



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 007**

51 Int. Cl.:
C07D 239/84 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04728119 .1**
86 Fecha de presentación : **17.04.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1622880**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.02.2006**

54 Título: **Dihidroquinazolinas sustituidas con propiedades antivirales.**

30 Prioridad: **02.05.2003 DE 103 19 612**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

73 Titular/es: **AiCuris GmbH & Co. KG.**
Friedrich-Ebert-Strasse 475
42117 Wuppertal, DE

72 Inventor/es: **Wunberg, Tobias;**
Baumeister, Judith;
Betz, Ulrich;
Jeske, Mario;
Lampe, Thomas;
Nikolic, Susanne;
Reefschläger, Jürgen;
Schohe-Loop, Rudolf;
Süssmeier, Frank;
Zimmermann, Holger;
Grosser, Rolf;
Henninger, Kerstin;
Hewlett, Guy;
Keldenich, Jörg;
Lang, Dieter y
Nell, Peter

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

DESCRIPCIÓN

Dihidroquinazolinas sustituidas con propiedades antivirales.

5 La invención se refiere a dihidroquinazolinas sustituidas y a procedimientos para su preparación, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial para el uso como agentes antivirales, en especial contra citomegalovirus.

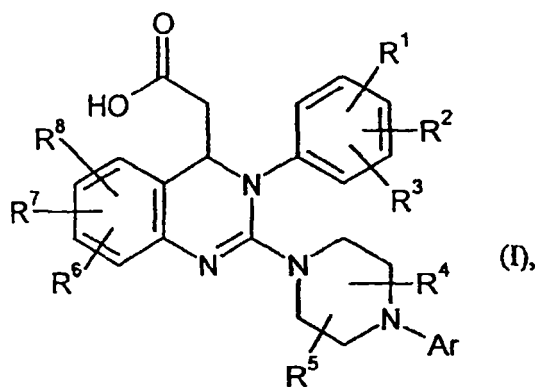
10 La síntesis de las dihidroquinazolinas se describe en Saito T., *et al.* Tetrahedron Lett., 1996, 37, 209-212 y en Wang F., *et al.* Tetrahedron Lett., 1997, 38, 8651-8654.

En el mercado ya existen agentes de acción antiviral con otra estructura, pero regularmente se puede producir un desarrollo de la resistencia. Por ello, se desean nuevos agentes para una terapia eficaz.

15 Por este motivo, es objeto de la presente invención poner a disposición nuevos compuestos con una acción antiviral igual o mejorada para el tratamiento de enfermedades infecciosas virales en el ser humano y en animales.

Sorprendentemente se halló que las dihidroquinazolinas sustituidas, descritas en la presente invención, tienen una eficacia antiviral.

20 Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula



en la que

40 Ar representa arilo, el arilo pudiendo estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcocarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, aminocarbonilo y nitro, en los que alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por halógeno, amino, alquilamino, hidroxilo y arilo, o dos de los sustituyentes en el arilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano y un tercer sustituyente eventualmente existente se selecciona, de modo independiente, del grupo mencionado,

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

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

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

o

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

R⁴ representa hidrógeno o alquilo,

65 R⁵ representa hidrógeno o alquilo,

o

ES 2 284 007 T3

los restos R⁴ y R⁵ en el anillo piperazina están unidos a átomos de carbono justamente opuestos y forman un puente de metileno eventualmente sustituido con 1 a 2 grupos metilo,

5 R⁶ representa alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

10 y

R⁸ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro

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

Los compuestos según la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos y sus sales, solvatos y solvatos de las sales mencionados más adelante como ejemplos de realización, siempre que en el caso de los compuestos mencionados más adelante, comprendidos por la fórmula (I), no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir en función de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por ello, la invención se refiere a los enantiómeros o diastereómeros y sus correspondientes mezclas. De estas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar los componentes individuales estereoisoméricos de forma conocida.

Siempre que los compuestos según la invención puedan existir en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

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

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

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

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

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, siempre que no se especifique otra cosa:

Alquilo en sí y "alq" y "alquilo" en alcoxi, alquilamino alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y alcoxycarbonilo representan un resto alquilo lineal o ramificado generalmente con 1 a 6, con preferencia 1 a 4, con preferencia especial 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo y con preferencia, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Alcoxi representa, a modo de ejemplo y con preferencia, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, terc.-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

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

ES 2 284 007 T3

Alquilsulfonilo es, por ejemplo y con preferencia, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, terc.-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo y n-hexilsulfonilo.

Alquilaminosulfonilo representa un resto alquilaminosulfonilo con uno o dos sustituyentes de alquilo (seleccionados de modo independiente entre sí), por ejemplo y con preferencia, metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, terc.-butilaminosulfonilo, n-pentilaminosulfonilo, n-hexilaminosulfonilo, N,N-dimetilaminosulfonilo, N,N-dietilaminosulfonilo, N-etil-N-metilaminosulfonilo, N-metil-N-n-propilaminosulfonilo, N-isopropil-N-n-propil-aminosulfonilo, N-terc.-butil-N-metilaminosulfonilo, N-etil-N-n-pentilamino-sulfonilo y N-n-hexil-N-metilaminosulfonilo. Alquil C₁-C₃-aminosulfonilo representa por ejemplo, un resto monoalquilaminosulfonilo con 1 a 3 átomos de carbono o un resto dialquilaminosulfonilo con 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente de alquilo.

Alquilcarbonilo representa, por ejemplo y con preferencia, acetilo y propanoílo.

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

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

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo, con preferencia flúor y cloro.

Un símbolo * en un átomo de carbono significa que la unión en cuanto a la configuración en este átomo de carbono está presente en forma enantioméricamente pura, por lo cual en el marco de la presente invención se entiende un exceso de enantiómero (*enantiomeric excess*) de más del 90% (ee > 90%).

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

Ar representa fenilo, donde pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, estando los sustituyentes seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, carboxilo, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino y nitro, o dos de los sustituyentes en el fenilo forman junto con los átomos de carbono a los que forman un 1,3-dioxolano y un tercer sustituyente eventualmente existente se selecciona, de modo independiente, del grupo mencionado,

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-tio, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-tio, flúor o cloro,

R³ representa alquilo C₁-C₄, ciano, flúor, cloro, nitro, trifluorometilo o alquil C₁-C₃-sulfonilo,

o

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

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

R⁵ representa hidrógeno,

R⁶ representa alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, carboxilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, flúor, cloro, ciano, hidroxilo o nitro,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, ciano o hidroxilo,

y

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, ciano o hidroxilo.

De ellos son preferidos en especial aquellos compuestos de la fórmula (I), en los que

Ar representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, estando seleccionados los sustituyentes, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por metilo, metoxi, flúor y cloro,

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

ES 2 284 007 T3

- R² representa hidrógeno,
R³ representa metilo, iso-propilo, terc.-butilo, ciano, flúor, cloro, nitro o trifluorometilo,
5 R⁴ representa hidrógeno,
R⁵ representa hidrógeno,
R⁶ representa aminocarbonilo, flúor, cloro, ciano o hidroxí,
10 R⁷ representa hidrógeno
y
15 R⁸ representa hidrógeno, flúor o cloro.

Entre ellos se prefieren en especial aquellos compuestos de la fórmula 8I) en los que:

- 20 Ar representa fenilo, el fenilo pudiendo estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por metilo, metoxi, flúor y cloro,
R¹ representa hidrógeno, metilo, metoxi, metiltio, flúor o cloro,
25 R² representa hidrógeno,
R³ representa metilo, terc-butilo, ciano, flúor, cloro, nitro o trifluorometilo,
R⁴ representa hidrógeno,
30 R⁵ representa hidrógeno,
R⁶ representa aminocarbonilo, flúor, cloro, ciano o hidroxí,
35 R⁷ representa hidrógeno y
R⁸ representa hidrógeno, flúor o cloro.

40 Entre ellos, se prefieren muy en especial aquellos compuestos de la fórmula (I), en los que

- Ar representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por metilo, metoxi, flúor y cloro,
45 R¹ representa hidrógeno o metoxi,
R² representa hidrógeno,
R³ representa metilo, terc-butilo, cloro o trifluorometilo,
50 R⁴ representa hidrógeno,
R⁵ representa hidrógeno,
55 R⁶ representa aminocarbonilo o flúor,
R⁷ representa hidrógeno
y
60 R⁸ representa hidrógeno o flúor.

También se prefieren aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ representa hidrógeno, metilo, metoxi o flúor.

65 Entre ellos se prefieren en especial aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ representa metoxi.

ES 2 284 007 T3

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

Se prefieren en especial aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ representa metoxi y R¹ está unido con el anillo de fenilo a través de la posición orto respecto del sitio de unión del anillo de fenilo.

También se prefieren aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R² representa hidrógeno.

También se prefieren aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R³ representa trifluorometilo, cloro, metilo, isopropilo o terc.-butilo.

Entre ellos se prefieren en especial aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R³ representa trifluorometilo, cloro o metilo.

Entre ellos se prefieren muy en especial aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R³ representa trifluorometilo.

También se prefieren aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ está unido con el anillo de fenilo a través de la posición orto respecto del sitio de unión del anillo de fenilo y R³ está unido con el anillo de fenilo a través de la posición meta opuesta a R¹ respecto del sitio de unión del anillo de fenilo.

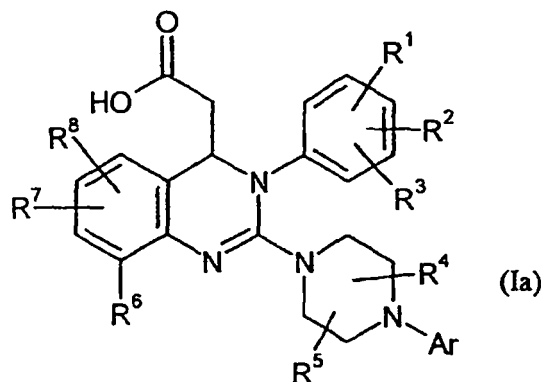
Se prefieren en especial aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ está unido con el anillo de fenilo a través de la posición orto respecto del sitio de unión del anillo de fenilo, R³ representa trifluorometilo, cloro o metilo y R³ está unido con el anillo de fenilo a través de la posición meta opuesta a R¹ respecto del sitio de unión del anillo de fenilo.

Entre ellos se prefieren en especial aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ está unido con el anillo de fenilo a través de la posición orto respecto del sitio de unión del anillo de fenilo, R³ representa trifluorometilo y R³ está unido con el anillo de fenilo a través de la posición meta opuesta a R¹ respecto del sitio de unión del anillo de fenilo.

También se prefieren aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

También se prefieren aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R⁶ representa flúor.

Se prefieren en especial aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R⁶ representa flúor y R⁶ está unido con el compuesto aromático de la dihidroquinazolina, tal como se describe en la fórmula



También se prefieren aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R⁷ representa hidrógeno.

Entre ellos se prefieren en especial aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R⁸ representa hidrógeno, metilo o flúor.

Entre ellos se prefieren muy en especial aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R⁸ representa hidrógeno.

También se prefieren aquellos compuestos de la fórmula (I), en los que Ar representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por metilo, metoxi, flúor y cloro.

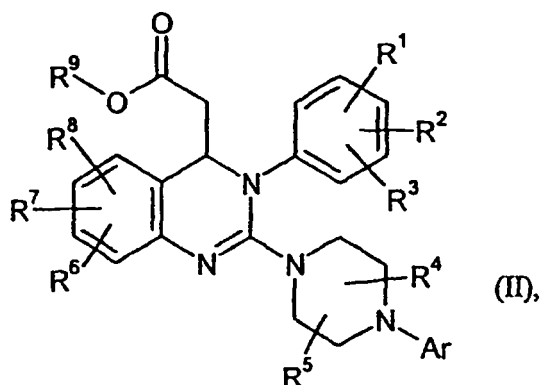
ES 2 284 007 T3

Las definiciones de los restos indicadas de forma individual en cada una de las combinaciones o combinaciones preferidas de restos se representan arbitrariamente, de modo independiente de las correspondientes combinaciones de los restos indicadas en cada caso, por definiciones de restos de otra combinación.

5 Se prefieren con preferencia muy especial las combinaciones de dos o más de los intervalos de preferencia antes mencionados.

También representa objeto de la invención un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en el que se hacen reaccionar compuestos de la fórmula

10



en la que Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado antes indicado y R⁹ representa alquilo, con preferencia metilo o etilo o terc.-butilo,

30

con bases o ácidos.

La reacción se realiza, en el caso de metilo y etilo, en general, con bases en disolventes inertes, con preferencia en un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente hasta reflujo de los disolventes a presión normal.

35

Las bases son, por ejemplo, hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de sodio, de litio o de potasio, o carbonatos alcalinos tales como carbonato de cesio, de sodio o de potasio, eventualmente en solución acuosa, se prefiere hidróxido de sodio en agua.

