 ó 10 miembros, especialmente uno en el cual un anillo de benceno está condensado a un anillo heterocíclico que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, por ejemplo indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, o benzodioxolanilo.

Otro grupo de compuestos interesantes está constituido por aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales se aplican una o más de las restricciones siguientes:

a)  $r$  es 0, 1 ó 2;

## ES 2 271 574 T3

b) s es 0 ó 1,

c) t es 0;

5 d) R<sup>1</sup> es halo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> o dos sustituyentes R<sup>1</sup> orto uno con respecto al otro en el anillo fenilo pueden formar juntos independientemente un radical bivalente de fórmula (a-1);

10 e) R<sup>2</sup> es halo, ciano, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-6</sub>-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, Het<sup>1</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, CHO, oxima, hidroxicarbonilo, o dos sustituyentes R<sup>2</sup> orto uno con respecto al otro en el anillo fenilo pueden formar juntos independientemente un radical bivalente de fórmula (a-1);

f) R<sup>3</sup> es hidrógeno, Het<sup>1</sup> o un grupo de fórmula (b-1) o (b-3) en donde

15 R<sup>7</sup> es hidrógeno o un grupo de fórmula -Alk-OR<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> es hidrógeno;

20 R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, hidroxilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub> o mono- o di-(alquil C<sub>1-6</sub>)-amino-alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>;

Alk es alcanodifilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>10</sup> es hidrógeno;

g) R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (c-1) o (c-2), en donde

25 R<sup>13</sup> es hidrógeno;

R<sup>14</sup> es metilo;

30 R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

h) R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -alquil C<sub>1-10</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, aminocarbonil-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-Ar<sup>1</sup> o -AlkHet<sup>1</sup>;

i) arilo es fenilo.

35 Un grupo particular de compuestos está constituido por aquellos compuestos interesantes de fórmula (I) en donde se aplican una o más de las restricciones siguientes:

40 a) R<sup>1</sup> es 3-cloro o 3-metilo;

b) R<sup>2</sup> es 4-cloro, 4-fluoro o 4-ciano;

c) R<sup>6</sup> es metilo o -CH<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, muy preferiblemente -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo;

45 d) R<sup>14</sup> es metilo.

Otro grupo particular de compuestos está constituido por aquellos compuestos de fórmula (I) en donde se aplican una o más de las restricciones siguientes:

50 a) r es 1, s es 1 y t es 0;

b) R<sup>1</sup> es halo;

c) R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub> o alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>;

55 d) R<sup>3</sup> es hidrógeno o un radical de fórmula (b-1) o (b-3) en donde R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>8</sup> es hidrógeno y R<sup>9</sup> es hidrógeno;

e) R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (c-1) o (c-2) en donde R<sup>13</sup> es hidrógeno, R<sup>14</sup> es metilo y R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

60 f) R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> o -Alk-Ar<sup>1</sup>.

Un grupo particular adicional de compuestos está constituido por aquellos compuestos de fórmula (I) en donde se aplican una o más de las restricciones siguientes:

65 a) r es 1, s es 1 y t es 0;

b) R<sup>1</sup> es halo;

## ES 2 271 574 T3

c) R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquiloxi C<sub>1-6</sub>;

d) R<sup>3</sup> es hidrógeno, hidroxilo o amino;

5 e) R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (c-1) en donde R<sup>13</sup> es hidrógeno y R<sup>14</sup> es metilo;

f) R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

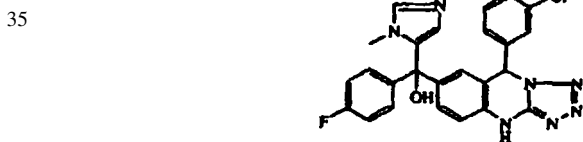
Otro grupo particular adicional de compuestos está constituido por aquellos compuestos de fórmula (I) en donde  
 10 R<sup>1</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub> o forma un radical bivalente de fórmula (a-1); R<sup>2</sup> es halo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, o alquiloxi C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno o un radical de fórmula (b-1) o (b-3) en donde R<sup>7</sup> es hidrógeno o Alk-OR<sup>10</sup>, R<sup>8</sup> es hidrógeno, R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>10</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (c-1) o (c-2) en donde R<sup>13</sup> es hidrógeno, y R<sup>14</sup> es metilo, y R<sup>15</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o -alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>1</sup>.

15 Compuestos preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub> o forma un radical bivalente de fórmula (a-1); R<sup>2</sup> es halo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, o alquiloxi C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno o un radical de fórmula (b-1) o (b-3) en donde R<sup>7</sup> es hidrógeno o -Alk-OR<sup>10</sup>, R<sup>8</sup> es hidrógeno, R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>10</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (c-1) en donde R<sup>13</sup> es hidrógeno y R<sup>14</sup> es metilo; y R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o -alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>1</sup>.

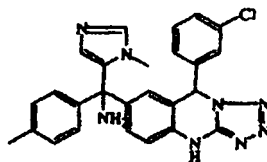
20 Compuestos más preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde r es 1, s es 1 y t es 0; R<sup>1</sup> es halo; R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub> o alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno o un radical de fórmula (b-1) o (b-3) en donde R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>8</sup> es hidrógeno y R<sup>9</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (c-1) o (c-2) en donde R<sup>13</sup> es hidrógeno, R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>6</sup> es hidrógeno, metilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> o -Alk-Ar<sup>1</sup>.

25 Compuestos aún más preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde r es 1, s es 1 y t es 0; R<sup>1</sup> es halo; R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquiloxi C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, hidroxilo o amino; R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (c-1) en donde R<sup>13</sup> es hidrógeno y R<sup>14</sup> es metilo; y R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

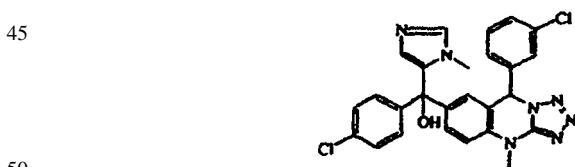
Compuestos muy preferidos son los compuestos No. 2, No. 5, No. 19, No. 20 y No. 23.



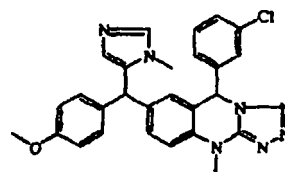
compuesto 2



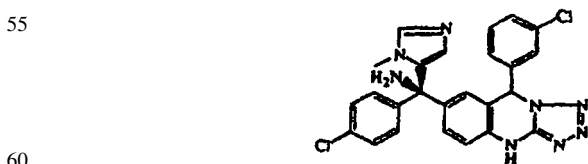
compuesto 5



compuesto 19



compuesto 20

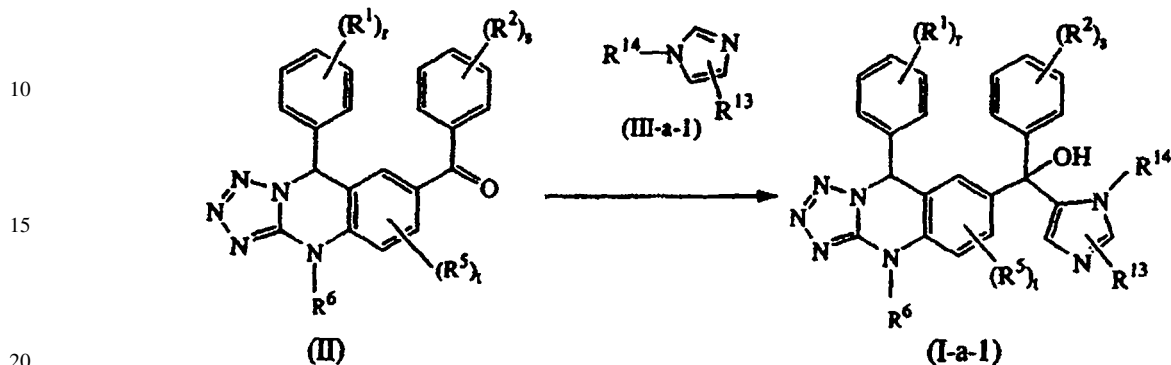


compuesto 23

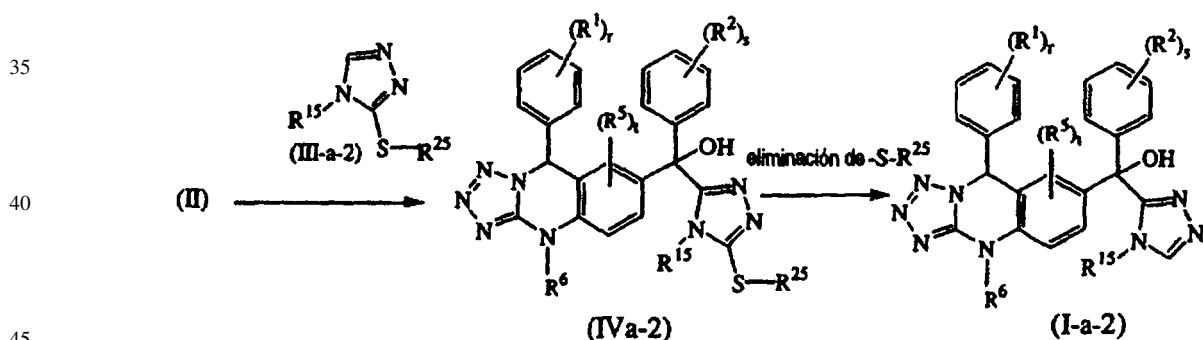
65 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos pueden prepararse, por ejemplo, por los procesos siguientes:

a) los compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>4</sup> representa un radical de fórmula (c-1), R<sup>3</sup> es hidroxilo y R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, compuestos a los que se hace referencia como compuestos de fórmula (I-a-1), se pueden preparar por reacción de

una cetona intermedia de fórmula (II) con un compuesto intermedio de fórmula (III-a-1) en donde  $R^{14}$  es alquilo  $C_{1-6}$ . Dicha reacción requiere la presencia de una base fuerte adecuada, tal como, por ejemplo, butil-litio en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, y la presencia de un derivado de silano apropiado, tal como, por ejemplo, trietilclorosilano. Durante el procedimiento de acabado, se hidroliza un derivado de silano intermedio. Pueden aplicarse también otros procedimientos con grupos protectores análogos a derivados de silano.



b) Los compuestos de fórmula (I), en donde  $R^4$  es un radical de fórmula (c-2),  $R^{15}$  es alquilo  $C_{1-6}$  y  $R^3$  es hidroxilo, compuestos a los que se hace referencia como compuestos de fórmula (I-a-2), se pueden preparar por reacción de una cetona intermedia de fórmula (II) con un reactivo de triazol intermedio de fórmula (III-a-2) en donde  $R^{25}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , para formar compuestos intermedios de fórmula (IV-a-2) y eliminar subsiguientemente el grupo 3-mercapto o el grupo 3-alkilmercapto  $C_{1-6}$ . Más en particular, los compuestos de fórmula (I-a-2) se pueden preparar por reacción del compuesto de fórmula (II) con el reactivo de triazol (III-a-2), preferiblemente en un disolvente inerte en la reacción tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base fuerte tal como butil-litio a una temperatura comprendida entre  $-78^\circ\text{C}$  y la temperatura ambiente. La eliminación del grupo 3-mercapto se efectúa convenientemente con nitrito de sodio, por ejemplo en THF/ $\text{H}_2\text{O}$  en presencia de ácido nítrico. La eliminación de, por ejemplo, el grupo 3-metilmercapto se efectúa convenientemente con Niquel Raney en etanol o acetona.