40

Los disolventes inertes son, por ejemplo, éteres tales como 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicol-dimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o terc.-butanol, o mezclas de disolventes, se prefieren dioxano o tetrahidrofurano.

45

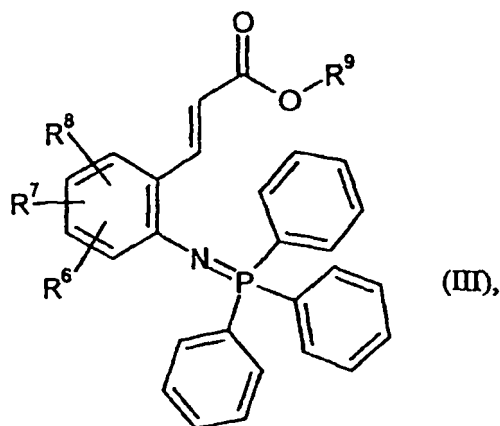
La reacción se realiza, en el caso de terc.-butilo, en general con ácidos en disolventes inertes, con preferencia en un intervalo de temperaturas de 0°C a 40°C a presión normal.

Como ácidos son apropiados, en este caso, cloruro de hidrógeno en dioxano, bromuro de hidrógeno en ácido acético o ácido trifluoroacético en cloruro de metileno.

50

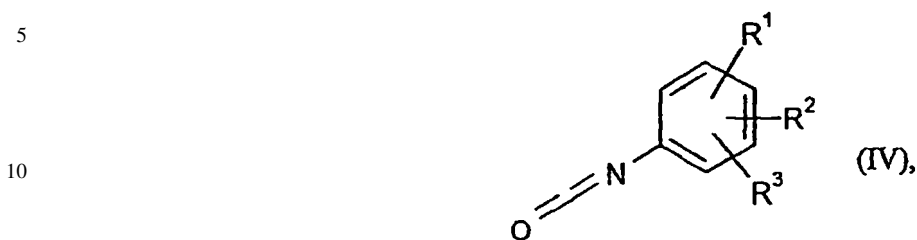
Los compuestos de la fórmula (II) son conocidos o se pueden preparar al haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula

55



ES 2 284 007 T3

en la que R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen el significado indicado con anterioridad, en una reacción de dos etapas primero con compuestos de la fórmula



15 en la que R¹, R² y R³ tienen el significado antes indicado,
y luego con compuestos de la fórmula



en la que Ar, R⁴ y R⁵ tienen el significado antes indicado.

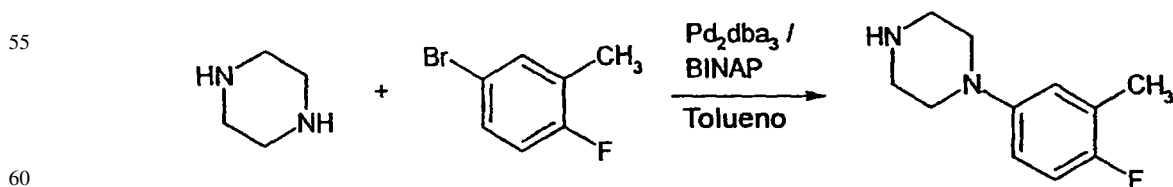
30 La reacción se lleva a cabo en ambas etapas en general en disolventes inertes, con preferencia en un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente hasta 100°C a presión normal. En una segunda etapa, se añade eventualmente gel de sílice a la mezcla de reacción. La reacción se realiza preferentemente con una elaboración entre la primera y la segunda etapa.

35 Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres tales como éter dietílico, éter metil-terc.-butílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes
40 tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o acetato de etilo, o mezclas de disolventes, con preferencia cloruro de metileno.

Los compuestos de la fórmula (IV) son conocidos o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos a partir de los correspondientes productos de partida.

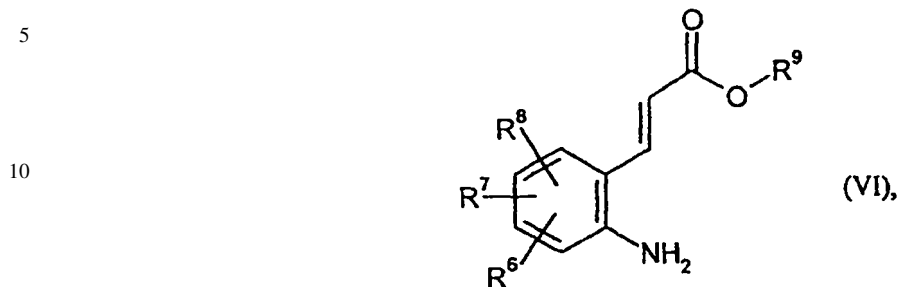
45 Los compuestos de la fórmula (V) son conocidos o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos a partir de los correspondientes productos de partida, por ejemplo, por medio de la reacción de Buchwald-Hartwig según el siguiente esquema de síntesis (resumen en: C. G. Frost, P. Mendonca, J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 1998, 2615-2623):

50 *Reacción de Buchwald-Hartwig*



65 Los productos de partida necesarios para ella son conocidos o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos a partir de los correspondientes productos de partida.

Los compuestos de la fórmula (III) son conocidos o se pueden preparar al hacer reaccionar los compuestos de la fórmula



en la que

20 R^6 , R^7 , R^8 y R^9 tienen el significado antes indicado,
con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono.

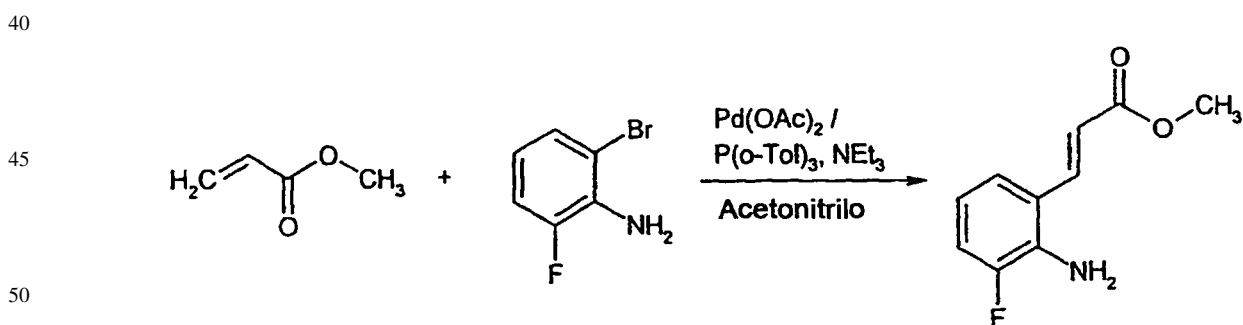
La reacción se lleva a cabo en general en disolventes inertes, en presencia de una base, con preferencia en un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente hasta 50°C a presión normal.

25 Los disolventes inertes son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, éter metil-terc.-butílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, se prefiere el acetonitrilo.

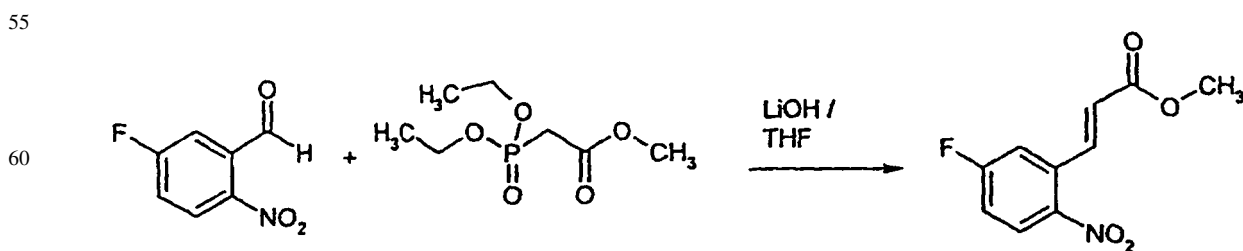
30 Las bases son, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como carbonato de cesio, de sodio o de potasio o aminas tales como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina o piridina, se prefiere trietilamina.

35 Los compuestos de la fórmula (VI) son conocidos o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos a partir de los correspondientes productos de partida, por ejemplo, por medio de una reacción de Heck o una reacción de Wittig-Horner de acuerdo con los siguientes esquemas de síntesis:

Reacción de Heck



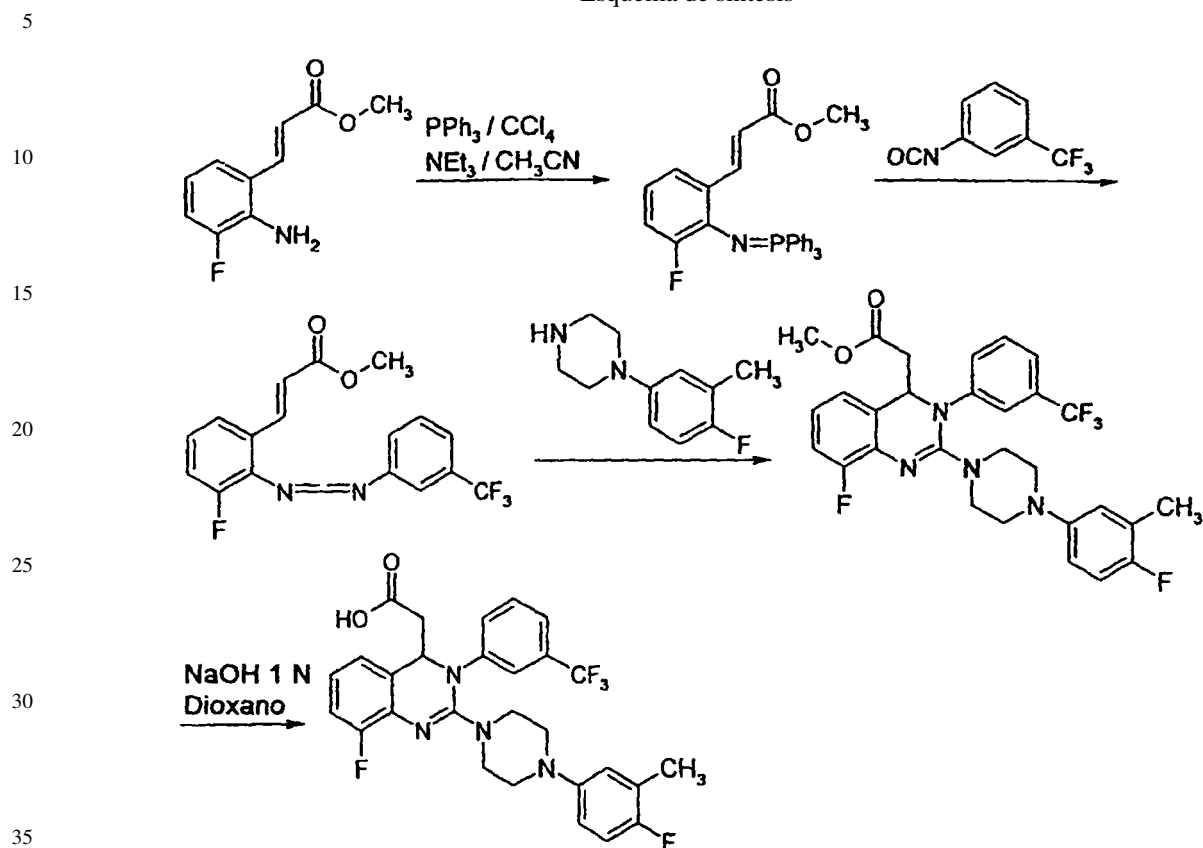
Reacción de Wittig-Horner



Los productos de partida necesarios para ello son conocidos o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos a partir de los correspondientes productos de partida.

La preparación de los compuestos según la invención se puede clarificar por medio del siguiente esquema de síntesis.

Esquema de síntesis



Los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención pueden un espectro de acción sorprendente, no previsible. Muestran una acción antiviral frente a representantes del grupo de los *Herpes viridae* (herpes virus), sobre todo frente a citomegalovirus (CMV), en especial frente al citomegalovirus humano (HCMV).

Como áreas de indicación, se pueden mencionar, por ejemplo:

1) tratamiento y prevención de infecciones por HCMV en caso de pacientes con sida (retinitis, neumonitis, infecciones gastrointestinales).

2) tratamiento y prevención de infecciones por citomegalovirus en pacientes con trasplante de médula ósea y órganos, que se enferman a menudo con riesgo de muerte de una neumonitis por HCMV, encefalitis por HCMV, así como de infecciones por HCMV gastrointestinales y sistémicas.

3) Tratamiento y prevención de infecciones por HCMV en recién nacidos y niños pequeños.

4) Tratamiento de una infección por HCMV aguda en embarazadas.

5) Tratamiento de la infección por HCMV en pacientes con inmunosupresión en caso de cáncer y terapia contra el cáncer.

6) Tratamiento de pacientes cancerosos con HCMV positivo con la finalidad de reducir la progresión del tumor mediada por HCMV (comp. J. Cinati, *et al.*, FEMS Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77).

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, sobre todo de infecciones por virus, en especial los virus antes mencionados, y las enfermedades infecciosas provocadas por ellos. Por una infección viral se entiende, a continuación, tanto una infección por un virus como también una enfermedad ocasionada por una infección por un virus.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial de las enfermedades previamente mencionadas.

ES 2 284 007 T3

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial de las enfermedades antes mencionadas.

5 Se prefieren usar los compuestos según la invención para la preparación de medicamentos que son apropiados para la prevención y/o el tratamiento de infecciones por un representante del grupo de los *Herpes viridae*, en especial un citomegalovirus, en especial el citomegalovirus humano.

10 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención y al menos uno o varios otros principios activos, en especial para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades antes mencionadas. Como principios activos combinados apropiados se han de mencionar, por ejemplo y con preferencia: principios activos antivirales tales como ganciclovir o aciclovir.

15 Los compuestos según la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. Para este fin, se pueden administrar de manera apropiada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o stent.

Para estas vías de administración, los compuestos según la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas.

20 Para la administración oral son apropiadas las formas de administración que liberan compuestos de acuerdo con la invención que funcionan rápidamente y/o de forma modificada según el estado de la técnica, las que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con cubiertas resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de forma retardada o que no se disuelven, las que controlar la liberación del compuesto según la invención),
25 comprimidos de rápida disolución en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

30 La administración parenteral se puede realizar evitando un paso de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbal) o promoviendo una resorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son apropiadas como formas de administración, por ejemplo, preparaciones inyectables y para infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

35 Para las demás vías de administración, son apropiadas, por ejemplo, las formas medicamentosas para inhalación (entre otros, inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas nasales, soluciones nasales, sprays nasales; comprimidos de administración lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos, leche, pastas, espumas, talcos, implantes o stents.
40

Los compuestos según la invención se pueden convertir en las formas de aplicación indicadas. Esto se puede efectuar de una manera en sí conocida por mezcladura con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados. Entre estos excipientes se cuentan, por ejemplo, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y saborizantes y/o correctores del sabor.
45

50 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto, usualmente junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados, así como su uso para los fines antes mencionados.

55 En general, se mostró ventajoso administrar con una aplicación intravenosa cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, con preferencia de aproximadamente 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal, para lograr resultados más eficaces, y en la aplicación oral, la dosis es de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg, con preferencia de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

60 A pesar de ello, eventualmente puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas, para ser precisos, en función del peso corporal, la ruta de aplicación, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de preparación y momento o intervalo en el que se realiza la aplicación. De esta manera, en algunos casos puede ser suficiente administrar menos de la cantidad mínima previamente mencionada, mientras que, en otros casos, se debe superar el límite superior mencionado. En el caso de la aplicación de mayores cantidades, puede ser recomendable distribuir las en varias dosificaciones individuales durante el día.
65

Los porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso, salvo que se indique lo contrario; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, las relaciones de dilución y las indicaciones de concentraciones de soluciones líquido-líquido se refieren, en cada caso, al volumen.

ES 2 284 007 T3

A. Ejemplos

Abreviaturas

5	aprox.	aproximadamente
	BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	CTLCl ₃	cloroformo deuterado
10	TLC	cromatografía en capa fina
	TLCI	ionización química directa (en EM)
15	TLCM	diclorometano
	DIEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMSO	dimetilsulfóxido
20	DMF	dimetilformamida
	d. t.	del teórico
25	AE	acetato de etilo
	El	ionización por impacto de electrones (en EM)
	ESI	ionización por electronebulización (en EM)
30	p. f.	punto de fusión
	sat.	saturado
35	h	hora
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alto rendimiento
	conc.	concentrado
40	LC-EM	cromatografía líquida CON espectroscopia de masa acoplada
	LDA	diisopropilamida del litio
45	min	minuto
	EM	espectroscopia de masa
	MTBE	éter metil-terc-butílico
50	RMN	resonancia magnética nuclear
	Pd-C	paladio sobre carbón
55	porc.	porcentual
	RP-HPLC	HPLC en fase inversa
	TA	temperatura ambiente
60	R _t	tiempo de retención (en HPLC)
	THF	tetrahidrofurano

65

ES 2 284 007 T3

Métodos generales LC-MS y HPLC

- 5 Método 1 (HPLC analítica): columna: Kromasil C18 60 mm x 2 mm; temperatura: 30°C; flujo: 0,75 ml/min; eluyente A: 0,005 M HClO₄, eluyente B: acetonitrilo; gradiente → 0,5 min 98% de A, → 4,5 min 10% de A, → 6,5 min 10% de A.
- 10 Método 2 (HPLC preparativa): columna: GromSil C18, 250 mm x 30 mm; flujo: 50 ml/min; tiempo de corrida: 38 min; detección: 210 nm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, gradiente: 10% de B (3 min) → 90% de B (31 min) → 90% de B (34 min) → 10% de B (34,01 min).
- 15 Método 3 (LC-MS): columna: GromSil 120 008-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 μm; eluyente A: 11 agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 11 acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A → 0,2 min 100% de A → 2,9 min 30% de A → 3,1 min 10% de A → 4,5 min 10% de A; horno: 55°C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 208-400 nm.
- 20 Método 4 (HPLC preparativa, separación de enantiómeros, ácidos carboxílicos): columna: material de empaquetamiento selector quiral de gel de sílice KBD 8361 (420 mm x 100 mm) a base del selector poli(N-metacriloil-L-leucin-1-mentilamida); temperatura: 23°C; eluyente: éter metil-terc.-butílico; flujo: 100 ml/min; compuesto disuelto en éter metil-terc.-butílico/acetato de etilo (9:1).
- 25 Método 5 (HPLC preparativa): columna: GromSil C18, 250 mm x 30 mm; flujo: 50 ml/min; tiempo de corrida: 38 min; detección: 210 nm; eluyente A: agua con 0,1% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo, gradiente: 10% de B (3 min) → 90% de B (31 min) → 90% de B (34 min) → 10% de B (34,01 min).
- 30 Método 6 (HPLC analítica): Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 μm; eluyente A: 5 ml de HClO₄/agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B, 0,5 min 2% de B, 4,5 min 90% de B, 9 min 90% de B; flujo: 0,75 ml/min; temp.: 30°C, detección: UV 210 nm.
- 35 Método 7 (LC-EM): Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 μm; eluyente A: 11 agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 11 acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A → 0,2 min 100% de A → 2,9 min 30% de A → 3,1 min 10% de A → 4,5 min 10% de A; horno: 55°C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.
- 40 Método 8 (LC-EM): Instrumento: Micromass Platform LCZ, HP1100; columna: Symmetry C 18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 μm; eluyente A: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico, eluyente B: agua + 0,1% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 10% de A → 4,0 min 90% de A → 6,0 min 90% de A; horno: 40°C; flujo: 0,5 ml/min; detección UV: 208-400 nm.
- 45 Método 9 (LC-EM): tipo de equipo MS: Micromass ZO; tipo de equipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500 μl de ácido fórmico al 50%; eluyente B: acetonitrilo + 500 μl de ácido fórmico al 50%/1; gradiente: 0,0 min 10% de B → 3,0 min 95% de B → 4,0 min 95% de B; horno: 35°C; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min → 3,0 min 3,0 ml/min → 4,0 min 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.
- 50 Método 10 (LC-EM): tipo de equipo MS: Micromass ZO; tipo de equipo HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Grom-Sil120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3,0 μm; eluyente A: agua + 500 μl de ácido fórmico al 50%/1, eluyente B: acetonitrilo + 500 μl de ácido fórmico al 50%/1; gradiente: 0,0 min 0% de B → 2,9 min 70% de B → 3,1 min 90% de B → 4,5 min 90% de B; horno: 50°C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.
- 55 Método 11 (HPLC preparativa, separación de enantiómeros): columna: material de empaquetamiento selector quiral de gel de sílice KBD 8361 (250 mm x 20 mm) a base del selector poli(N-metacriloil-L-leudin-1-mentilamida); temperatura: 23°C; eluyente: éter metil-terc.-butílico + 5% de acetato de etilo; flujo: 25 ml/min.
- 60 Método 12 (HPLC preparativa, separación de enantiómeros): columna: material de empaquetamiento selector quiral de gel de sílice KBD 5326 (250 mm x 20 mm) a base del selector poli(N-metacriloil-L-leucin-diciclopropilmetilamida); temperatura: 23°C; eluyente: éter metil-terc.-butílico + 5% de acetato de etilo; flujo: 25 ml/min.
- 65

ES 2 284 007 T3

Método 13 (HPLC preparativa, separación de enantiómeros): columna: material de empaquetamiento selector quiral de gel de sílice KBD 8361 (250 mm x 20 mm) a base del selector poli(N-metacrililoil-L-leucin-1-mentilamida); temperatura: 23°C; eluyente: éter metil-terc.-butílico; flujo: 25 ml/min.

Método 14 (HPLC preparativa, separación de enantiómeros, ésteres): columna: material de empaquetamiento selector quiral de gel de sílice KBD 8361 (420 mm x 100 mm) a base del selector poli(N-metacrililoil-L-leucin-1-mentilamida); temperatura: 23°C; eluyente: i-hexano/acetato de etilo 85/15 v/v; flujo: 100 ml/min; compuesto disuelto en i-hexano/acetato de etilo (85:15).

Método 15 (HPLC preparativa, separación de enantiómeros, ésteres): columna: material de empaquetamiento selector quiral de gel de sílice KBD 8361 (420 mm x 100 mm) a base del selector poli(N-metacrililoil-L-leucin-1-mentilamida); temperatura: 23°C; eluyente: éter metil-terc.-butílico; flujo: 100 ml/min; compuesto disuelto en éter metil-terc.-butílico.

Método 16 (LC-MS): Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Gram-SIL 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 μ m; eluyente A: 1 l agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A \rightarrow 0,2 min 100% de A \rightarrow 2,9 min 30% de A \rightarrow 3,1 min 10% de A \rightarrow 4,5 min 10% de A; horno: 55°C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

Método 17 (LC-MS): tipo de equipo MS: Micromass ZO; tipo de equipo HPLC: Waters Alliance 2790; columna: Gram Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3,0 μ m; eluyente A: agua + 500, 1 ácido fórmico al 50%/1; eluyente B: acetonitrilo + 500 μ l de ácido fórmico al 50%/1; gradiente: 0,0 min 0% de B \rightarrow 0,2 min 0% de B \rightarrow 2,9 min 70% de B \rightarrow 3,1 min 90% de B \rightarrow 4,5 min 90% de B; horno: 45°C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida

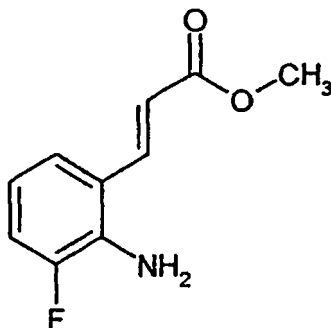
Protocolo general de trabajo [A]

Síntesis de derivados sustituidos de ácido 2-aminocinámico por medio del acoplamiento de Heck a partir de anilinas sustituidas en 2 con halógeno

En un matraz de una boca se disponen 1,0 equivalente de un halogenuro de arilo con 1,6 equivalentes de éster metílico del ácido acrílico o bien éter terc-butílico del ácido acrílico, 2,0 equivalentes de trietilamina, 0,03 equivalentes de acetato de paladio (II) y 0,03 equivalentes de tri-*o*-tolilfosfina en acetonitrilo (solución aproximadamente 1 M). Se deja la mezcla bajo agitación a reflujo durante 48 horas. Una vez finalizada la reacción (control de la reacción por medio de TLC), se elimina el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo = 8:2 v/v.