Los compuestos de fórmula (I-a-1) y (I-a-2) pueden ser opcionalmente objeto de una o más de las conversiones siguientes en cualquier orden deseado:

(i) conversión de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I);

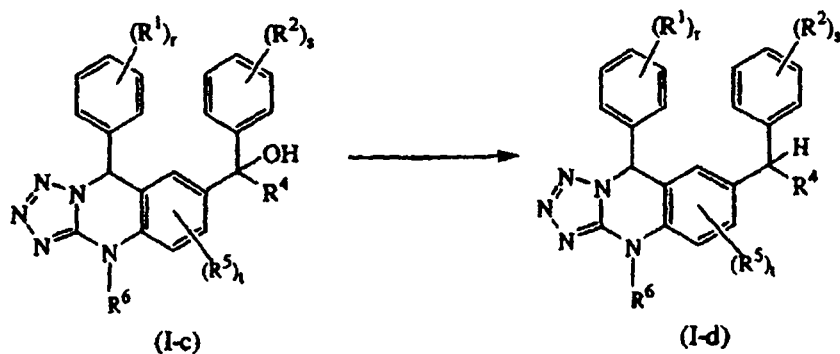
(ii) conversión de un compuesto de fórmula (I) en su sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable correspondiente;

(iii) conversión de una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) en el compuesto originario de fórmula (I);

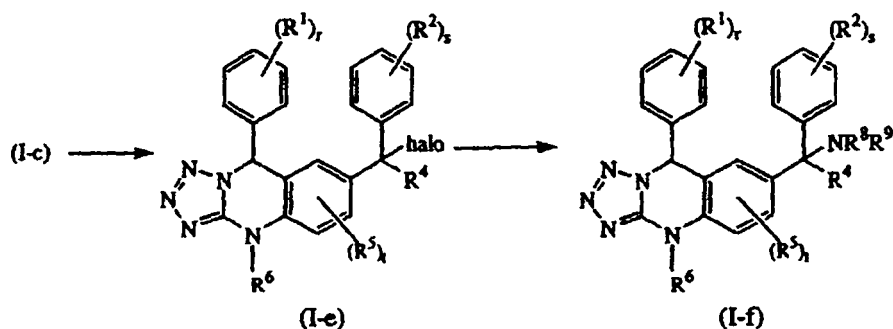
(iv) preparación de una forma estereoquímicamente isómera de un compuesto de fórmula (I) o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplos de la conversión de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) incluyen las reacciones siguientes:

a) los compuestos de fórmula (I-c) en donde  $R^3$  es hidroxilo, se pueden convertir en compuestos de fórmula (I-d), definidos como un compuesto de fórmula (I) en donde  $R^3$  es hidrógeno, sometiendo los compuestos de fórmula (I-c) a condiciones de reducción apropiadas, tales como, v.g. agitación en ácido acético en presencia de formamida, o tratamiento con borohidruro de sodio/ácido trifluoroacético.



b) Los compuestos de fórmula (I-c) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I-e) en donde  $R^3$  es halo, por reacción de los compuestos de fórmula (I-c) con un agente de halogenación adecuado, tal como, v.g. cloruro de tionilo o tribromuro de fósforo. Sucesivamente, los compuestos de fórmula (I-e) se pueden tratar con un reactivo de fórmula  $H-NR^8R^9$  en un disolvente inerte en la reacción, produciéndose con ello compuestos de fórmula (I-f).

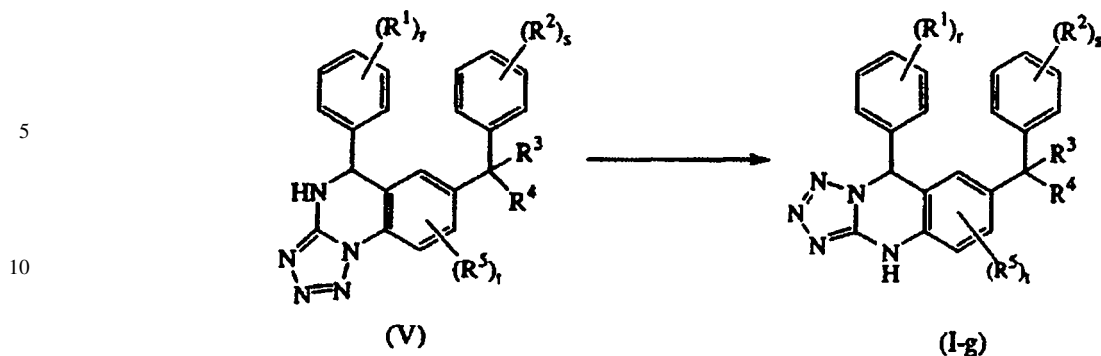


c) Alternativamente, los compuestos de fórmula (I-c) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I-f), por ejemplo, por tratamiento con  $SOCl_2$ , y a continuación  $NH_3/iPrOH$ , v.g. en tetrahidrofurano como disolvente, o por tratamiento con acetato de amonio a una temperatura comprendida entre 120 y 180°C, o por tratamiento con sulfamida a una temperatura comprendida entre 120 y 180°C.

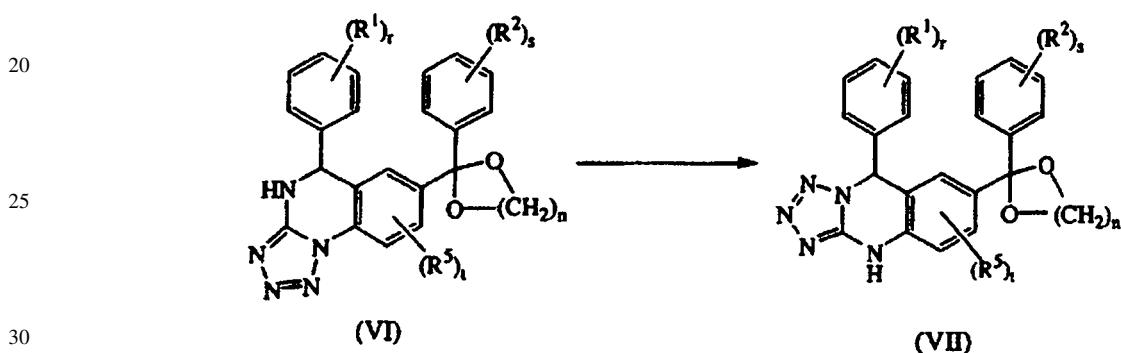
d) Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir también unos en otros por reacciones o transformaciones de grupos funcionales conocidas en la técnica. Cierta número de transformaciones de este tipo se han descrito ya anteriormente en esta memoria. Otros ejemplos son hidrólisis de ésteres carboxílicos para dar el ácido carboxílico o alcohol correspondiente; hidrólisis de amidas a los ácidos carboxílicos o aminas correspondientes; hidrólisis de nitrilos a las amidas correspondientes; los grupos amino en imidazol o fenilo pueden reemplazarse por un átomo de hidrógeno por reacciones de diazotación conocidas en la técnica y reemplazamiento subsiguiente del grupo diazo por hidrógeno; los alcoholes pueden convertirse en ésteres y éteres; las aminas primarias pueden convertirse en aminas secundarias o terciarias; los enlaces dobles pueden hidrogenarse para dar el enlace simple correspondiente; un radical yodo en un grupo fenilo puede convertirse en un grupo éster por inserción de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio adecuado.

Los compuestos intermedios y materiales de partida utilizados en los procesos descritos anteriormente se pueden preparar de manera convencional utilizando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en las memorias descriptivas de patente mencionadas anteriormente WO 97/16443, WO 97/21701, WO 98/40383, WO 98/49157 y WO 00/39082.

Por ejemplo, los compuestos intermedios de fórmula (V) se pueden preparar por procedimientos descritos en la Memoria Descriptiva de Patente Internacional No. WO 00/39082, desde la página 9 a la página 15, o por procesos análogos a los mismos. Los compuestos intermedios de fórmula (V) se pueden convertir ulteriormente en compuestos de fórmula (I) en donde  $R^6$  es hidrógeno, haciéndose referencia a dichos compuestos como compuestos de fórmula (I-g) por calentamiento a 120°C en un disolvente apropiado tal como tolueno.



15 De manera similar, los compuestos intermedios de fórmula (VI) se pueden convertir en compuestos intermedios de fórmula (VII).



35 La preparación de los compuestos intermedios de fórmula (VI) y la conversión ulterior de los compuestos intermedios de fórmula (VII) se pueden realizar como se describe en la Memoria Descriptiva de Patente Internacional No. WO 98/49157, desde la página 11 a la página 13, y en la Memoria Descriptiva de Patente Internacional No. WO 00/39082, desde la página 9 a la página 15, o por procesos análogos a los mismos.

40 Los compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S.

45 Los compuestos de fórmula (I) tal como se preparan en los procesos descritos anteriormente en esta memoria son generalmente mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) se pueden convertir en las formas de sal diastereoisómeras correspondientes por reacción con un ácido quirál adecuado. Dichas formas de sal diastereoisómeras se separan subsiguientemente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas por medio de álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quirál. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isómeras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción ocurra estereoespecíficamente. Con preferencia, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

50 Los compuestos de fórmula (I), así como sus sales de adición de ácido y formas estereoisómeras de los mismos farmacéuticamente aceptables tienen propiedades farmacológicas valiosas en el sentido de que tienen un efecto inhibitor potente de la farnesil-protein-transferasa (FPTasa).

55 Esta invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para inhibir el crecimiento anormal de las células, con inclusión de células transformadas, por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. El crecimiento anormal de las células se refiere al crecimiento celular independiente de mecanismos reguladores normales (v.g. pérdida de la inhibición de contacto). Esto incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que expresan un oncogén *ras* activado; (2) células tumorales en las cuales la proteína *ras* está activada como resultado de mutación oncogénica de otro gen; (3) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las cuales ocurre activación aberrante de *ras*. Adicionalmente, se ha sugerido en la bibliografía que los oncogenes *ras* no sólo contribuyen al crecimiento de tumores *in vivo* por un efecto directo sobre el crecimiento de las células tumorales sino también indirectamente, es decir por facilitación de la angiogénesis inducida por los tumores (Rak, J. *et al.*, *Cancer Research*, 55, 4575-4580, 1995). Por tanto, el direccionamiento farmacológico a los oncogenes *ras* mutantes podría suprimir supuestamente el crecimiento de tumores sólidos *in vivo*, en parte, por inhibición de la angiogénesis inducida por los tumores.

Esta invención proporciona también el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para inhibir el crecimiento de tumores por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, a un individuo, v.g., un mamífero (y de modo más particular un humano) que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento. En particular, esta invención proporciona un método para inhibir el crecimiento de tumores que expresan un oncogén *ras* activado por administración de una cantidad eficaz de los compuestos de la presente invención. Ejemplos de tumores que pueden inhibirse, pero sin carácter limitante, son cáncer de pulmón (v.g. adenocarcinoma con inclusión de cáncer de pulmón de células no pequeñas), cánceres de páncreas (v.g. carcinoma pancreático tal como, por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), cánceres de colon (v.g. carcinomas colorrectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), cáncer de próstata con inclusión de la enfermedad avanzada, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (v.g. leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de Burkitt), leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (AML)), cáncer folicular de tiroides, síndrome mielodisplástico (MDS), tumores de origen mesenquimático (v.g. fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas), melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, gliomas, tumor benigno de la piel (v.g. keratoacantomas), carcinoma de mama (v.g. carcinoma de mama avanzado), carcinoma de riñón, carcinoma de ovario, carcinoma de vejiga y carcinoma epidérmico.

Esta invención puede proporcionar también el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para inhibir enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, en las cuales las proteínas *ras* están activadas aberrantemente como resultado de mutación oncogénica en genes. Dicha inhibición se realiza por la administración de una cantidad eficaz de los compuestos descritos en esta memoria, a un individuo que precisa dicho tratamiento. Por ejemplo, el trastorno proliferativo benigno neurofibromatosis, o tumores en los cuales está activado *ras* debido a mutación o sobre-expresión de oncogenes de tirosina-quinasa, pueden ser inhibidos por los compuestos de esta invención.