Ejemplo 1A

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



A partir de 42,00 g (221,04 mmol) de 2-bromo-6-fluoranilina se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [A] 29,66 g (68% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,14$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 196$ (M+H)⁺

Ejemplo 2A

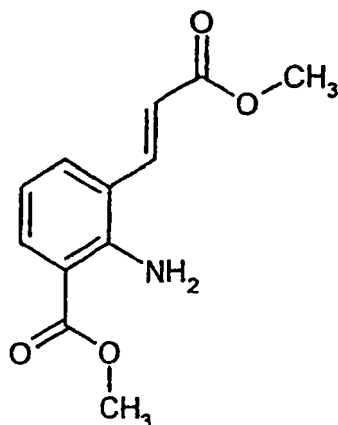
Éster metílico del ácido 2-amino-3-[(1E)-3-metoxi-3-oxo-1-propenil]benzoico

5

10

15

20



25

A partir de 2,00 g (8,69 mmol) de éster metílico del ácido 2-amino-3-bromobenzoico se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [A] 1,29 g (60% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,42$ min

30

MS (ESI-pos): $m/z = 236$ (M+H)⁺

Ejemplo 3A

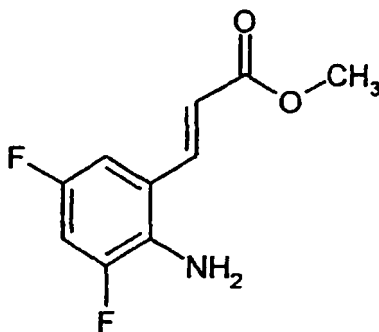
35

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

40

45

50



55

HPLC (método 1): $R_t = 4,23$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 214$ (M+H)⁺

60

65

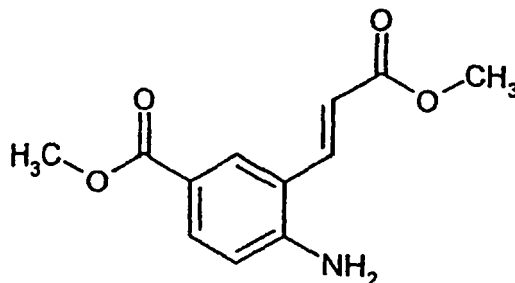
Ejemplo 4A

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

5

10

15



20

A partir de 25,00 g (90,23 mmol) de éster metílico del ácido 4-amino-3-yodo-benzoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo [A] 24,31 g (92% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,71$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 278$ (M+H)⁺

25

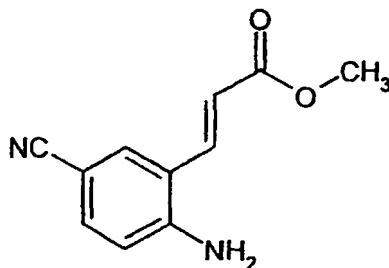
Ejemplo 5A

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

30

35

40



45

A partir de 1,90 g (9,64 mmol) de 3-bromo-4-aminobenzonitrilo se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [A] 1,28 g (50% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 2,85$ min

MS (TLCI-pos): $m/z = 220$ (M+NH₄)⁺

50

Protocolo general de trabajo [B]

Síntesis de derivados sustituidos de ácido 2-nitrocínámico por medio de la reacción de Wittig-Horner a partir de benzaldehídos sustituidos en 2 con halógeno

55

60

En un matraz de una boca de 100 ml se suspenden 27,5 mmol de metildietilfosfonacetato, 25,0 mmol del benzaldehído con 27,5 mmol de hidróxido de litio en tetrahidrofurano. Una vez terminada la reacción (control de la reacción por medio de TLC), se mezcla la preparación con igual volumen de agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente. El producto se seca a alto vacío a temperatura ambiente sin ulterior purificación. Eventualmente se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo en caso de fuerte contaminación.

65

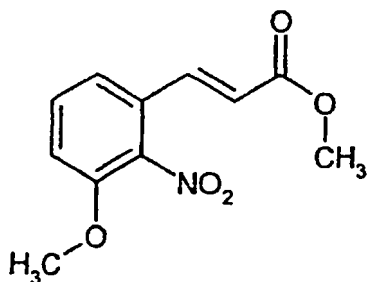
Ejemplo 6A

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

5

10

15



A partir de 2,00 g (11,04 mmol) de 3-metoxi-2-nitrobenzaldehído se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [B] 2,46 g (92% del teórico) de producto.

20

HPLC (método 1): $R_t = 4,37$ minMS (ESI-pos): $m/z = 238$ (M+H)⁺

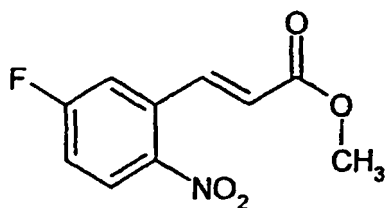
25

Ejemplo 7A

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

30

35



A partir de 20,0 g (118,3 mmol) de 5-fluoro-2-nitrobenzaldehído se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [B] 7,25 g (27% del teórico) de producto.

40

MS (TLCl): $m/z = 243$ (M+NH₄)⁺

Protocolo general de trabajo [C]

45

Preparación de un 2-nitrobenzaldehído a partir de un halogenuro de bencilo

10,0 mmol del halogenuro de bencilo se suspenden con 4,1 g de tamiz molecular 4Å y 20,0 mmol de N-óxido de N-metilmorfolina en 45 ml de acetonitrilo. Se deja bajo agitación hasta la reacción (control de la reacción por medio de TLC) a TA. Una vez finalizada la reacción, se filtra el tamiz molecular, se concentra el disolvente y el residuo se reextrae en acetato de etilo. Esta solución se lava primero con ácido clorhídrico 1 N y luego con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica separada se deja secar luego sobre sulfato de sodio y se vuelve a concentrar el disolvente. El producto crudo dispone de una pureza suficientemente alta según análisis y se puede seguir haciendo reaccionar directamente.

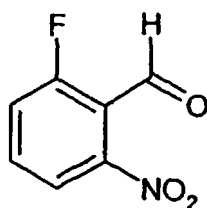
55

Ejemplo 8A

2-Fluoro-6-nitrobenzaldehído

60

65



ES 2 284 007 T3

A partir de 2,00 g (8,55 mmol) de bromuro de 3-fluoro-6-nitrobencilo se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [C] 1,09 g (75% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 3,58$ min

5

Protocolo general de trabajo [D]

Reducción del grupo nitro de los derivados de ácido 2-nitrocínámico

10

En un matraz de dos bocas de 250 ml se disponen bajo argón en 60 ml de etanol absoluto 25 mmol del compuesto nitro y 125 mmol de cloruro de estaño II dihidratado. Esta suspensión se agita durante 30 minutos a reflujo, y se produce una solución clara. Luego se deja enfriar la solución hasta temperatura ambiente y se la vierte luego sobre agua helada. El valor pH se ajusta con hidrógeno-carbonato de sodio sólido o con una solución saturada de carbonato de sodio en pH = 7-8. Ahora se añaden 60 ml de acetato de etilo y se filtran las sales de estaño producidas sobre kieselguhr (aproximadamente 1 cm de espesor de capa). La fase orgánica se separa, y la fase acuosa se extrae nuevamente con acetato de etilo. Se unen las fases orgánicas y se lavan una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se la seca sobre sulfato de sodio y se concentra el disolvente aproximadamente hasta la mitad. Luego se añade carbón activado, correspondiente al 1% del peso del compuesto nitro, y se calienta durante 30 minutos a reflujo (coloración de la solución). El carbón activado se filtra y el disolvente se concentra.

15

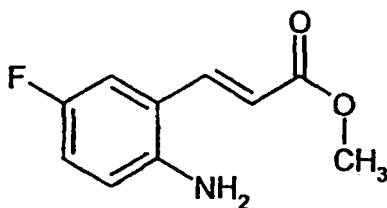
20

Como residuo queda un aceite que forma cristales al secar a temperatura ambiente a alto vacío. Sin ulterior purificación, se produce una reacción directa a la siguiente etapa.

25 Ejemplo 9A

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

30



35

40

A partir de 7,25 g (32,2 mmol) de compuesto nitro del Ejemplo 7A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [D] 5,0 g (58% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 3,33$ min

45

Protocolo general de trabajo [E1]

Síntesis de los iminofosforanos por medio de la reacción de Appel de las anilinas sustituidas.

50

En un matraz de una boca de 50 ml se disuelven 10,0 mmol de la amina de éster de ácido 2-aminocínámico, 20,0 mmol de trifenilfosfina, 100,0 mmol de tetracloruro de carbono y 100,0 mmol de trietilamina en 20 ml de acetonitrilo. Se deja bajo agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (control de la reacción por medio de TLC o HPLC analítica), se elimina el disolvente al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo = 7:3.

55

60

65

Ejemplo 10A

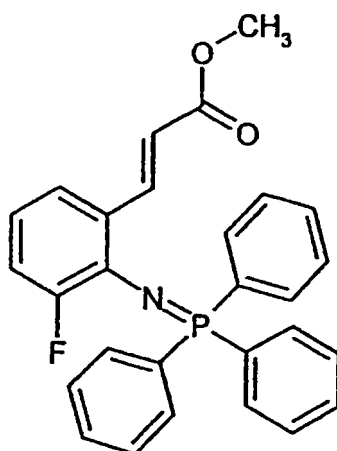
Éster metílico del ácido (2E)-3-{3-fluoro-2-[(trifenilfosforaniliden)amino]fenil}-propenoico

5

10

15

20



25

A partir de 29,3 g (150,1 mmol) de compuesto de amina del Ejemplo 1A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [E] 55,0 g (80% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,46$ min

MS (ESI-pos): m/z 456 (M+H)⁺

30

Ejemplo 11A

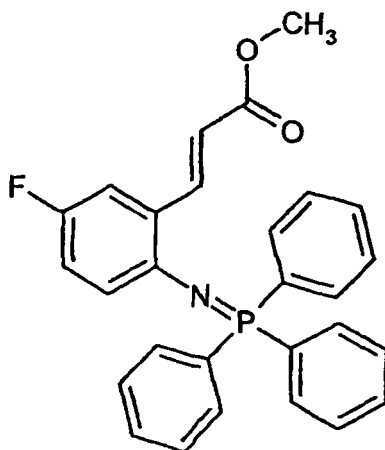
Éster metílico del ácido (2E)-3-{5-fluoro-2-[(trifenilfosforaniliden)amino]fenil}-propenoico

35

40

45

50



55

A partir de 50,0 g (256,2 mmol) de compuesto de amina del Ejemplo 9A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [E] 89,6 g (77% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,36$ min

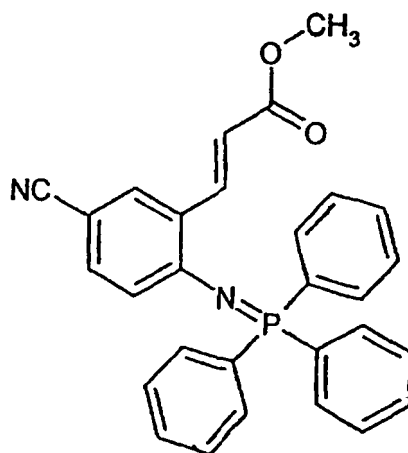
MS (ESI-pos): m/z = 456 (M+H)⁺

60

65

Ejemplo 12A

Éster metílico del ácido (2E)-3-[S-ciano-2-[(trifenilfosforaniliden)amino]fenil]-propenoico



25 A partir de 1,24 g (4,60 mmol) de compuesto de amina del Ejemplo 5A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [E] 2,12 g (92% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,42$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 463$ (M+H)⁺

30 Protocolo general de trabajo [F]

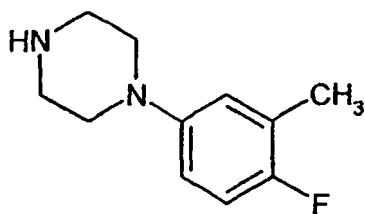
Síntesis de fenilpiperazinas por medio de la reacción de Buchwald-Hartwig

35 Para preparar la reacción, se calienta bien el matraz de reacción a alto vacío y se llena con argón mientras se ventila. En el matraz, se disponen 1,0 equivalente de compuesto de bromoarilo y 6,0 equivalentes de piperazina en tolueno absoluto (solución 0,2-0,3 M de compuesto de bromo). Luego se añaden 0,01 equivalentes de tris(dibencilidena) dipaladio, así como 0,03 equivalentes de BINAP. La mezcla de reacción se agita durante 16 h a reflujo. Luego se extrae la preparación una vez con agua, la fase orgánica se extrae dos veces con ácido clorhídrico 1 N, la fase acuosa se regula con lejía de potasa 1 N a pH 8 y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran el disolvente se elimina al vacío y el producto se seca durante la noche a alto vacío.

40

Ejemplo 13A

45 *N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-piperazina



A partir de 5,0 g (26,5 mmol) de 4-fluoro-3-metil-1-bromobenceno se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [F] 4,52 g (83% del teórico) de producto.

60 HPLC (método 1): $R_t = 3,54$ min

MS (ESI pos): $m/z = 195$ (M+H)⁺

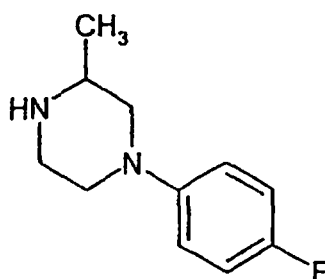
Ejemplo 14A

N-(4-fluoropencil)-3-metilpiperazina

5

10

15



A partir de 1,0 g (5,71 mmol) de 4-fluoro-3-metil-1-bromobenceno se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [F] 0,57 g (49% del teórico) de producto.