El compuesto de acuerdo con la invención puede utilizarse para otros propósitos terapéuticos, por ejemplo:

- a) la sensibilización de tumores a la radioterapia por administración del compuesto de acuerdo con la invención antes, durante o después de la irradiación del tumor para tratamiento del cáncer, por ejemplo como se describe en el documento WO 00/0,1411;
- b) tratamiento de artropatías tales como artritis reumatoide, osteoartritis, artritis juvenil, gota, poliartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y lupus eritematoso sistémico, por ejemplo como se describe en el documento WO 00/0,1386;
- c) inhibición de la proliferación de células de la musculatura lisa con inclusión de trastornos vasculares proliferativos, aterosclerosis y restenosis, por ejemplo como se describe en el documento WO 98/55124;
- d) tratamiento de condiciones inflamatorias tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, enfermedad de rechazo inverso, conjuntivitis, asma, ARDS, enfermedad de Behcets, rechazo de trasplantes, urticaria, dermatitis alérgica, alopecia areata, escleroderma, exantema, eczema, dermatomiositis, acné, diabetes, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, enfisema, fibrosis quística y bronquitis crónica;
- e) tratamiento de endometriosis, fibroides uterinos, hemorragia uterina disfuncional e hiperplasia endometrial;
- f) tratamiento de la vascularización ocular, con inclusión de vasculopatía que afecta a los vasos retinianos y coroideos;
- g) tratamiento de patologías resultantes de la fijación de proteína g heterotrímica de la membrana, con inclusión de enfermedades relacionadas con funciones o trastornos biológicos siguientes: olfato, gusto, luz, percepción, neurotransmisión, neurodegeneración, funcionamiento de las glándulas endocrinas y exocrinas, regulación autocrina y paracrina, presión sanguínea, embriogénesis, infecciones virales, funciones inmunológicas, diabetes, obesidad;
- h) inhibición de la morfogénesis viral, por ejemplo por inhibición de reacciones de prenilación o post-prenilación de una proteína viral tal como el antígeno delta grande del virus de la hepatitis D; y el tratamiento de infecciones de HIV;
- i) tratamiento de la enfermedad de riñón poliquístico;
- j) supresión de la inducción de óxido nítrico inducible con inclusión de trastornos mediados por óxido nítrico o citoquinas, choque séptico, inhibición de la apoptosis e inhibición de la citotoxicidad por óxido nítrico;
- k) tratamiento de la malaria.

Los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, en las cuales la isoforma B de *K-ras* está activada como resultado de mutación oncogénica.

## ES 2 271 574 T3

Por consiguiente, la presente invención describe los compuestos de fórmula (I) para uso como medicamento así como el uso de estos compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más de las afecciones arriba mencionadas.

5 Para el tratamiento de las afecciones anteriores, el compuesto de la invención puede emplearse ventajosamente en combinación con uno o más agentes medicinales adicionales tales como agentes anti-cáncer, por ejemplo seleccionados de compuestos de coordinación de platino, por ejemplo cisplatino o carboplatino, compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel o docetaxel, compuestos de camptotecina, por ejemplo irinotecán o topotecán, alcaloides anti-tumorales de la vinca, por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina, derivados nucleosídicos antitumorales, por ejemplo 5-fluorouracilo, gemcitabina o capecitabina, mostazas nitrogenadas o agentes alquilantes de nitrosourea, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucil, carmustina o lomustina, derivados antitumorales de antraciclina, por ejemplo daunorrubicina, doxorubicina o idarrubicina; anticuerpos HER2, por ejemplo trastuzumab; y derivados antitumorales de podofilotoxina, por ejemplo etoposido o teniposido; y agentes antiestrógenos con inclusión de antagonistas de los receptores de estrógenos o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, preferiblemente tamoxifeno, o alternativamente toremifeno, droloxifeno, faslodex y raloxifeno, o inhibidores de las aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol y vorozol.

Para el tratamiento del cáncer, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse a un paciente como se ha descrito arriba, en asociación con irradiación. Dicho tratamiento puede ser especialmente benéfico, dado que los inhibidores de la farnesil-transferasa pueden actuar como radiosensibilizadores, por ejemplo, como se describe en la Memoria Descriptiva de Patente Internacional WO 00/0,1411, mejorando el efecto terapéutico de dicha irradiación.

Irradiación significa radiación ionizante y en particular radiación gamma, especialmente la emitida por aceleradores lineales o por radionucleidos que son de uso común en la actualidad. La irradiación del tumor por radionucleidos puede ser externa o interna.

Preferiblemente, la administración del inhibidor de la farnesil-transferasa comienza hasta un mes, en particular hasta 10 días o una semana antes de la irradiación del tumor. Adicionalmente, es ventajoso fraccionar la irradiación del tumor y mantener la administración del inhibidor de la farnesil-transferasa en el intervalo comprendido entre la primera y la última sesiones de irradiación.

La cantidad de inhibidor de la farnesil-protein-transferasa la dosis de irradiación y la intermitencia de las dosis de irradiación dependerán de una serie de parámetros tales como el tipo de tumor, su localización, la reacción del paciente a la quimio- o radioterapia y finalmente corresponde a los médicos y radiólogos tomar la determinación en cada caso individual.

La presente invención concierne también al uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la terapia del cáncer para un hospedador que alberga un tumor, y que comprende los pasos de:

- administrar una cantidad eficaz sensibilizadora de la radiación de un inhibidor de la farnesil-protein-transferasa de acuerdo con la invención antes, durante o después
- administrar radiación a dicho hospedador en la proximidad del tumor.

Teniendo en cuenta sus útiles propiedades farmacológicas, los presentes compuestos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz de un compuesto particular, en forma de sal de adición de base o de ácido, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosis unitaria adecuada, preferiblemente para administración por vías oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones líquidas oral tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas.

Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo para favorecer la solubilidad. Pueden prepararse por ejemplo soluciones inyectables, en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y análogos. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no causen un efecto deletéreo significativo a

la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, v.g., como un parche transdérmico, como un toque o como un ungüento.

- 5 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones de esta memoria, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del ingrediente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido.
- 10 Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas de té, cucharadas de mesa y análogos, así como múltiples segregados de las mismas.

15 Los expertos en la técnica podrían determinar fácilmente la cantidad eficaz a partir de los resultados de los ensayos presentados más adelante en esta memoria. En general, se contempla que una cantidad terapéuticamente eficaz sería desde 0,001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, y en particular desde 0,5 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, que contienen por ejemplo 0,5 a 500 mg, y en particular 10 mg a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

## 20 Parte experimental

Los ejemplos siguientes se proporcionan para propósitos de ilustración.

- 25 En lo sucesivo, "BTEAC" significa sal de benciltrietilamonio, "BuLi" significa n-butil-litio, "DCM" significa diclorometano, "DIPE" significa diisopropil-éter, "DMA" significa *N,N*-dimetil-acetamida, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "EtOH" significa etanol, "EtOAc" significa acetato de etilo, "iPrOH" significa isopropanol, "MeOH" significa metanol, "THF" significa tetrahidrofurano, y "pf" significa punto de fusión, "Kromasil®" es un material esférico cromatográfico de empaquetamiento basado totalmente en sílice, desarrollado por Eka Nobel en Suecia, "diastereoisómero (A)" es la primera fracción que se eluye después de la cromatografía normal de una mezcla de diastereoisómeros, "diastereoisómero (B)" es la segunda fracción que se eluye después de cromatografía normal de una mezcla de diastereoisómeros

### A. Preparación de los compuestos intermedios

#### 35 Ejemplo A1

- a) Se añadió gota a gota nBuLi 1,6M en hexano (0,112 mol) a -70°C en corriente de N<sub>2</sub> a una mezcla de 5-bromo-3-(3-clorofenil)-2,1-bencisoxazol (0,097 mol) en THF (300 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 15 min. Se añadió gota a gota una mezcla de 4-fluorobenzaldehído (0,112 mol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 30 min, se hidrolizó luego y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se recogió en dietil-éter y DIPE. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 9,2 g (26,8%) de 3-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(4-fluorofenil)-2,1-bencisoxazol-5-metanol (compuesto intermedio 1), pf. 171°C.

- 45 b) Una mezcla de compuesto intermedio 1 (0,0514 mol) y MnO<sub>2</sub> (18 g) en 1,4-dioxano (200 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas, se enfrió luego a la temperatura ambiente y se filtró sobre celita. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto se utilizó sin purificación ulterior, obteniéndose (cuant.) de [3-(3-(3-clorofenil)-2,1-bencisoxazol-5-il](4-fluorofenil)-metanona (compuesto intermedio 2), pf. 165°C.

- 50 c) Una mezcla de compuesto intermedio 2 (0,0514 mol) en THF (180 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente gota a gota Ti Cl<sub>3</sub> al 15% en agua (180 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se vertió luego en agua con hielo y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, obteniéndose 18,2 g (100% de [2-amino-5-(4-fluorobenzoil)fenil](3-clorofenil)-metanona (compuesto intermedio 3).

- 60 d) Se añadió gota a gota cloruro de tricloro-acetilo (0,0848 mol) a 5°C a una mezcla de compuesto intermedio 3 (0,0707 mol) en DCM (250 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (0,0848 mol) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora, luego a la temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió en agua con hielo. Se añadió DCM. La mezcla se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en dietiléter/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 33,7 g (95%) de 2,2,2-tricloro-*N*-[2-(3-clorobenzoil)-4-(4-fluorobenzoil)fenil]-acetamida (compuesto intermedio 4).

- 65 e) Se añadió acetato de amonio (0,135 mol) a la temperatura ambiente a una mezcla de compuesto intermedio 4 (0,0675 mol) en DMSO (300 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas, se llevó luego a la temperatura ambiente y se vertió en agua. Se filtró el precipitado, se lavó con agua, se recogió en CH<sub>3</sub>CN caliente, se filtró, se lavó de nuevo con CH<sub>3</sub>CN, a continuación con dietil-éter y se secó a vacío, obteniéndose 18,5 g (72%) del compuesto

## ES 2 271 574 T3

intermedio 5. La capa de aguas madres se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en 2-propanona/dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1,8 g (7%) de 4-(3-clorofenil)-6-(4-fluorobenzoil)-2(1H)-quinazolinona (compuesto intermedio 5), pf. 226°C.

5 f) Se añadió el compuesto intermedio 5 (0,0528 mol) en cloruro de fosforilo (200 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas y se enfrió a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en DCM, se vertió en agua con hielo, se neutralizó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 8,5 g (40%) del compuesto intermedio 6. Se evaporó la capa de las aguas madres. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/EtOAc 95/5; 15-35  $\mu\text{m}$ ). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Una parte (0,5 g) del residuo (8,9 g, 42%) se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,3 g de [2-cloro-4-(3-clorofenil)-6-quinazolinil](4-fluorofenil)-metanona (compuesto intermedio 6), pf. 138°C.

g) Se añadió gota a gota BuLi 1,6M en hexano (46,5 ml, 0,0744 mol) a -70°C a una mezcla de 1-metil-1H-imidazol (0,0744 mol) en THF (70 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. Se añadió gota a gota clorotrietil-silano (0,0765 mol) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota BuLi 1,6M en hexano (41 ml, 0,0659 mol) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una solución del compuesto intermedio 6 (0,0425 mol) en THF (150 ml) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y se vertió en agua. Se añadió EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Una parte (0,5 g) del residuo (14,6 g, 72%) se cristalizó en 2-propanona/CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío, obteniéndose 0,17 g de 2-cloro-4-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(4-fluorofenil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-6-quinazolinametanol (compuesto intermedio 7), pf. 212°C.

h) Una mezcla del compuesto intermedio 7 (0,0125 mol) y azida de sodio (0,038 mol) en DMF (60 ml) se agitó a 90°C durante 2 horas, se llevó luego a la temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se agitó. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se recogió en DCM, se filtró, se lavó con dietil-éter y se secó a vacío, obteniéndose 3,5 g (58%) del compuesto intermedio 8. El filtrado se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,9 g, 15%) se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,7 g (12%) de 5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(4-fluorofenil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazolo[1,5-*a*]quinazolina-7-metanol (compuesto intermedio 8), pf. 200°C.

i) Se añadió poco a poco hidrobórato de sodio (0,001 mol) a la temperatura ambiente a una mezcla del compuesto intermedio 8 (0,001 mol) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió en agua con hielo. Se añadió DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío. El residuo (0,35 g, 70%) se cristalizó en etanol. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío, obteniéndose 0,105 g (21%) de 5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(4-fluorofenil)-4,5-dihidro- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazolo [1,5-*a*]quinazolina-7-metanol (compuesto intermedio 9), pf. 230°C.

### Ejemplo A2

a) Se añadió 5-bromo-3-(3-clorofenil)-2,1-bencisoxazol (0,13 m) a -70°C a THF (300 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. Se añadió gota a gota una solución de BuLi (0,143 mol). La mezcla se agitó a -70°C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota una solución de *N*,4-dimetoxi-*N*-metilbenzamida (0,117 mol) en THF (100 ml) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, se vertió en hielo/EtOAc y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío, obteniéndose 19,5 g (41%) de [3-(3-clorofenil)-2,1-bencisoxazol-5-il](4-metoxifenil)-metanona (compuesto intermedio 10).

b) Se añadió el compuesto intermedio 10 (0,0536 mol) a la temperatura ambiente a THF (200 ml). Se añadió gota a gota TiCl<sub>3</sub> al 15% en agua (120 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se lavó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y luego con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 20,5 g (cuantitativo) de [2-amino-5(4-metoxibenzoil)fenil](3-clorofenil)-metanona (compuesto intermedio 11).

c) Una mezcla del compuesto intermedio 11 (0,0536 mol) en DCM (200 ml) se enfrió a 5°C en corriente de N<sub>2</sub>. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de tricloro-acetilo (0,0643 mol) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de trietilamina (0,0643 mol) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora y luego a la temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 27,4 g (cuantitativo) de 2,2,2-tricloro-*N*-[2-(3-clorobenzoil)-4-(4-metoxibenzoil)fenil]-acetamida (compuesto intermedio 12).

## ES 2 271 574 T3

d) Se añadió acetato de amonio (0,107 mol) a la temperatura ambiente a una mezcla del compuesto intermedio 12 (0,0536 mol) en DMSO (250 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas, se llevó luego a la temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se agitó. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se recogió en CH<sub>3</sub>CN caliente. Se filtró el precipitado, se lavó con dietil-éter y se secó a vacío, obteniéndose 16,2 g (77%) del compuesto intermedio 13. Se evaporó la capa de aguas madres. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH; 95/5/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (1,2 g, 6%) se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,9 g (4%) de 4-(3-clorofenil)-6-(4-metoxibenzoil)-2(1*H*)-quinazolinona (compuesto intermedio 13), pf. 248°C.

e) Se añadió el compuesto intermedio 13 (0,0432 mol) a la temperatura ambiente a cloruro de fosforilo (150 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas y se llevó luego a la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en DCM. Se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM. La mezcla se vertió en agua con hielo, se neutralizó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío, obteniéndose 15,5 g (87%) del compuesto intermedio 14. Se purificó la capa de aguas madres por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/EtOAc; 93/7; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,7 g, 4%) se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío, obteniéndose 0,5 g (3%) de [2-cloro-4-(3-clorofenil)-6-quinazolinil](4-metoxifenil)-metanona (compuesto intermedio 14), pf. 175°C.

f) Se añadió gota a gota nBuLi (0,0665 mol) a -70°C a una solución de 1-metil-1*H*-imidazol (0,0665 mol) en THF (60 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota clorotrietil-silano (0,0684 mol). La mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota nBuLi (0,059 mol). La mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió una solución del compuesto intermedio 14 (0,038 mol) en THF (150 ml) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora y se vertió en agua. Se añadió EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua, se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH; 96/4/0,2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 11 g (59%) de 2-cloro-4-(3-clorofenil)-α-(4-metoxifenil)-α-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-6-quinazolinametanol (compuesto intermedio 15).

g) Una mezcla del compuesto intermedio 15 (0,0224 mol) y azida de sodio (0,067 mol) en DMF (120 ml) se agitó a 90°C durante 2 horas, se llevó a la temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se agitó. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se recogió en DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: tolueno/*i*PrOH/NH<sub>4</sub>OH 90/10/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 9 g (80%) de 5-(3-clorofenil)-α-(4-metoxifenil)-α-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-tetrazolo-[1,5-*a*]quinazolina-7-metanol (compuesto intermedio 16), pf. 200°C.

h) Se añadió poco a poco NaBH<sub>4</sub> (0,003 mol) a la temperatura ambiente a una mezcla de compuesto intermedio 16 (0,003 mol) en metanol (15 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió en agua con hielo. Se añadió DCM. La mezcla se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (1,3 g, 86%) se cristalizó en 2-propanona/dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1 g (67%) de 5-(3-clorofenil)-4,5-dihidro-α-(4-metoxifenil)-α-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-tetrazolo-[1,5-*a*]quinazolina-7-metanol (compuesto intermedio 17), pf 220°C.

### Ejemplo A3

a) Se añadió gota a gota nBuLi 1,6 M en hexano (0,112 mol) a -70°C en corriente de N<sub>2</sub> a una mezcla de 5-bromo-3-(3-clorofenil)-2,1-bencisoxazol (0,097 mol) en THF (300 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 15 min. Se añadió gota a gota una mezcla de 4-metil-benzaldehído (0,112 mol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 30 min, se hidrolizó luego y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-45 μm) (eluyente: DCM/EtOAc 96/4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 13 g (38,3%) de 3-(3-clorofenil)-α-(4-metilfenil)-2,1-bencisoxazol-5-metanol (compuesto intermedio 18).

b) Una mezcla del compuesto intermedio 18 (0,071 mol) y MnO<sub>2</sub> (0,287 mol) en 1,4-dioxano (250 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas y se enfrió luego a la temperatura ambiente, se filtró sobre celita y se lavó con DCM. El disolvente se evaporó hasta sequedad, obteniéndose 24,7 g (100%) de [3-(3-clorofenil)-2,1-bencisoxazol-5-il](4-metilfenil)-metanona (compuesto intermedio 19).

c) Una mezcla del compuesto intermedio 19 (0,071 mol) en THF (250 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota Ti Cl<sub>3</sub> al 15% en agua (250 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se vertió luego en agua con hielo y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, obteniéndose 20,5 g (82,6%) de [2-amino-5-(4-metilbenzoil)fenil](3-clorofenil)-metanona (compuesto intermedio 20).

d) Se añadió el compuesto intermedio 20 (0,0085 mol) a 5°C a DCM (30 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. Se añadieron gota a gota cloruro de tricloro-acetilo (0,01 mol) y a continuación trietilamina (0,01 mol). La mezcla se llevó a la temperatura

## ES 2 271 574 T3

ambiente, se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente, obteniéndose 4,2 g (cuantitativo) de 2,2,2-tricloro-*N*-[2-(3-clorobenzoil)-4-(4-metilbenzoil)fenil]acetamida (compuesto intermedio 21).

5 e) Una mezcla de compuesto intermedio 21 (0,0085 mol) y acetato de amonio (0,0169 mol) en DMSO (42 ml) se agitó a 60°C durante 4 horas, se enfrió luego y se vertió en agua con hielo. Se filtró el precipitado, se lavó con agua, se recogió en CH<sub>3</sub>CN caliente, se filtró y se secó a vacío, obteniéndose 2,02 g (63%) de 4-(3-clorofenil)-6-(4-metilbenzoil)-2(1*H*)-quinazolinona (compuesto intermedio 22), *pf.* >260°C.

10 f) Una mezcla del compuesto intermedio 22 (0,041 mol) en cloruro de fosforilo (105 ml) se agitó a 100°C durante 4 horas y se enfrió luego. Se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM. Se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM. La mezcla se vertió en agua con hielo, se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y se extrajo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 11,4 g (70%) de compuesto intermedio 23. Se evaporó la capa de aguas madres y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc; 90/10; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,7 g (10,5%) de [2-cloro-4-(3-clorofenil)-6-quinazolinil](4-metilfenil)metanona (compuesto intermedio 23), *pf.* 156°C.

15 g) Se añadió 1-metil-1*H*-imidazol (0,0507 mol) a -70°C a THF (90 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. Se añadió gota a gota nBuLi (31,5 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota clorotrietil-silano (0,0522 mol). La mezcla se agitó a -70°C durante 15 minutos. Se añadió nBuLi (28 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una mezcla del compuesto intermedio 23 (0,029 mol) en THF (115 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante una hora, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH; 96/4/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 9 g (65%). Se cristalizó una muestra (0,3 g) en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 2-cloro-4-(3-clorofenil)-α-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-α-(4-metilfenil)-6-quinazolinametanol (compuesto intermedio 24), *pf.* 220°C.

30 h) Una mezcla del compuesto intermedio 24 (0,0105 mol) y azida de sodio (0,031 mol) en DMF (70 ml) se agitó a 90°C durante 2 horas, se enfrió luego y se vertió en agua con hielo. El precipitado se filtró y se recogió en DCM. Se lavó la capa orgánica con agua, se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH; 95/5/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 3,68 g (cuantitativo) de 5-(3-clorofenil)-α-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-α-(4-metilfenil)-tetrazolo[1,5-*a*]quinazolina-7-metanol (compuesto intermedio 25), *pf.* 200°C.

35 i) Una mezcla del compuesto intermedio 25 (0,0083 mol) en cloruro de tionilo (80 ml) se agitó a 60°C durante 3 horas, se enfrió luego y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM. Se evaporó el disolvente, obteniéndose hidrocloreto de 7-[cloro(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)(4-metilfenil)metil]-5-(3-clorofenil)-tetrazolo[1,5-*a*]quinazolina (1:1) (compuesto intermedio 26). Este producto se utilizó directamente en el paso de reacción siguiente.

45 j) Una mezcla del compuesto intermedio 26 (0,0083 mol) en THF (80 ml) se enfrió a 5°C en corriente de N<sub>2</sub>. Se añadió gota a gota NH<sub>3</sub>/iPrOH (80 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante una hora, y se llevó luego a la temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante una noche, se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0,2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1,37 g (33%) de hidrato de 5-(3-clorofenil)-α-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-α-(4-metilfenil)-tetrazolo[1,5-*a*]quinazolina-7-metanamina (1:1) (compuesto intermedio 27), *pf.* 150°C.

50 k) Se añadió poco a poco hidrobórato de sodio (0,0005 mol) a la temperatura ambiente a una mezcla del compuesto intermedio 27 (0,0005 mol) en metanol (2,5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió en agua con hielo. Se añadió DCM. La mezcla se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil® (5 μm) (eluyente: DCM/MeOH/Et<sub>3</sub>N 97/3/0,3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,1 g, 40%) se recogió en dietil-éter y se secó a vacío, obteniéndose 0,07 g (28%) de 5-(3-clorofenil)-4,5-dihidro-α-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-α-(4-metilfenil)-tetrazolo[1,5-*a*]quinazolina-6-metanamina (compuesto intermedio 28), *pf.* 140°C.

60

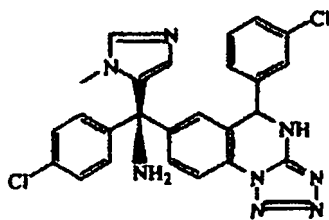
65

## Ejemplo A4

## Preparación de

5

10



(S)

**compuesto intermedio 29**

15

20

25

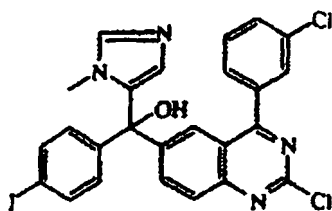
Se añadió tetrahidrobórato de sodio (0,0011 mol) a 5°C a una mezcla de (+)-5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(4-clorofenil)- $\alpha$ -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-tetrazolo[1,5-*a*]quinazolina-7-metanamida (descrita en la Solicitud de Patente Internacional WO 01/98302) (0,001 mol) en THF (5 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 2 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-70  $\mu$ m) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,13 g (26%) de compuesto intermedio 29 (S), pf. 180°C.