20 HPLC (método 1): $R_t = 3,37$ min

MS (TLCI pos): $m/z = 195$ (M+H)⁺

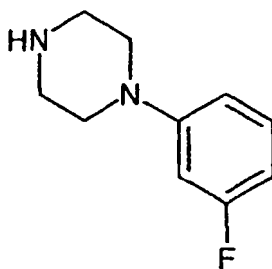
Ejemplo 15A

25

1-(3-Fluorofenil)-piperazina

30

35



40 En 20 ml de tolueno se disuelven 1 g (5,71 mmol) de 3-fluorobromobenceno y 2,95 g (34,29 mmol) de piperazina y se mezclan con 0,77 g (8 mmol) de terc.-butilato de sodio. Luego se agita a reflujo en presencia de 0,11 g (0,17 mmol) de BINAP y 0,05 g (0,06 mmol) de tris(dibenilidenaetona)dipaladio durante la noche. Tras enfriar, se añade acetato de etilo y se lava con agua. Luego se extrae con ácido clorhídrico 1 N y la fase acuosa se lava con acetato de etilo. Después de regular el valor pH a 8-9, se extrae con diclorometano. Tras secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y eliminar el disolvente, se obtiene el compuesto objeto.

45

Rendimiento: 0,8 g (78% del teórico)

HPLC (método 1): $R_t = 3,4$ min

50

MS (ESI-pos): $m/z = 181$ (M+H)⁺

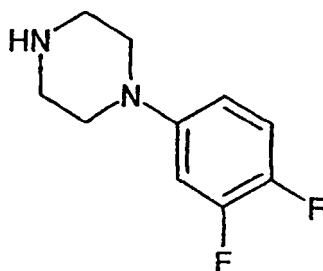
Ejemplo 16A

55

1-(3,4-Difluorofenil)-piperazina

60

65



ES 2 284 007 T3

En 100 ml de tolueno, se agitan a reflujo durante la noche 5 g (25,91 mmol) de 3,4-difluorobromobenceno con 13,39 g (155,45 mmol) de piperazina, 3,49 g (36,27 mmol) de terc.-butilato de sodio, 0,24 g (0,26 mmol) de tris(dibenilidenacetona)dipaladio y 0,48 g (0,78 mmol) de BINAP. Tras añadir acetato de etilo, se lava con agua y la fase orgánica se extrae con ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se lava ahora con acetato de etilo y luego se ajusta a pH 8. El producto se extrae con diclorometano de la fase acuosa. Luego se seca sobre sulfato de magnesio, se elimina el disolvente y el compuesto objeto se seca al vacío.

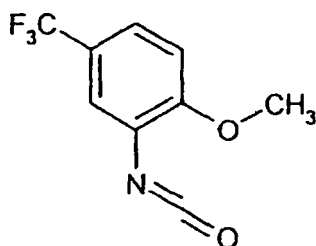
Rendimiento: 3,85 g (75% del teórico)

HPLC (método 1): $R_t = 3,4$ min

MS (TLCI): $m/z = 199$ (M+H)⁺

Ejemplo 17A

2-isocianato-1-metoxi-4-(trifluorometil)benzenceno

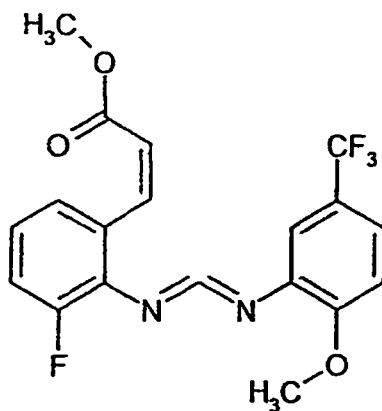


En 100 ml de diclorometano se disuelven 3 g (15,69 mmol) de 2-metoxi-5-trifluorometilnilina y se mezclan con 6,73 g (31,39 mmol) de 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno. A 0-5°C, se añaden gota a gota 2,24 g (11,3 mmol) de éster triclorometílico del ácido clorofórmico, disuelto en 50 ml de diclorometano, y se agita durante 30 min a 0°C y durante 60 min a temperatura ambiente. Se lava a 0°C con ácido clorhídrico 1 N, agua helada y solución de hidrógeno-carbonato de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio y destilar el disolvente, se obtiene el producto. El isocianato se hace reaccionar luego sin ulterior purificación en las siguientes reacciones.

Rendimiento: 3,00 g (88% del teórico)

Ejemplo 18A

Éster metílico del ácido (2E)-3-{3-fluoro-2-[(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-imino)-metileno]-amino}fenil}-2-propenoico



En 50 ml de diclorometano se disponen 5,0 g (10,98 mmol) de éster metílico del ácido (2E)-3-{3-fluoro-2-[(trifenilfosforaniliden)amino]-fenil}-2-propenoico (Ejemplo 10A) y se agitan con 2,5 g (11,53 mmol) de 2-isocianato-1-metoxi-4-(trifluorometil)benzenceno (Ejemplo 17A) durante la noche a temperatura ambiente. Después de destilar el disolvente, se purifica el producto por cromatografía en gel de sílice (isohexano/diclorometano 2:1; 1:1) y se recristaliza en isohexano.

ES 2 284 007 T3

Rendimiento: 2,69 g (62% del teórico)

HPLC (método 1): $R_t = 5,6$ min

5 MS (ESI-pos): $m/z = 395$ (M+H)⁺

Protocolo general de trabajo [G]

10 *Reacción del iminofosforano con un isocianato y posterior reacción para detener el derivado de dihidroquinazolina con una amina*

15 Se disuelve 1,0 equivalente del iminofosforano en 20 ml de diclorometano (solución 0,1-0,2 M). Luego se añaden 1,05 equivalentes de un isocianato sustituido, y se deja bajo agitación hasta terminar la reacción a TA. Se realiza un control de la reacción por medio de TLC o HPLC analítica.

20 La solución obtenida de esta manera de la carbodiimida en diclorometano se mezcla con 1,0 equivalente de amina, así como con una punta de espátula de gel de sílice y se agita a temperatura ambiente hasta la reacción completa. Una vez finalizada la reacción (control de la reacción por medio de TLC o HPLC), se concentra la tanga y se purifica por HPLC preparativa en fase RP.

25 En ciertas circunstancias, la RMN muestra una proporción oscilante de producto de reacción no ciclado. En estos casos, la mezcla se extrae de dioxano en producto ciclado y no ciclado, se mezcla con una punta de espátula de gel de sílice y se agita a reflujo durante 30 min a 16 h. El gel de sílice se filtra y la solución se usa para otras reacciones.

Si se deben obtener los compuestos enantioméricamente puros, la separación cromatográfica se realiza en esta etapa.

Ejemplo 19A

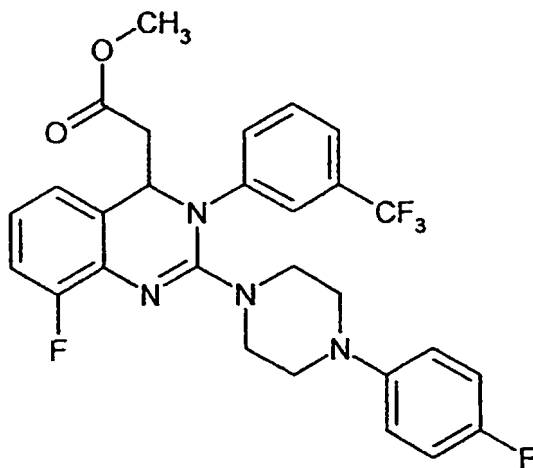
30 *Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético*

35

40

45

50



55 A partir de 92,5 mg (0,2 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 10A, se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [G] 50 mg (45% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,81$ min

60

65

Ejemplo 20A

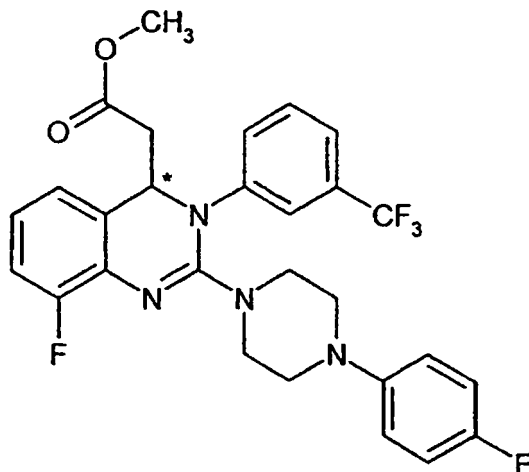
Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-(3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

5

10

15

20



25 Este compuesto se obtiene como enantiómero A después de la separación de enantiómeros de 3,84 g del Ejemplo 19A (715 mg, 14% del teórico).

HPLC (método 1): $R_t = 4,81$ min

30 MS (ESI-pos): $m/z = 544,9$ (M+H)⁺

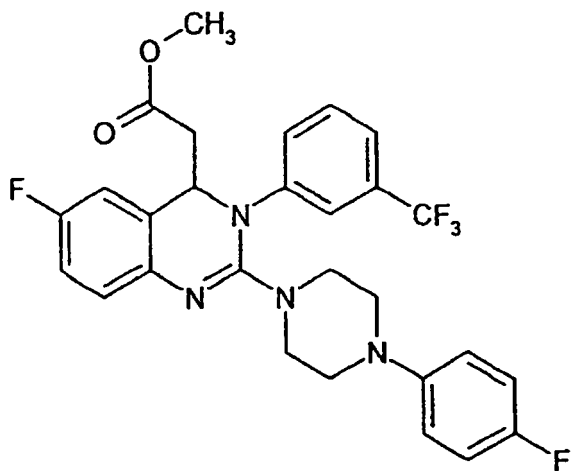
Ejemplo 21A

35 Éster metílico del ácido {6-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-(3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

40

45

50



55

A partir de 100 mg (0,28 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 11A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [G] 58 mg (39% del teórico) de producto.

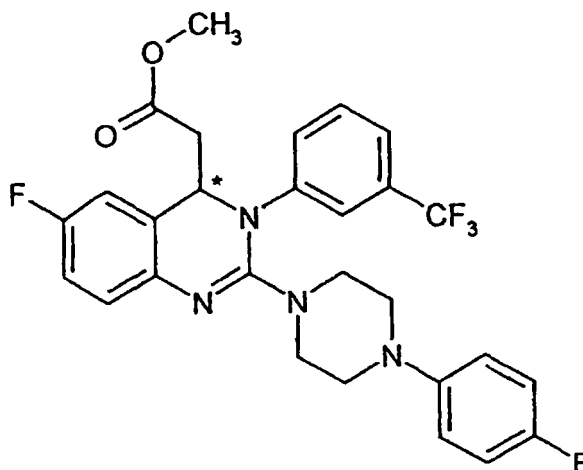
60 HPLC (método 1): $R_t = 4,80$ min

65

65

Ejemplo 22A

Éster metílico del ácido {6-fluoro-2-(4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



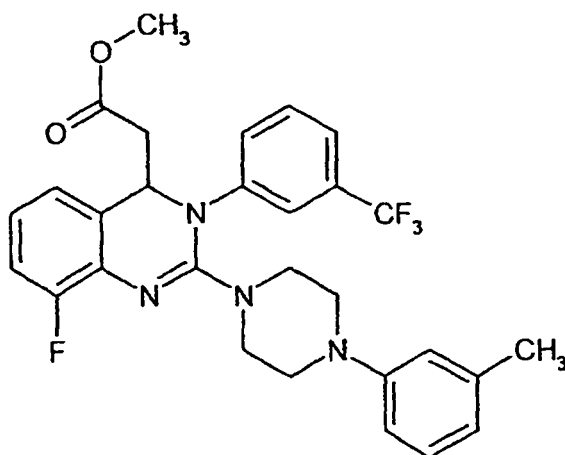
Este compuesto se obtiene como enantiómero A después de la separación de enantiómeros de 832 mg del Ejemplo 21A (368 mg, 17% del teórico).

HPLC (método 1): $R_t = 4,77$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 544,9$ (M+H)⁺

Ejemplo 23A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 93 mg (0,2 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 10A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [G] 43 mg (39% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,80$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 541,0$ (M+H)⁺

Ejemplo 24A

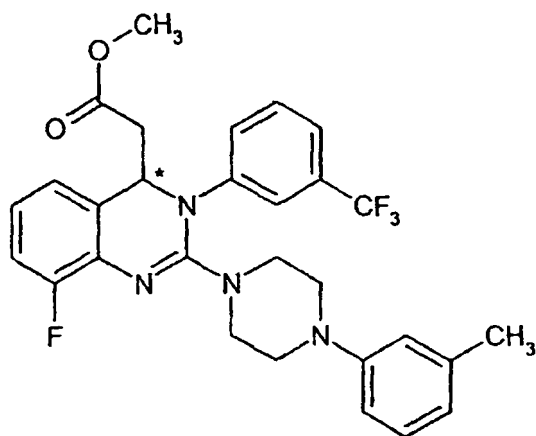
Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

5

10

15

20



25

Este compuesto se obtiene como enantiómero A después de la separación de enantiómeros de 3,31 g de Ejemplo 23A (1,18 g, 22% del teórico).