## Ejemplo A5

## a) Preparación de

30

35



40

**compuesto intermedio 30**

45

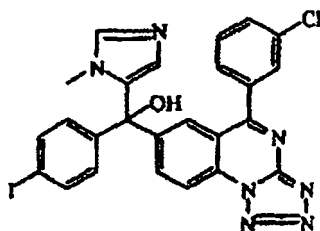
50

Se añadió 1-metil-1*H*-imidazol (0,0142 mol) a -70°C a THF (14 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. Se añadió gota a gota BuLi (0,0142 mol). La mezcla se dejó en reposo durante 15 minutos. Se añadió lentamente clorotrietil-silano (0,0146 mol). La mezcla se dejó en reposo durante 15 minutos. Se añadió gota a gota BuLi (0,0126 mol). La mezcla se dejó en reposo durante 15 minutos. Se añadió una solución de [2-cloro-4-(3-clorofenil)-6-quinazolinil](4-yodofenil)-metanona (descrita en la Solicitud de Patente Internacional WO 02/24683) (0,0081 mol) en THF (16 ml). La mezcla se dejó en reposo durante 1 hora, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (7,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu$ m) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH; 97/3/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 2,3 g (48%) del compuesto intermedio 30.

## b) Preparación de

55

60



65

**compuesto intermedio 31**

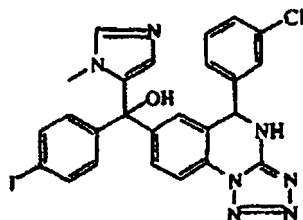
Una mezcla del compuesto intermedio 30 (0,0039 mol) y azida de sodio (0,0117 mol) en DMF (20 ml) se agitó a 140°C durante una hora, se enfrió luego y se vertió en agua con hielo. Se filtró el precipitado, se lavó con agua varias

## ES 2 271 574 T3

veces y se recogió en DCM. Se separó la capa orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se cristalizó en acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1,8 g (78%) del compuesto intermedio 31, pf.  $>260^\circ\text{C}$ .

5 c) Preparación de

10



15

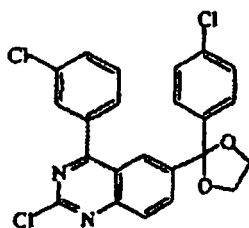
**compuesto intermedio 32**

20 Se añadió poco a poco hidroborato de sodio (0,002 mol) a la temperatura ambiente a una solución del compuesto intermedio 31 (0,002 mol) en MeOH (12 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron hielo y agua. El precipitado se separó por filtración y se secó. Se añadió al filtrado EtOAc. La mezcla se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,116 g (79%) del compuesto intermedio 32.

25 Ejemplo A6

a) Preparación de

30



35

**compuesto intermedio 33**

40

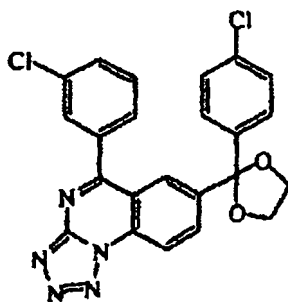
Una mezcla de 4-(3-clorofenil)-6-[2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il]-2(1H)-quinazolinona (descrita en la Solicitud de Patente Internacional WO 98/49157) (0,056 mol) en cloruro de fosforilo (120 ml) se agitó a  $110^\circ\text{C}$  durante una hora, se enfrió luego y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se recogió en DCM. La capa orgánica se vertió en  $\text{NH}_4\text{OH}$  diluido, se enfrió con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (27,9 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM/ciclohexano 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (14 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 11 g (42%) del compuesto intermedio 33, pf.  $112^\circ\text{C}$ .

45

50

b) Preparación de

55



60

65

**compuesto intermedio 34**

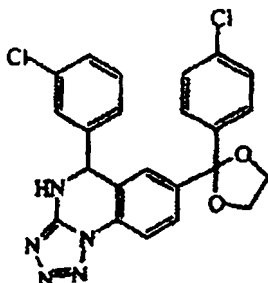
## ES 2 271 574 T3

Se añadió azida de sodio (0,0108 mol) a la temperatura ambiente a una mezcla del compuesto intermedio 33 (0,01 mol) en DMA (50 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió agua. Se filtró el precipitado, se lavó con agua, y se secó, obteniéndose 5,9 g (>100%) del compuesto intermedio 34. Este producto se utilizó directamente en el paso de reacción siguiente.

5

c) Preparación de

10



15

20

**compuesto intermedio 35**

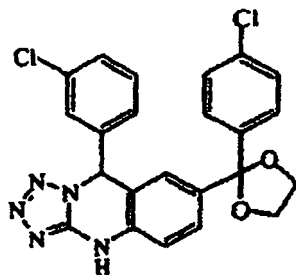
25

Se añadió poco a poco hidrobórato de sodio (0,01 mol) a 5°C a una mezcla del compuesto intermedio 34 (0,01 mol) en MeOH (75 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua. Se filtró el precipitado, se lavó con DIPE y se secó. Una parte (0,58 g) del residuo (5,8 g) se cristalizó en DCM/MeOH. Se filtró el precipitado, se lavó con dietil-éter y se secó, obteniéndose 0,272 g (58%) del compuesto intermedio 35, pf. 190°C.

30

d) Preparación de

35



40

**compuesto intermedio 36**

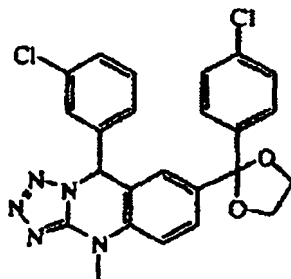
45

Una mezcla del compuesto intermedio 35 (0,009 mol) en tolueno (20 ml) y dioxano (25 ml) se agitó a 120°C durante 2 horas. Se evaporó el disolvente hasta sequedad, obteniéndose 4,4 g (105%) del compuesto intermedio 36.

50

e) Preparación de

55



60

**compuesto intermedio 37**

65

Se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (0,0005 mol) a la temperatura ambiente a una mezcla del compuesto intermedio 36 (0,0005 mol) en THF (3 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió yodometano (0,0005 mol). La mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió agua. La mezcla se

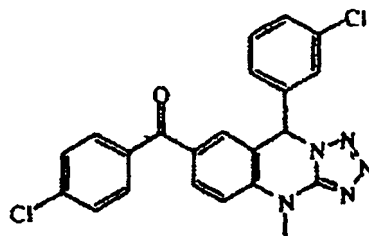
## ES 2 271 574 T3

extraído con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se evaporó el disolvente. Esta fracción (0,15 g) se cristalizó en DCM/MeOH/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,137 g (57%) del compuesto intermedio 37, pf. 200°C.

5 f) Preparación de

10

15



**compuesto intermedio 38**

20

Una mezcla del compuesto intermedio 37 (0,008 mol) en HCl 3N (35 ml) y MeOH (45 ml) se agitó a 60°C durante 5 horas, se vertió en agua con hielo y se neutralizó con  $\text{NH}_4\text{OH}$ . El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo (3,144 g) se cristalizó en DCM/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 2,57 g (74%) del compuesto intermedio 38, pf. 234°C.

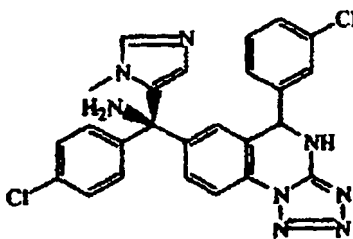
25

Ejemplo A7

Preparación de

30

35



40

(R)

**compuesto intermedio 39**

45

Se añadió hidrobórato de sodio (0,001 mol) a la temperatura ambiente a una mezcla del compuesto intermedio (-)-5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(4-clorofenil)- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)tetrazolo[1,5-a]quinazolina-7-met-anamina (descrita en la Solicitud de Patente Internacional WO 01/98302) (0,001 mol) en THF (5 ml) en corriente de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,5 g del compuesto intermedio 39(R).

50

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

55

Una mezcla de ( $\pm$ )-5-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(4-clorofenil)-4,5-dihidro- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)tetrazolo[1,5-a]quinazolina-7-metanol descrito en la Solicitud de Patente Internacional WO 00/39082) (0,0013 mol) en tolueno (15 ml) se agitó a 120°C durante 6 horas, se enfrió luego a la temperatura ambiente y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se cristalizó en DCM/MeOH/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,19 g (27%) de 9-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(4-clorofenil)-4,9-dihidro- $\alpha$ -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazolo[5,1-b]quinazolina-7-metanol (compuesto 1), pf. >260°C.

60

Ejemplo B2

65

Una mezcla del compuesto intermedio 9 (0,0014 mol) en tolueno (10 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 48 horas, se llevó luego a la temperatura ambiente y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se recogió en DCM. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil<sup>®</sup> (10  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM/MeOH/ $\text{Et}_3\text{N}$  95/5/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,4 g, 57%) se lavó con dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío, obteniéndose 0,35

## ES 2 271 574 T3

g (50%) de 9-(3-clorofenil)- $\alpha$ -(4-fluorofenil)-4,9-dihidro- $\alpha$ -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-tetrazolo[5,1-*b*]quinazolina-7-metanol (compuesto 2), pf. 180°C.

### Ejemplo B3

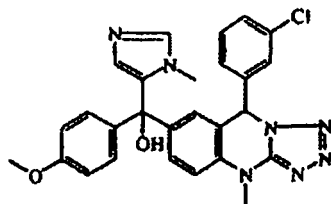
Una mezcla de compuesto intermedio 17 (0,0006 mol) en tolueno (10 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante 5 horas, se llevó luego a la temperatura ambiente y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se recogió en DCM. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil® (10  $\mu$ m) (eluyente: DCM/MeOH/Et<sub>3</sub>N 95/5/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,12 g, 40%) se recogió en DCM. El disolvente se evaporó hasta sequedad, obteniéndose 0,08 g (27%) de 9-(3-clorofenil)-4,9-dihidro- $\alpha$ -(4-metoxifenil)- $\alpha$ -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)tetrazolo[5,1-*b*]quinazolina-7-metanol (compuesto 3).

### Ejemplo B4

Una mezcla de compuesto intermedio 28 (0,0001 mol) en tolueno (1 ml) se agitó a 120°C durante 6 horas, se llevó luego a la temperatura ambiente y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se recogió en DCM. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil® (10  $\mu$ m) (eluyente: DCM/MeOH 96/4). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,012 g (24%) de 9-(3-clorofenil)-4,9-dihidro- $\alpha$ -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)- $\alpha$ -(4-metilfenil)-tetrazolo[5,1-*b*]quinazolina-7-metamina (diastereoisómero (A)) (compuesto 4) y 0,01 g (20%) de 9-(3-clorofenil)-4,9-dihidro- $\alpha$ -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)- $\alpha$ -(4-metilfenil)-tetrazolo[5,1-*b*]quinazolina-7-metamina (diastereoisómero (B)) (compuesto 5).

### Ejemplo B5

Preparación de

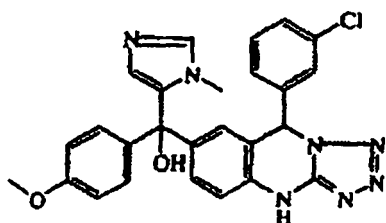


mezcla de diastereoisómeros (A/B) (80/20)  
es el compuesto 6

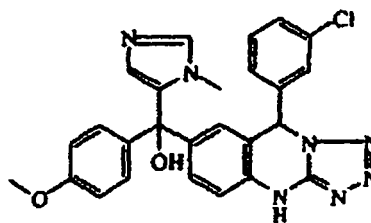
Se añadió hidruro de sodio (0,0005 mol) a la temperatura ambiente a una mezcla de compuesto 3 (0,0005 mol) en THF (3 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yodometano (0,0005 mol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua. Se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (0,33 g) se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil® (10  $\mu$ m) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 92/8/0,2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,083 g) se recogió en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,06 g (23%) (mezcla de diastereoisómeros (A/B) (80/20)) del compuesto 6, pf. 149°C.