HPLC (método 1): $R_t = 4,80$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 541,0$ (M+H)⁺

30

Ejemplo 25A

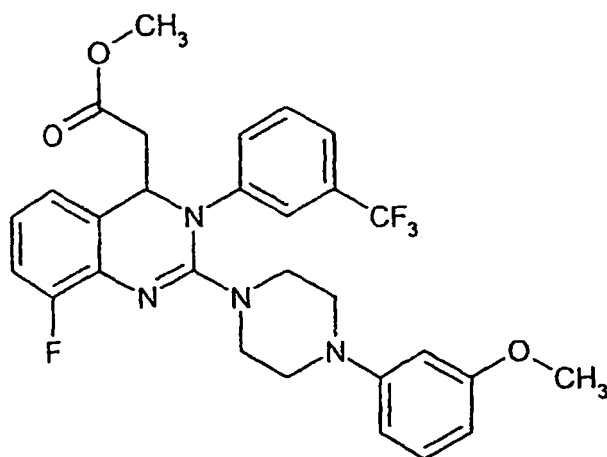
Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

35

40

45

50



55

A partir de 93 mg (0,2 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 10A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [G] 51 mg (45% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,62$ min

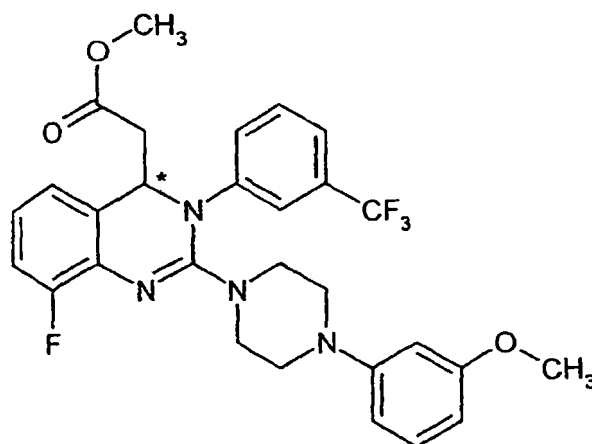
MS (ESI-pos): $m/z = 556,7$ (M+H)⁺

60

65

Ejemplo 26A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



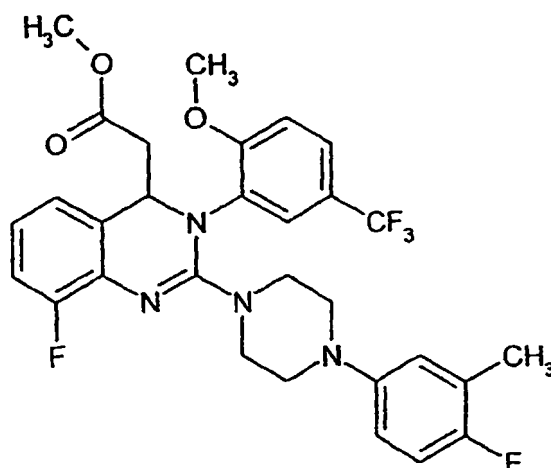
Este compuesto se obtiene como enantiómero A después de la separación de enantiómeros de 5,11 g de Ejemplo 25A (0,49 g, 9% del teórico).

HPLC (método 1): $R_t = 4,71$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 556,8$ (M+H)⁺

Ejemplo 27A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[6-metoxi-3-(trifluoro-metil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



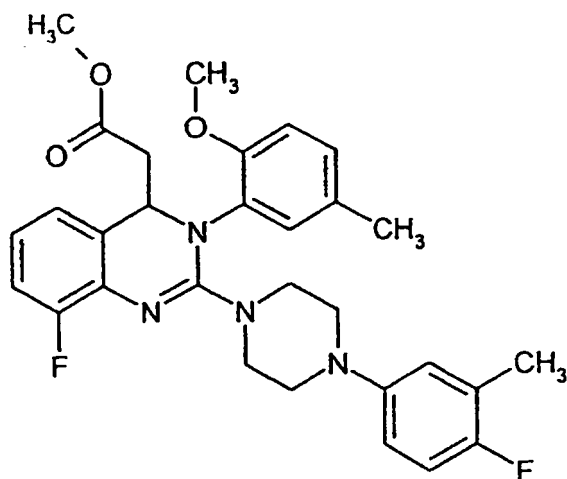
A partir de 1,0 g (2,2 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 10A, 500 mg (2,31 mmol) de 2-isocianato-1-metoxi-4-(trifluorometil)benceno (Ejemplo 17A) y 427 mg (2,2 mmol) de fenilpiperazina del Ejemplo 13A se obtienen después de filtrar en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 2:1 (v/v)) 1,03 g (79% del teórico) de producto crudo. Éste se sigue haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

LC-MS (método 3): $R_t = 2,55$ min, 2,66 min

MS (ESI-pos): $m/z = 589,3$ (M+H)⁺

Ejemplo 28A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[6-metoxi-3-1-metil-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



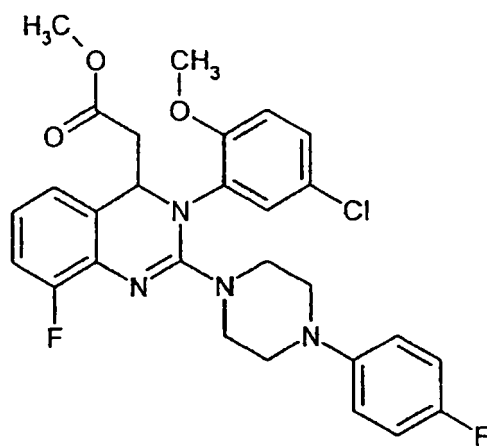
A partir de 0,60 g (1,76 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 10A, 376 mg (2,31 mmol) de 2-metoxi-5-metilfenilisocianato y 342 mg (1,76 mmol) de fenilpiperazina del Ejemplo 13A se obtienen después de purificar por medio de HPLC preparativa (método 5) 183 mg (16% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,77$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 535,2$ (M+H)⁺

Ejemplo 29A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[6-metoxi-3-clorofenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



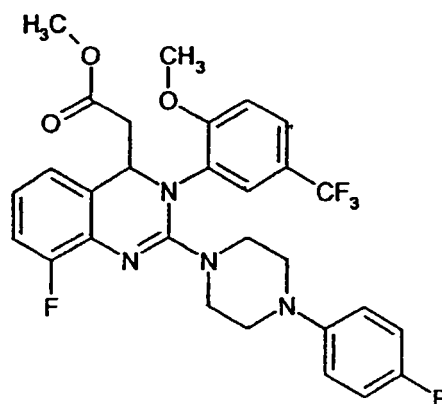
A partir de 1,0 g (2,2 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 10A, 423 mg (2,31 mmol) de 2-metoxi-5-clorofenilisocianato y 396 mg (2,2 mmol) de 4-fluorofenilpiperazina se obtienen, después de purificar por medio de HPLC preparativa (método 5), 621 mg (52% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,75$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 541,2$ (M+H)⁺

Ejemplo 30A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



En 15 ml de diclorometano, se agitan 550 mg (1,39 mmol) de éster metílico del ácido (2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-imino]-metilen]amino]fenil}-2-propenoico (Ejemplo 18A) y 251 mg (1,39 mmol) de 1-(4-fluorofenil)piperazina en presencia de una punta de espátula de gel de sílice durante 1 hora. Tras agitar durante 90 horas a reflujo, se purifica el producto por cromatografía en gel de sílice (diclorometano, diclorometano/acetato de etilo 10:1).

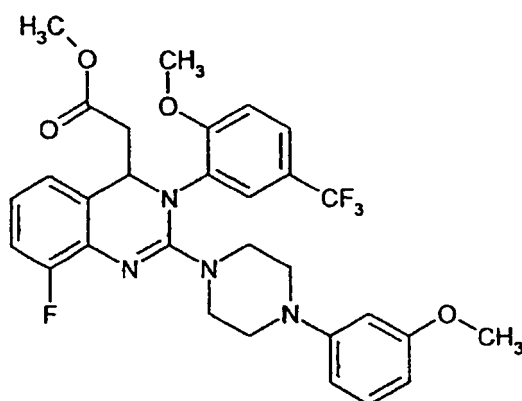
Rendimiento: 769 mg (96% del teórico)

HPLC (método 1): $R_t = 4,8$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 575$ (M+H)⁺

Ejemplo 31A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



En 20 ml de diclorometano se agitan 700 mg (1,78 mmol) de éster metílico del ácido (2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-imino]-metilen]amino]fenil}-2-propenoico (Ejemplo 18A) con 341 mg (1,78 mmol) de 1-(3-metoxifenil)piperazina y una punta de espátula de gel de sílice durante una hora a temperatura ambiente y se agitan durante 35 horas a reflujo. Después de purificar en gel de sílice (diclorometano, diclorometano/acetato de etilo 10:1), se obtiene el compuesto objeto.

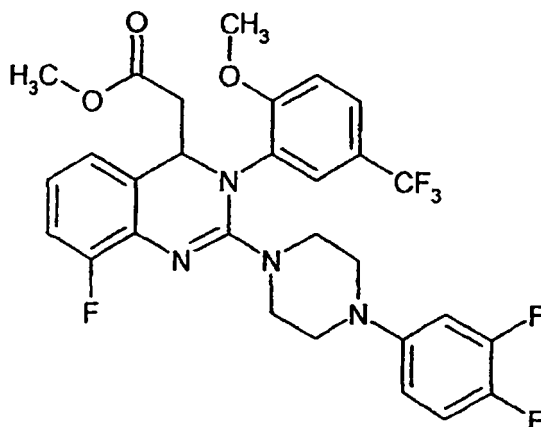
Rendimiento: 1012 mg (97% del teórico).

HPLC (método 6): $R_t = 4,8$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 587$ (M+H)⁺

Ejemplo 32A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3,4-difluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



En 20 ml de diclorometano se agitan 700 mg (1,78 mmol) de éster metílico del ácido (2E)-3-{3-fluoro-2-[(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-imino]-metilen}amino}fenil}-2-propenoico (Ejemplo 18A) y 352 mg (1,78 mmol) de 1-(3,4-difluorofenil)-piperazina (Ejemplo 16A) con una punta de espátula de gel de sílice durante 1 hora a temperatura ambiente y durante 20 horas a reflujo. Luego se purifica el compuesto objeto por cromatografía en gel de sílice (diclorometano, diclorometano/acetato de etilo 10:1).

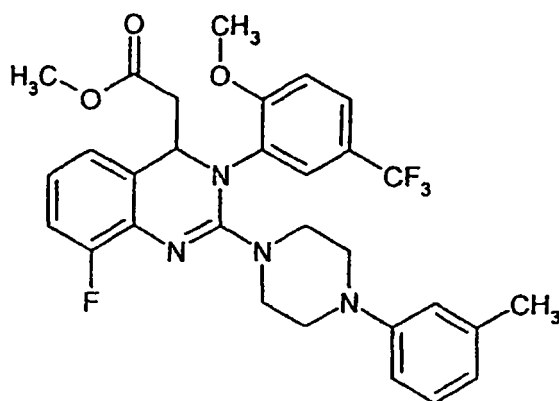
Rendimiento: 1027 mg (97% del teórico).

HPLC (método 1): $R_t = 4,8$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 593$ (M+H)⁺

Ejemplo 33A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



En 300 ml de diclorometano se agitan 11,5 g (29,16 mmol) de éster metílico del ácido (2E)-3-{3-fluoro-2-[(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-imino]-metilen}amino}fenil}-2-propenoico (Ejemplo 18A) y 5,14 g (29,16 mmol) de 1-(3-metilfenil)-piperazina con una punta de espátula de gel de sílice durante 1 hora a temperatura ambiente y durante 20 horas a reflujo. Después de cromatografiar en gel de sílice (diclorometano, diclorometano/acetato de etilo 10:1, 5:1), se obtiene el producto.