### Ejemplo B6

Preparación de



diastereoisómero A  
es el compuesto 7



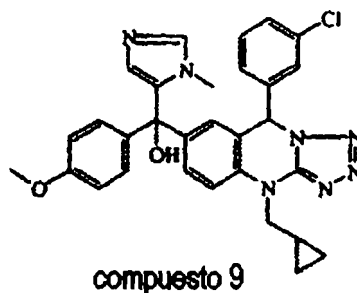
diastereoisómero B  
es el compuesto 8

## ES 2 271 574 T3

Una mezcla del compuesto intermedio 17 (0,0043 mol) en tolueno (12,5 ml) y dioxano (12,5 ml) se agitó a 120°C durante 2 horas. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se recogió en DCM/MeOH. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (2,05 g, 94%) se cristalizó en DCM/MeOH/CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se filtró, se lavó con dietil-éter y se secó, obteniéndose 0,8 g (36%) del compuesto 7 (diastereoisómero (A)), pf. >260°C. Se evaporó la capa de aguas madres. Una parte (0,3 g) del residuo (1,3 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-40 μm) (eluyente: DCM/iPrOH/NH<sub>4</sub>OH 90/10/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,06 g) se cristalizó en DCM/dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,037 g (7%) del compuesto 8 (diastereoisómero (B)), pf. 176°C.

### 10 Ejemplo B7

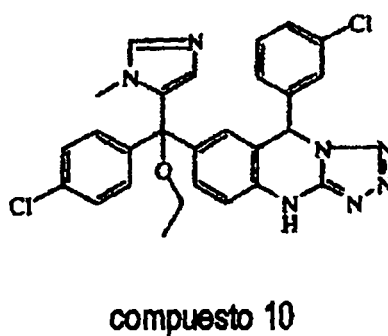
Preparación de



Se añadió hidruro de sodio (0,0012 mol) a la temperatura ambiente a una mezcla del compuesto 7 (diastereoisómero (A)) (0,0005 mol) en THF (3 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió (bromometil)-ciclopropano (0,0012 mol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas, luego a 40°C durante una hora, y después a 60°C durante 2 horas. Se añadió DMF (1 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante una hora. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (0,38 g) se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil® (10 μm) (eluyente: DCM/MeOH 97/3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Este residuo (0,075 g, 27%) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,065 g del compuesto 9, pf. 121°C.

### Ejemplo B8

Preparación de



Se añadió cloruro de tionilo (0,1 ml) a la temperatura ambiente a una mezcla de compuesto 1 (0,0002 mol) en EtOH (2 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua. La mezcla se recogió en DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (0,15 g) se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil® (10 μm) (eluyente: DCM/MeOH 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,03 g, 27%) se recogió en DCM y se evaporó hasta sequedad, obteniéndose 0,023 g (17%) del compuesto 10.

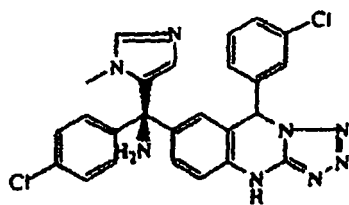
## Ejemplo B9

Prelación de

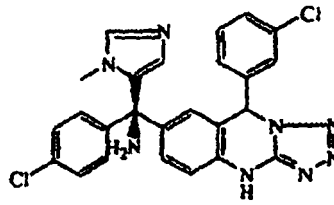
5

10

15



**diastereoisómero (S) (B)**  
**es el compuesto 11**



**diastereoisómero (S) (A)**  
**es el compuesto 12**

20

25

Una mezcla del compuesto intermedio 29 (S) (0,002 mol) en tolueno (5 ml) y dioxano (7,5 ml) se agitó a 110°C durante 2 horas, y se enfrió luego a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 93/7/0,1 a 93/07/0,5). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,24 g (diastereoisómero (S) (B)) (24%) F1 y 0,26 g (diastereo-isómero (S) (A)) (26%) F2. se cristalizó F2 en DCM/CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,159 g (16%) del compuesto 12 (diastereoisómero (S) (A)), pf. 162°C. Se cristalizó F1 en DCM/MeOH/CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,157 g (16%) del compuesto 11 (diastereoisómero (S) (B)), pf. 242°C.

## Ejemplo B10

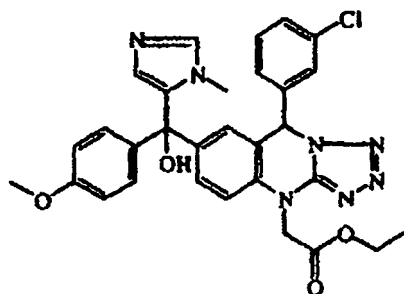
30

Preparación de

35

40

45



**mezcla de diastereoisómeros (A/B) (75/25)**  
**es el compuesto 13**

50

55

60

Se añadió hidruro de sodio (0,0006 mol) a la temperatura ambiente a una mezcla de compuesto 7 (diastereoisómero (A)) (0,0005 mol) en DMF (3 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió éster etílico del ácido cloro-acético (0,0006 mol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Se filtró el precipitado, se lavó con DIPE y se secó. El residuo se disolvió en DCM. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (0,22 g) se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil® (10  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM/MeOH 97/3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,2 g, 68%) se cristalizó en DCM/CH<sub>3</sub>CN/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,105 g del compuesto 13 (mezcla de diastereoisómeros (A/B) (75/25)), pf. 126°C.

65

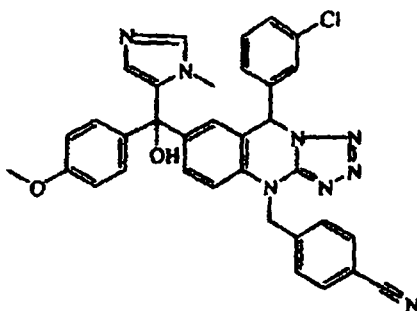
## Ejemplo B11

## Preparación de

5

10

15



**mezcla de diastereoisómeros (A/B) (65/35)  
es el compuesto 14**

20

25

Se añadió hidruro de sodio (0,0006 mol) a la temperatura ambiente a una mezcla de compuesto 7 (diastereoisómero (A)) (0,0005 mol) en DMF (3 ml) en corriente de  $N_2$ . La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se añadió agua. El precipitado se filtró, se lavó varias veces con DIPE y se secó. El residuo (0,3 g) se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil® (10  $\mu m$ ) (eluyente: DCM/MeOH 97/3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,2 g) se cristalizó en  $CH_3CN/DIPE$ . El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,12 g del compuesto 14 (mezcla de diastereoisómeros (A/B) (65/35)), pf. 164°C.

30

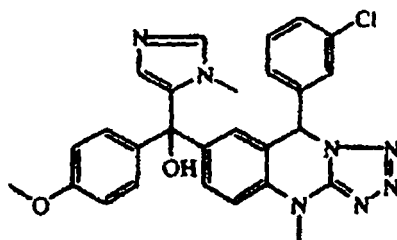
## Ejemplo B12

## Preparación de

35

40

45



**mezcla de diastereoisómeros (A/B) (50/50)  
es el compuesto 15**

50

55

Se añadió hidruro de sodio (0,0024 mol) poco a poco a la temperatura ambiente a una mezcla de compuesto 3 (0,0021 mol) en DMF (10 ml) en corriente de  $N_2$ . La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se añadió yodometano (0,0024 mol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. Se añadió agua (20 ml). Se filtró el precipitado y se recogió en DCM. Se separó la capa orgánica, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu m$ ) (eluyente: DCM/MeOH/ $NH_4OH$  95/5/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,74 g, 71%) se cristalizó en DCM/ $CH_3CN/DIPE$ . El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,166 g del compuesto 15 (mezcla de diastereoisómeros (A/B) (50/50)), pf. 144°C.

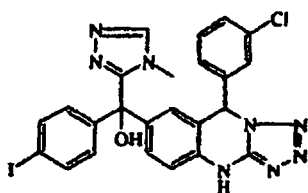
60

65

## Ejemplo B13

Preparación de

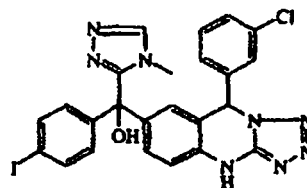
5



10

**mezcla de diastereoisómeros (A/B) (77/23)  
es el compuesto 16**

15



**diastereoisómero (B)  
es el compuesto 17**

20

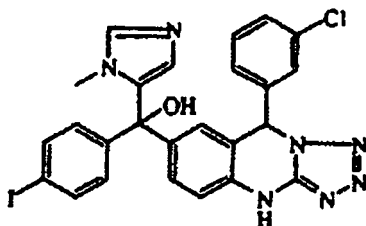
25

Una mezcla de 5-(3-clorofenil)-1,5-dihidro- $\alpha$ -(4-yodofenil)- $\alpha$ -(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tetrazolo-[1,5-a]quinazolina-7-metanol (descrito en la Solicitud de Patente Internacional WO 02/24683) (0,0012 mol) en tolueno (3,5 ml) y dioxano (5,25 ml) se agitó a 110°C durante 2 horas, se enfrió luego a la temperatura ambiente y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,731 g) se cristalizó en DCM/MeOH/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,367 g del compuesto 16 (mezcla de diastereoisómeros 77/23), pf. 226°C. Se evaporó el filtrado. El residuo (0,34 g) se modificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40  $\mu$ m) (eluyente: tolueno/*i*PrOH/NH<sub>4</sub>OH 85/15/1 a 80/20/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,07 g) se cristalizó en DCM/MeOH/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,05 g (7%) de compuesto 17 (diastereoisómero (B)), pf. 195°C.

## Ejemplo B14

Preparación de

30



35

40

**mezcla de diastereoisómeros (A/B) (80/20)  
es el compuesto 18**

45

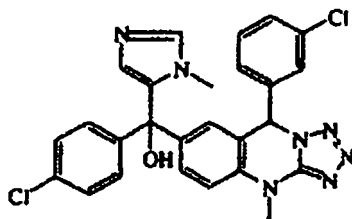
Una mezcla del compuesto intermedio 32 (0,0015 mol) en tolueno (4,6 ml) y dioxano (6,9 ml) se agitó a 110°C durante 2 horas, se enfrió luego a la temperatura ambiente y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (1,32 g) se cristalizó en DCM/MeOH/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,85 g (90%) del compuesto 18, (mezcla de diastereoisómeros (A/B) (80/20)), pf. 225°C.

50

## Ejemplo B15

Preparación de

55



60

65

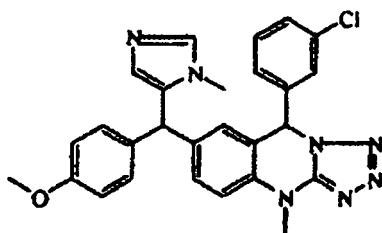
**mezcla de diastereoisómeros (A/B) (50/50)  
es el compuesto 19**

## ES 2 271 574 T3

Se añadió BuLi 1,6 M en hexano (0,0095 mol, 5,95 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  a una solución de 1-metil-1*H*-imidazol (0,0095 mol) en THF (8 ml) en corriente de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos. Se añadió lentamente clorotrietil-silano (0,0097 mol). La mezcla se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 5 minutos. Se añadió BuLi 1,6 M en hexano (0,0084 mol, 5,27 ml). La mezcla se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una solución del compuesto intermedio 18 (0,0054 mol) en THF (9 ml). La mezcla se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas, y se llevó luego a  $0^{\circ}\text{C}$ . Se añadieron agua y hielo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Se añadió DCM al filtrado. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (2,48 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  98/2/0,1 a 94/6/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,1 g) se cristalizó en DCM/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,031 g (3%) del compuesto 19 (mezcla de diastereoisómeros (A/B) (50/50)).