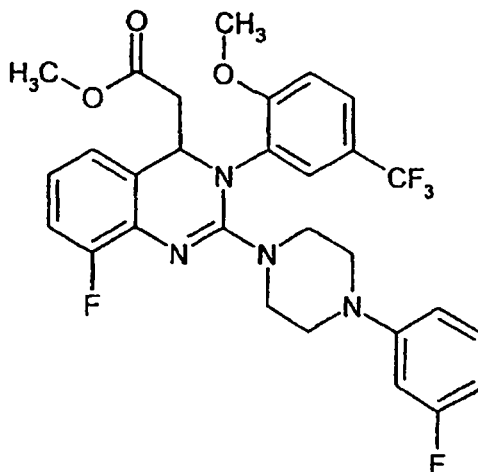
Rendimiento: 15,8 g (95% del teórico)

HPLC (método 1): $R_t = 4,8$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 571$ (M+H)⁺

Ejemplo 34A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



En 15 ml de diclorometano se agitan 100 mg (0,25 mmol) de éster metílico del ácido (2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-imino]-metileno]amino]fenil}-2-propenoico (Ejemplo 18A) y 45,7 mg (0,25 mmol) de 1-(3-fluorofenil)-piperazina (Ejemplo 15A) con una punta de espátula de gel de sílice durante una hora a temperatura ambiente y durante 20 horas a reflujo. Después de cromatografiar en gel de sílice (diclorometano, diclorometano/acetato de etilo 10:1) se obtiene el compuesto objeto.

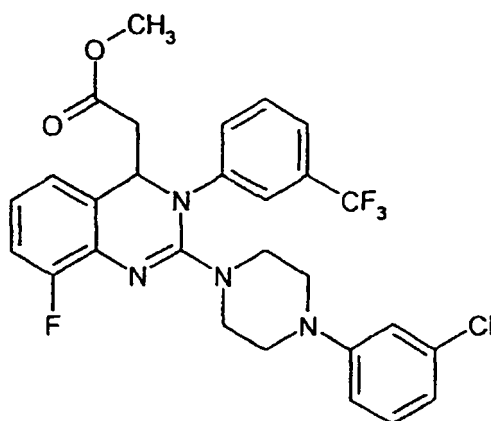
Rendimiento: 139,2 mg (96% del teórico)

HPLC (método 1): $R_t = 4,8$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 575$ (M)⁺

Ejemplo 35A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 93 mg (0,2 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 10A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [G] 51 mg (45% del teórico) de producto.

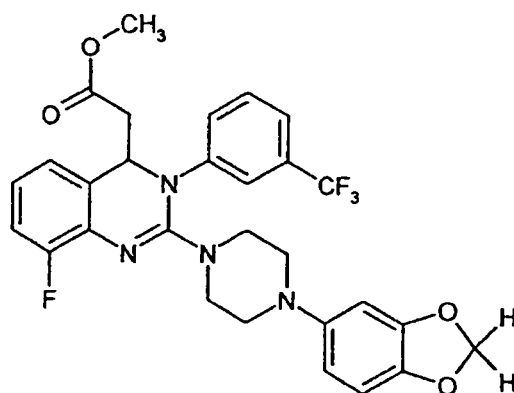
LC-MS (método 3): $R_t = 4,78$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 561$ (M+H)⁺

ES 2 284 007 T3

Ejemplo 36A

Éster metílico del ácido (8-fluoro-2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil]acético



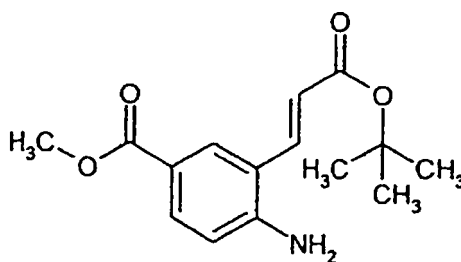
A partir de 4,19 g (9,2 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 10A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [G] 3,67 g (70% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,67$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 571$ (M+H)⁺

Ejemplo 37A

Éster metílico del ácido 4-amino-3-[(1E)-3-terc.-butoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]benzoico



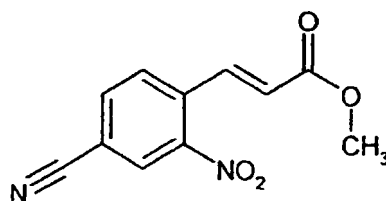
A partir de 25,0 g (90,2 mmol) de éster metílico del ácido 4-amino-3-yodobenzoico se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [A] 24,3 g (88% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,71$ min

MS (TLCI-pos): $m/z = 295$ (M+NH₄)⁺

Ejemplo 38A

Éster metílico del ácido (2E)-3-(4-ciano-2-nitrofenil)-2-propenoico



A partir de 3,00 g (17,0 mmol) de 4-ciano-2-nitrobenzaldehído se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [B] y recristalización en metanol 2,51 g (63% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,06$ min

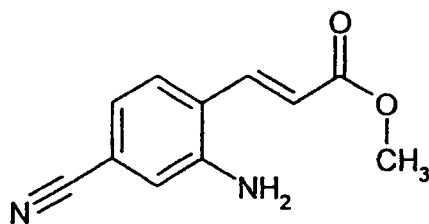
MS (ESI-pos): $m/z = 233$ (M+H)⁺

Ejemplo 39A

Éster metílico del ácido 3-[2-amino-7-cianofenil]-propenoico

5

10



15 A partir de 1,0 g (4,31 mmol) de compuesto nitro del Ejemplo 38A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [D] (sin embargo, sin hervir sobre carbón activado) 793 mg (89% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 3,99$ min

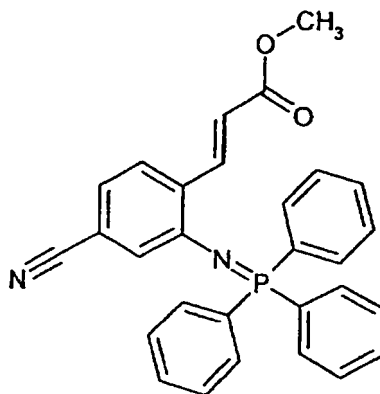
20 Ejemplo 40A

Éster metílico del ácido (2E)-3-{6-ciano-2-[(trifenilfosforaniliden)amino]fenil}-propenoico

25

30

35



40 A partir de 0,75 g (3,71 mmol) de compuesto de amina del Ejemplo 39A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [E] 1,09 g (62% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,30$ min

45 MS (ESI-pos): $m/z = 463$ (M+H)⁺

Ejemplo 41A

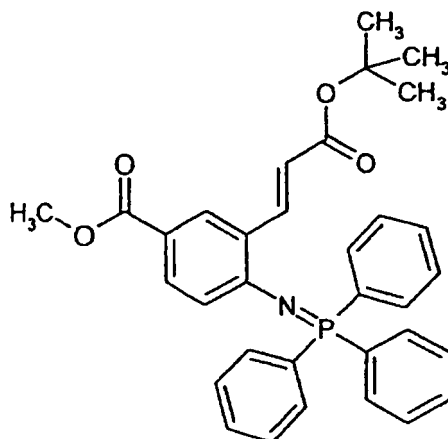
Éster metílico del ácido 3-[(1E)-3-terc.-butoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-[(trifenilfosforaniliden)amino]benzoico

50

55

60

65



ES 2 284 007 T3

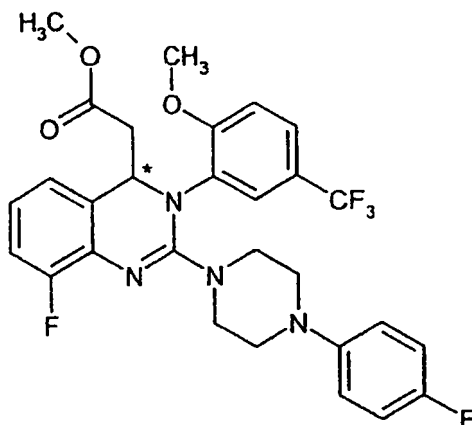
A partir de 19,0 g (68,5 mmol) de compuesto de amina del Ejemplo 37A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [E] 31,4 g (85% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,69$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 538$ (M+H)⁺

Ejemplo 42A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

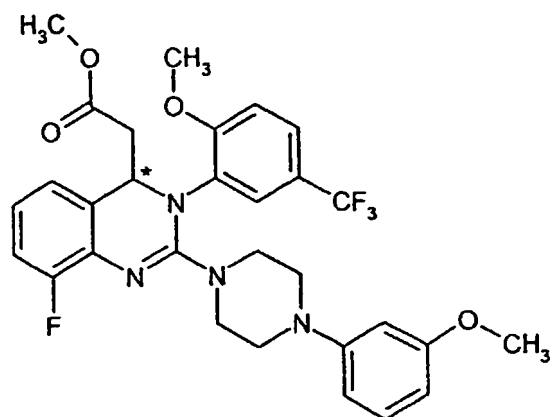


Se obtiene el compuesto como enantiómero A, separando el racemato del Ejemplo 30A por cromatografía de acuerdo con el método 15 en los enantiómeros. A partir de 231 g de racemato se obtienen 120 g del producto objeto que se sigue haciendo reaccionar directamente.

MS (ESI-pos): $m/z = 575$ (M+H)⁺

Ejemplo 43A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

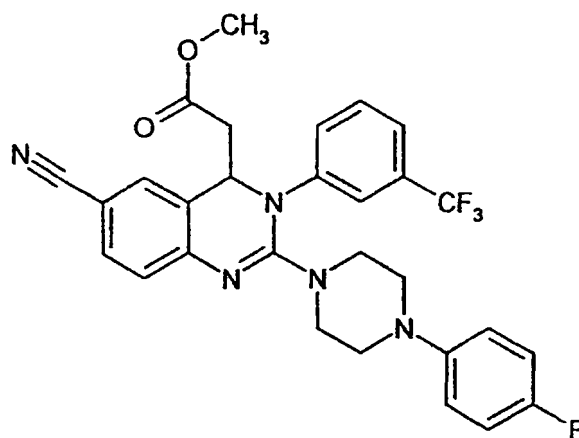


Se obtiene el compuesto como enantiómero A, separando el racemato del Ejemplo 31A por cromatografía de acuerdo con el método 15 en los enantiómeros. A partir de 231 g de racemato se obtienen 111 g (48% del teórico) del producto objeto.

MS (ESI-pos): $m/z = 587$ (M+H)⁺

Ejemplo 44A

Éster metílico del ácido {6-ciano-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



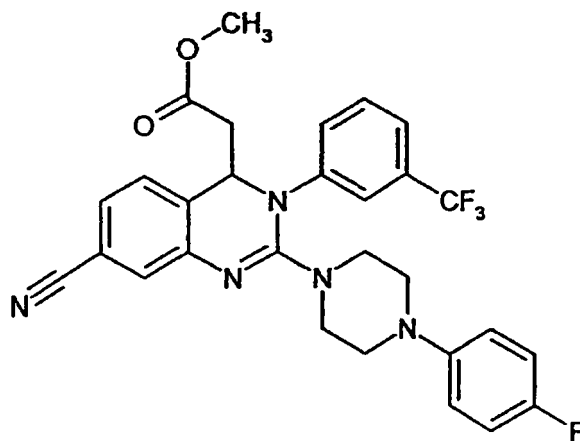
A partir de 400 mg (0,6 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 12A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [G] 166 mg (48% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,65$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 552$ (M+H)⁺

Ejemplo 45A

Éster metílico del ácido {7-ciano-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



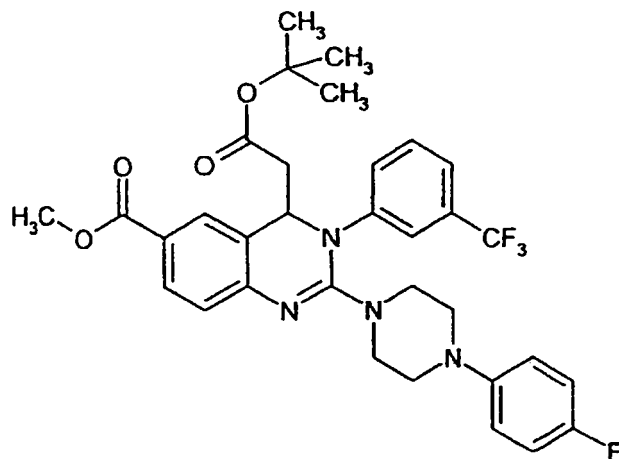
A partir de 1,0 g (2,16 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 40A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [G] 1,07 g (98% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,72$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 552$ (M+H)⁺

Ejemplo 46A

Éster metílico del ácido 4-(2-*terc.*-butoxi-2-oxoetil)-2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-6-carboxílico



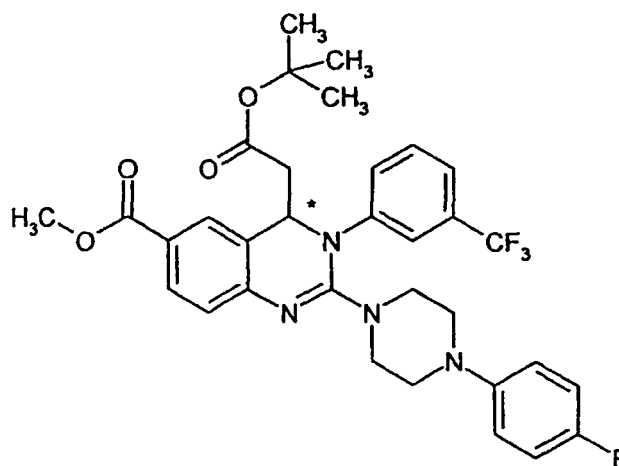
A partir de 4,2 g (9,3 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 41A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [G] 3,9 g (51% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 5,03$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 627$ (M+H)⁺

Ejemplo 47A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



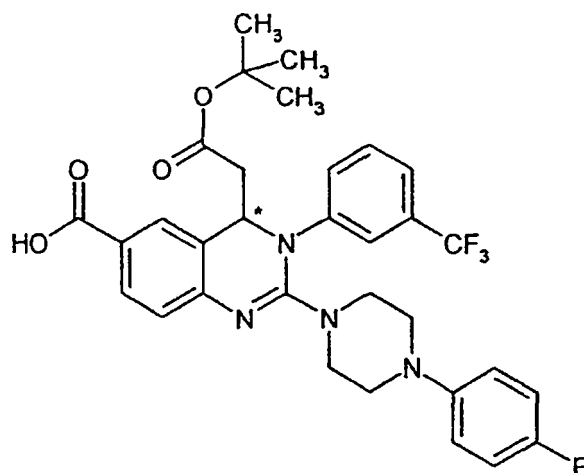
Este compuesto se obtiene como enantiómero A después de la separación de enantiómeros de 3,5 g del Ejemplo 46A (1,4 mg, 20% del teórico).