### Ejemplo B16

#### Preparación de

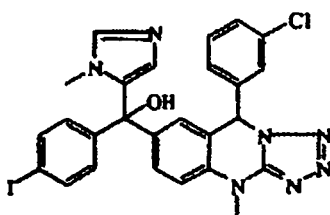


**mezcla de diastereoisómeros (A/B) (60/40)  
es el compuesto 20**

Una mezcla del compuesto 15 (mezcla de diastereoisómeros (A/B) (50/50)) (0,0007 mol) en formamida (2 ml) y ácido acético (4 ml) se agitó a  $160^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas, se vertió en hielo/ $\text{NH}_4\text{OH}$  y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (0,55 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM/MeOH 97/3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,085 g (23%) del compuesto 20 (mezcla de diastereoisómeros (A/B) (60/40)), pf.  $108^{\circ}\text{C}$ .

### Ejemplo B17

#### Preparación de



**mezcla de diastereoisómeros (A/B) (50/50)  
es el compuesto 21**

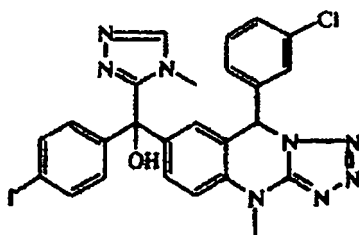
Se añadió poco a poco hidruro de sodio al 60% en aceite (0,0015 mol) a la temperatura ambiente a una mezcla de compuesto 18 (mezcla de diastereoisómeros (A/B) (80/20)) (0,0013 mol) en DMF (8 ml) en corriente de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió yodometano (0,0015 mol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo (0,874 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  97/3/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,479 g (60%) del compuesto (R318150). Se cristalizó una muestra en DCM/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,07 g del compuesto 21 (mezcla de diastereoisómeros (A/B) (50/50)), pf.  $228^{\circ}\text{C}$ .

## Ejemplo B18

Preparación de

5

10



15

**mezcla de diastereoisómeros (A/B) (87/13)  
es el compuesto 22**

20

Se añadió poco a poco hidruro de sodio al 60% en aceite (0,0003 mol) a la temperatura ambiente a una mezcla de compuesto 16 (mezcla de diastereoisómeros (A/B) (77/23)) (0,0002 mol) en DMF (1,5 ml) en corriente de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió yodometano (0,0002 mol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió agua. Se filtró el precipitado. Se añadió EtOAc al filtrado. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (0,08 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,071 g) se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN/DCM. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,054 g del compuesto 22 (mezcla de diastereoisómeros (A/B) (87/13)), pf. 181°C.

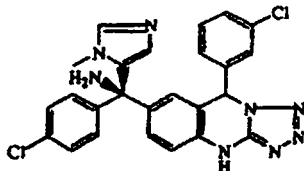
25

30

Ejemplo B19

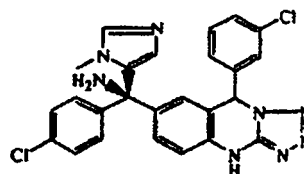
Preparación de

35



**diastereoisómero (R) (B)  
es el compuesto 23**

40



**mezcla de diastereoisómeros (R) (A/B) (80/20)  
es el compuesto 24**

45

Una mezcla de compuesto intermedio 39 (R) (0,001 mol) en tolueno (3 ml) y dioxano (3 ml) se agitó a 110°C durante 3 horas, se enfrió luego a la temperatura ambiente y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil® (10 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 93/7/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Esta fracción (0,29 g) se cristalizó en DCM/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,1 g (20%) del compuesto 23 (diastereoisómero (R) (B)), pf. >250°C. El filtrado se evaporó. El residuo (0,18 g) se recogió en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,158 g (31%) del compuesto 24 (mezcla de diastereoisómeros (R) (A/B) (80/20)), pf. 183°C.

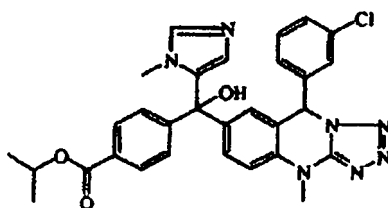
50

55

Ejemplo B20

Preparación de

60



65

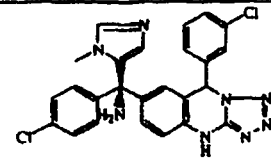
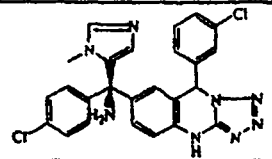
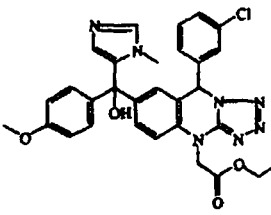
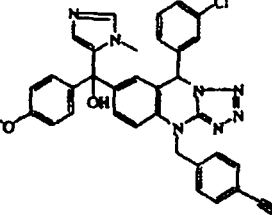
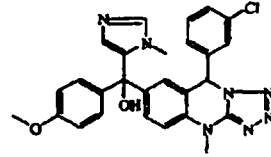
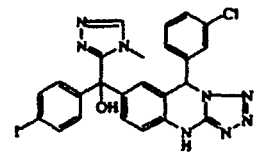
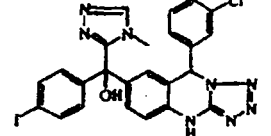
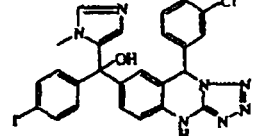
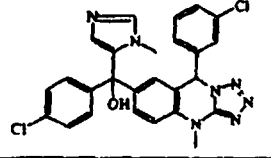
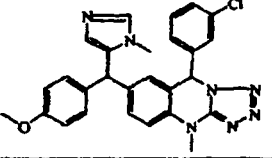
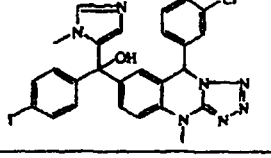
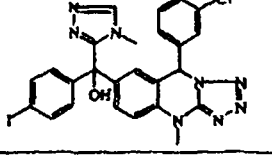
**mezcla de diastereoisómeros (A/B) (50/50)  
es el compuesto 25**

ES 2 271 574 T3

Una mezcla de compuesto 21 (mezcla de diastereoisómeros (A/B) (50/50) (0,0006 mol), sal de paladio (2+) de ácido acético (0,00007 mol), trifenil-fosfina (0,001 mol) y carbonato de potasio (0,0013 mol) en DMF (4 ml) y 2-propanol (4 ml) se agitó a 90°C durante 18 horas bajo una presión de 5 bar de CO, se enfrió luego a la temperatura ambiente y se filtró sobre celita. Se lavó la celita con EtOAc, y a continuación con agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (0,94 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 93/7/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo (0,17 g, 43%) se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,089 g (22%) de compuesto 25 (mezcla de diastereoisómeros (A/B) (50/50)), pf. 165°C.

La Tabla F-1 enumera los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno de los ejemplos anteriores. Se utilizaron en las tablas las abreviaturas siguientes: Co. No. significa Número de Compuesto, Ej. [Bn°] se refiere al mismo método que se describe en los ejemplos Bn°. Algunos compuestos se han caracterizados por su punto de fusión (pf.).

Co. No. 1; Ej. [B1]; pf. >260°C	Co. No. 2; Ej. [B2]; pf. 180°C
Co. No. 3; Ej. [B3]	diastereoisómero (A); Co. No. 4; Ej. [B4]
diastereoisómero (B); Co. No. 5; Ej. [B4]	mezcla de diastereoisómeros (A/B) (80/20), Co. No. 6; Ej. [B5]; pf. 149°C
diastereoisómero (A); Co. No. 7; Ej. [B6]; pf. >260°C	diastereoisómero (B); Co. No. 8; Ej. [B6]; pf. 176°C
Co. No. 9; Ej. [B7]; pf. 121°C	Co. No. 10; Ej. [B8];

	
<p>diastereoisómero (S) (B); Co. No. 11; Ej. [B9]; pf. 242°C</p>	<p>diastereoisómero (S) (A); Co. No. 12; Ej. [B9]; pf. 162°C</p>
	
<p>mezcla de diaste-recisómeros (A/B) (75/25); Co. No. 13; Ej. [B10]; pf. 126°C</p>	<p>mezcla de diaste-recisómeros (A/B) (65/35); Co. No. 14; Ej. [B11]; pf. 164°C</p>
	
<p>mezcla de diaste-recisómeros (A/B) (50/50); Co. No. 15; Ej. [B12]; pf. 144°C</p>	<p>mezcla de diaste-recisómeros (A/B) (77/23); Co. No. 16; Ej. [B13]; pf. 226°C</p>
	
<p>diastereoisómero (B); Co. No. 17; Ej. [B13]; pf. 195°C</p>	<p>mezcla de diaste-recisómeros (A/B) (80/20); Co. No. 18; Ej. [B14]; pf. 225°C</p>
	
<p>mezcla de diaste-recisómeros (A/B) (50/50) Co. No. 19; Ej. [B15]</p>	<p>mezcla de diaste-recisómeros (A/B) (60/40); Co. No. 20; Ej. [B16]; pf. 108°C</p>
	
<p>mezcla de diaste-recisómeros (A/B) (50/50); Co. No. 21; Ej. [B17]; pf. 228°C</p>	<p>mezcla de diaste-recisómeros (A/B) (87/13); Co. No. 22; Ej. [B18]; pf. 181°C</p>

5		
10	mezcla de diastereoisómeros (R) (A/B) (80/20); Co. No. 24; Ej. [B19]	diastereoisómero (R) (B); Co. No. 23; Ej. [B19]
15		
20	mezcla de diastereoisómeros (A/B) (50/50) Co. No. 25; Ej. [B20]	

C. Ejemplo farmacológico

25 Ejemplo C.1

*Ensayo in vitro para Inhibición de la Farnesil-Protein-Transferasa*

30 Se realizó un ensayo *in vitro* para inhibición de la farnesil-transferasa esencialmente como se describe en el documento WO 98/40383, páginas 33-34. En este caso los efectos de los compuestos de ensayo se expresan como  $pCI_{50}$  (el valor del logaritmo negativo del valor  $CI_{50}$ ) y como % de inhibición para  $10^{-7}$  M (véase Tabla F-2).

Ejemplo C.2

35 *Ensayo de Reversión del Fenotipo de las Células Transformadas con Ras*

El ensayo de represión del fenotipo de las células transformadas con Ras puede realizarse esencialmente como se describe en el documento WO 98/40383, páginas 34-36.

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

Tabla F-2: La Tabla F-2 enumera los resultados de los compuestos que se ensayaron de acuerdo con el Ejemplo C.1.

Co. No.	Actividad enzimática pCI50	% de inhibición a $10^{-7}$ M
1	7.596	81
2	8.753	96
3	7.632	80
4	7.461	74
5	>9	99
6	7.851	90
7	>7	64
8	7.906	88
9	7.686	82
10	<7	43
11	<7	46
12	<7	42
13	7.596	80
14	7.731	74
15	7.78	88
16	<7	45
17	<7	42
18	7.524	76
19	8.013	92
20	8.036	91
21	7.718	78
22	>7	57
23	8.595	98
24	7.933	88
25	>7	66

D. *Ejemplo de composición: Tabletas recubiertas de película*

*Preparación del núcleo de la tableta*

Una mezcla de 100 g de un compuesto de fórmula (I), 570 g de lactosa y 200 g de almidón se mezcla bien y se humidifica después de ello con una solución de 5 g de dodecil-sulfato de sodio y 10 g de polivinil-pirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmeda se tamiza, se seca y se tamiza nuevamente. Se añaden luego 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla bien el todo y se comprime en tabletas, obteniéndose 10.000 tabletas, cada una de las cuales comprende 10 mg de un compuesto de fórmula (I).

## ES 2 271 574 T3

### *Recubrimiento*

A una solución de 10 g de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se añade una solución de 5 g de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. Se añaden luego 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se funden 10 g de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. Se añade la última solución a la primera y se añaden luego 2,5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión concentrada de colorante, y se homogeneíza el todo. Los núcleos de las tabletas se recubren con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



## ES 2 271 574 T3

$-(CR^{16}R^{17})_p$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ , o junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , halo-alquilo  $C_{1-6}$ , alquiloxi  $C_{1-6}$ ,  $OCF_3$ , hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo  $C_{1-6}$ , aminocarbonilo, mono- o di-(alquil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilo, amino, mono- o di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino, alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , oxima, o fenilo;

$R^{20}$  y  $R^{21}$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{16}R^{17})_p$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$  o aril-alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{22}$ ,  $R^{23}$  y  $R^{24}$  son independientemente hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$  o  $C(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,

$p$  es 0 ó 1;

$R^3$  es hidrógeno, halo, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{16}R^{17})_p$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ , halo-alquilo  $C_{1-6}$ , ciano-alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alquiloxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , aril-alquiloxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxycarbonil-alquilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquiloxicarbonil  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquil  $C_{1-6}$ - $NR^{18}R^{19}$ , -alquil  $C_{1-6}$ - $CONR^{18}R^{19}$ , aril-alquilo  $C_{1-6}$ ,  $Het^1$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , -alqueno  $C_{2-6}$ - $NR^{18}R^{19}$ , alquino  $C_{2-6}$ , hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo  $C_{1-6}$ , arilo, o  $Het^1$ ; o

un radical de fórmula



en donde  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{16}R^{17})_p$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ , aril-alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}$  o -alquil  $C_{1-6}$ - $C(O)O$ -alquil  $C_{1-6}$ - $NR^{18}R^{19}$ , o un radical de fórmula -Alk-OR<sup>10</sup> o -Alk-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

$R^8$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{16}R^{17})_p$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ , alqueno  $C_{2-6}$  o alquino  $C_{2-6}$ ;

$R^9$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{16}R^{17})_p$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ , alquilcarbonil  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , aril-alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , arilo, alquiloxi  $C_{1-6}$ , un grupo de fórmula - $NR^{18}R^{19}$ , alquilcarbonilamino  $C_{1-6}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , halo-alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , aril-alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , arilcarbonilo, alquiloxicarbonilo  $C_{1-6}$ , trihalo-alquiloxicarbonilo  $C_{1-6}$ , alquiloxi  $C_{1-6}$ -alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , aminocarbonilo, mono- o di-(alquil  $C_{1-6}$ )-aminocarbonilo en donde el resto alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de sustituyentes arilo y alquiloxicarbonilo  $C_{1-6}$ ; aminocarbonilcarbonilo, mono- o di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino-alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , o un radical de fórmula -Alk-OR<sup>10</sup> o Alk-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

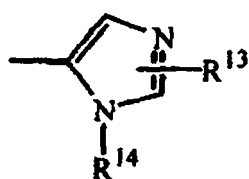
en donde Alk es alcanodifilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{10}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{16}R^{17})_p$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-6}$  o hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ;

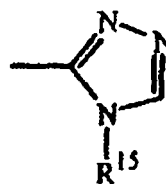
$R^{11}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{16}R^{17})_p$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ , alqueno  $C_{2-6}$  o alquino  $C_{2-6}$ ;

$R^{12}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CR^{16}R^{17})_p$ -cicloalquilo  $C_{3-10}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$  o alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ ;

$R^4$  es un radical de fórmula



(c-1)



(c-2)

en donde R<sup>13</sup> es hidrógeno,

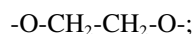
R<sup>14</sup> es metilo;

5 R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5</sup> es ciano, hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, o un grupo de fórmula -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> o -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>;

10 R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, aminocarbonil-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-6</sub>-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>, R<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-6</sub>-OR<sup>20</sup>, -alquil C<sub>1-6</sub>-SR<sup>20</sup>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>18</sup>-alquil C<sub>1-6</sub>-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>18</sup>-alquil C<sub>1-6</sub>-Het<sup>1</sup>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>18</sup>-alquil C<sub>1-6</sub>-Ar<sup>1</sup>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>18</sup>-Het<sup>1</sup>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>18</sup>-Ar<sup>1</sup>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>18</sup>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CONR<sup>18</sup>-alqueno C<sub>1-6</sub>, -Alk-Ar<sup>1</sup> o -AlkHet<sup>1</sup>;

15 Ar<sup>1</sup> es fenilo, naftilo o fenilo o naftilo sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilNR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, OCF<sub>3</sub>, hidroxycarbonilo, alquil-oxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, oxima, fenilo, o un sustituyente bivalente de fórmula

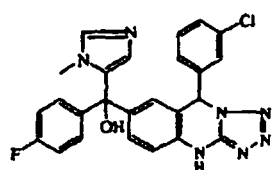


25 Het<sup>1</sup> es un anillo heterocíclico mono- o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilNR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>, OCF<sub>3</sub>, hidroxycarbonilo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, -CONR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, oxima o fenilo.

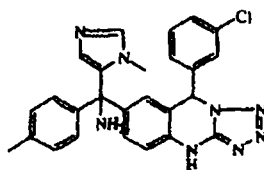
30 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde r es 1, s es 1 y t es 0; R<sup>1</sup> es halo; R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub> o alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno o un radical de fórmula (b-1) o (b-3) en donde R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>8</sup> es hidrógeno y R<sup>9</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (c-1) o (c-2) en donde R<sup>13</sup> es hidrógeno, R<sup>14</sup> es metilo y R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -alquil C<sub>1-6</sub>-CO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> o -Alk-Ar<sup>1</sup>.

35 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y 2 en donde r es 1, s es 1 y t es 0; R<sup>1</sup> es halo; R<sup>2</sup> es halo, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquiloxi C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, hidroxilo o amino; R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (c-1) en donde R<sup>13</sup> es hidrógeno y R<sup>14</sup> es metilo; y R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

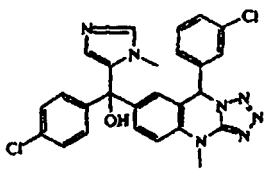
40 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 y 3 seleccionado de los compuestos No. 2, No. 5, No. 19, No. 20 y No. 23.



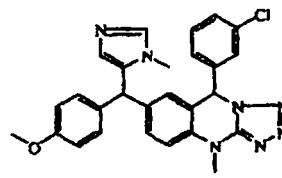
compuesto 2



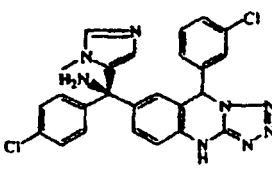
compuesto 5



compuesto 19



compuesto 20



compuesto 23

5. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

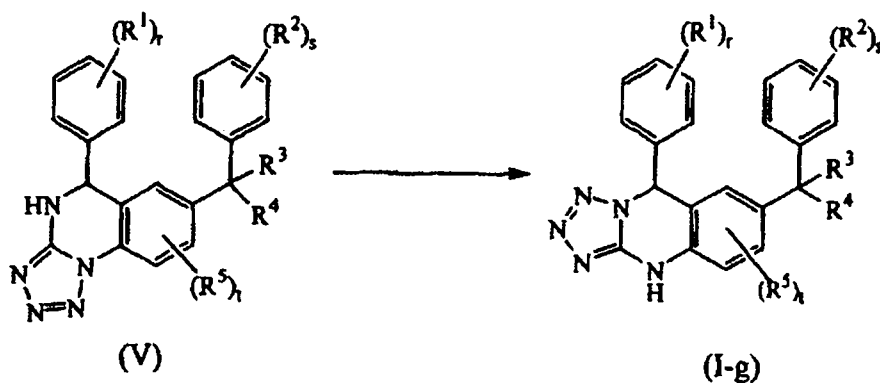
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso como medicamento.

8. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento para inhibir el crecimiento de los tumores.

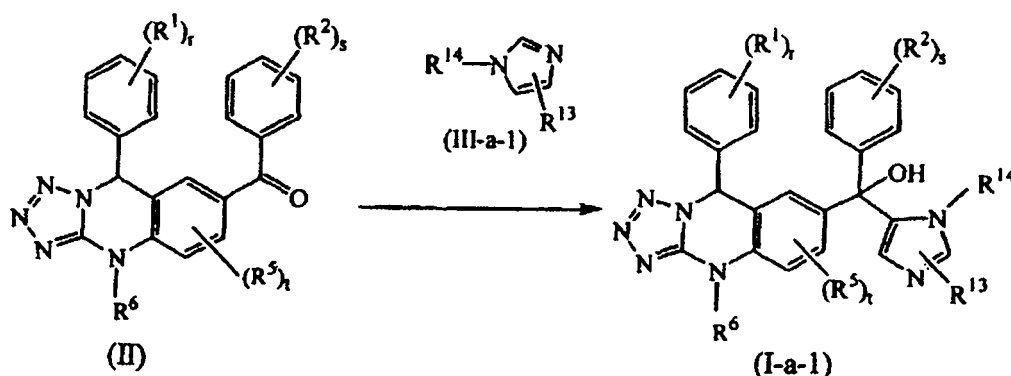
9. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos proliferativos.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

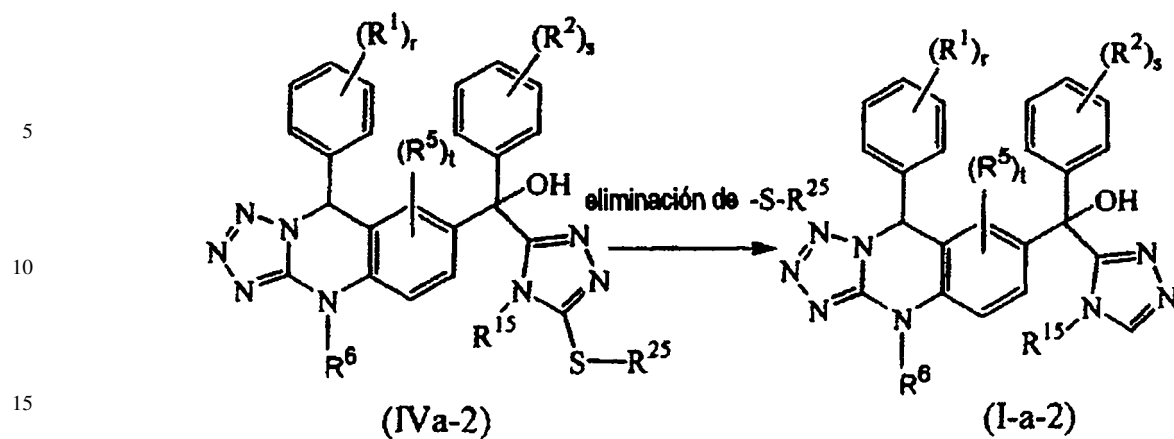
a) convertir los compuestos intermedios de fórmula (V) en compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, haciéndose referencia a dichos compuestos como compuestos de fórmula (I-g) por calentamiento a 120°C en un disolvente apropiado; o



b) hacer reaccionar una cetona intermedia de fórmula (II) con un imidazol intermedio de fórmula (III-a-1) en donde R<sup>14</sup> es metilo con la formación de compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>4</sup> representa un radical de fórmula (c-1), R<sup>3</sup> es hidroxilo y R<sup>14</sup> es metilo, haciéndose referencia a dichos compuestos como compuestos de fórmula (I-a-1); o



c) eliminar el grupo -S-R<sup>25</sup>, en donde R<sup>25</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> del compuesto intermedio de fórmulas (IV-a-2) en donde R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (c-2), R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>3</sup> es hidroxilo con la formación de compuestos de fórmula (I), en donde R<sup>4</sup> es un radical de fórmula (c-2), R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>3</sup> es hidroxilo, haciéndose referencia a dichos compuestos como compuestos de fórmula (I-a-2); o



d) opcionalmente, efectuar una o más de las conversiones siguientes en cualquier orden deseado:

- 20
- (i) conversión de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (I) diferente;
- (ii) conversión de un compuesto de fórmula (I) en una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 25 (iii) conversión de una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) en el compuesto originario de fórmula (I);
- (iv) preparación de una forma estereoquímicamente isómera de un compuesto de fórmula (I) o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65