HPLC (método 1): $R_t = 4,91$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 627$ (M+H)⁺

Ejemplo 48A

Ácido 4-(2-*terc.*-buloxi-2-oxoetil)-2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-6-carboxílico



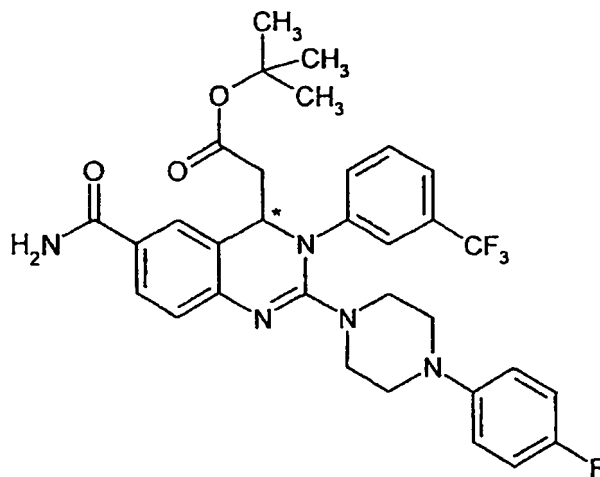
Se disuelven 1,3 g (2,0 mmol) de éster metílico del ácido carboxílico del Ejemplo 47A en 12 ml de dioxano, se mezclan con 2,4 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido de potasio y se agita durante 5 horas a 60°C. Se regula con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico a pH = 4, la mezcla de reacción se concentra y se purifica por HPLC preparativa. Se obtienen 580 mg (48% del teórico) del producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,85$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 613$ (M+H)⁺

Ejemplo 49A

Éster *terc.*-butílico del ácido {6-{aminocarbonil}-2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



Se suspenden 560 mg (0,9 mmol) de ácido carboxílico del Ejemplo 48A con 2,6 mmol de cloruro de aluminio, 1,1 mmol de hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol y 1,1 mmol de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida en DMF. Se añaden 2,6 mmol de N,N-diisopropilamina y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 20 ml de acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases acuosas combinadas se regulan a pH = 8 y se extraen con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan finalmente con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. Se obtienen 548 mg (97% del teórico) de producto.

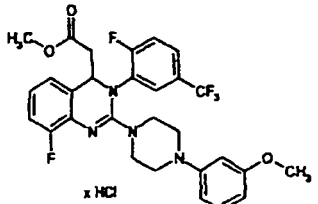
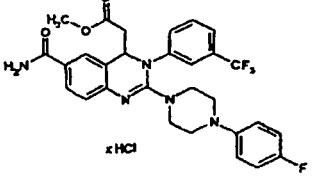
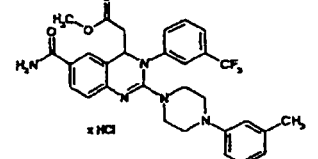
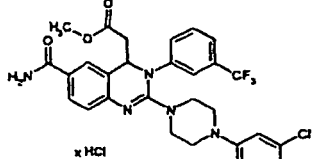
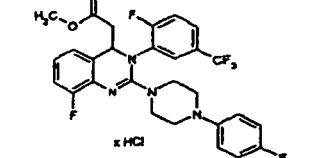
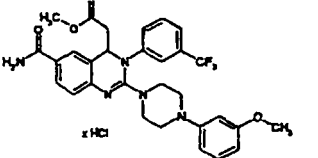
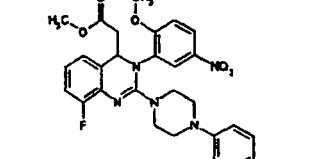
HPLC (método 1): $R_t = 4,73$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 612$ (M+H)⁺

ES 2 284 007 T3

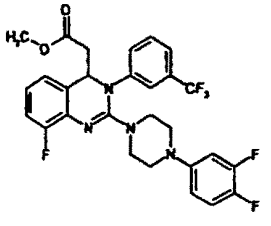
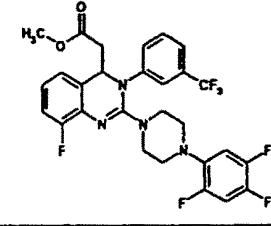
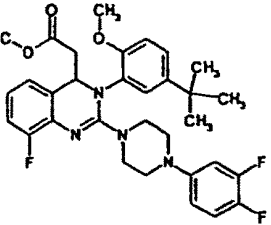
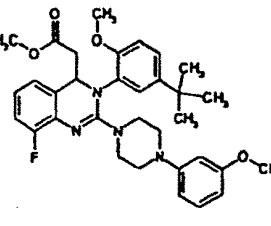
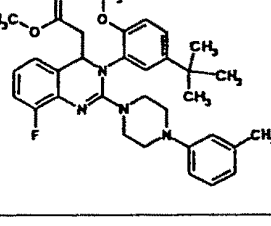
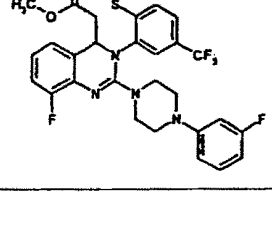
Los Ejemplos 50A a 112A de la Tabla 1 se pueden preparar de acuerdo con los protocolos generales de trabajo [A] a [G] a partir de los correspondientes compuestos de partida.

TABLA 1

Ejemplo N.º	Estructura	R _t [min]	Método de HPLC	MS ESIpos. [M+H] ⁺
50A		4,53	1	561 [M+H-HCl] ⁺
51A		4,22	1	556 [M+H-HCl] ⁺
52A		4,36	1	552 [M+H-HCl] ⁺
53A		4,37	1	572 [M+H-HCl] ⁺
54A		4,54	1	549 [M+H-HCl] ⁺
55A		4,27	1	568 [M+H-HCl] ⁺
56A		4,30	1	538

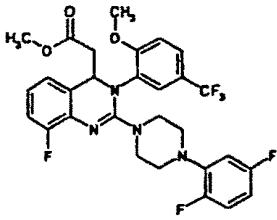
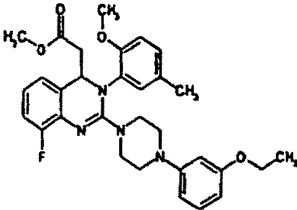
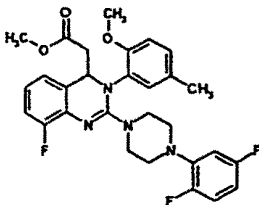
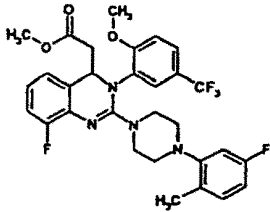
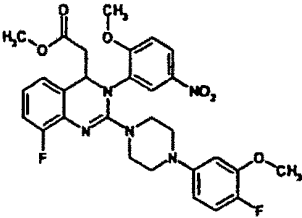
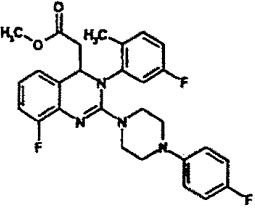
5	57A		4,28	1	518
10					
15	58A		4,41	1	538
20					
25	59A		4,82	1	557
30					
35	60A		4,61	1	549 [M+H-HCl] ⁺
40					
45	61A		4,89	1	517
50					
55	62A		4,81	6	605
60					
65					

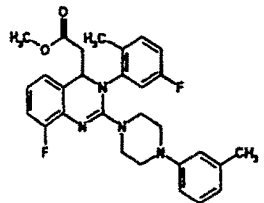
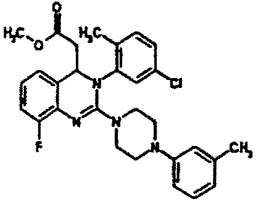
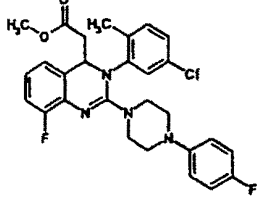
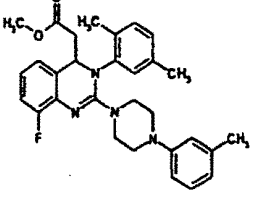
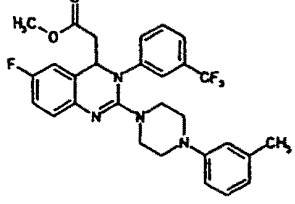
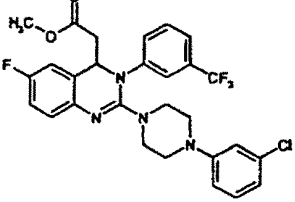
5 10	63A		4,60	6	591
15 20	64A		4,85	6	591
25 30	65A		4,92	6	609
35 40	66A		4,83	1	603
45 50	67A		4,78	1	587
55 60	68A		5,13	1	563

5 69A		4,76	1	563
10 70A		4,81	1	581
15 20 71A		5,21	1	581
25 30 72A		5,12	1	575
35 40 73A		4,98	1	559
45 50 74A		4,86	1	591

60

65

5 10	75A		4,86	6	593
15 20	76A		4,94	1	547
25 30	77A		4,82	1	539
35 40	78A		4,92	1	589
45 50	79A		4,57	1	582
55 60	80A		2,38	3	495

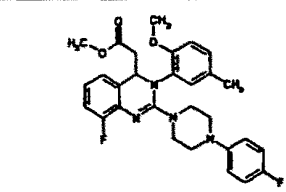
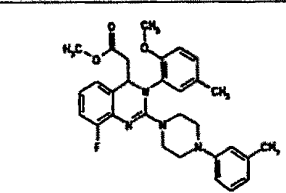
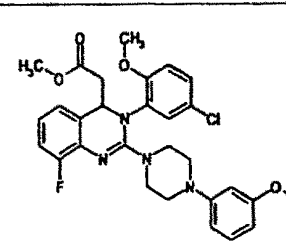
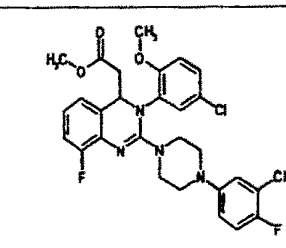
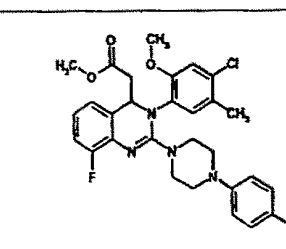
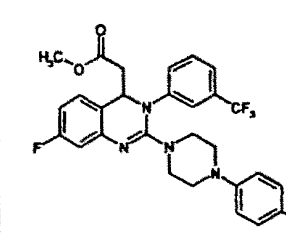
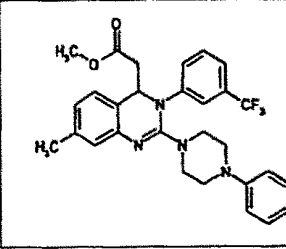
5 10	81A		1,95	9	491
15	82A		1,97	9	507
20	83A		1,93	9	511
25	84A		1,90	9	487
30	85A		4,87	1	541
35	86A		4,91	1	561

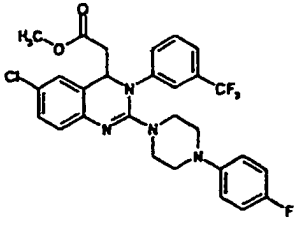
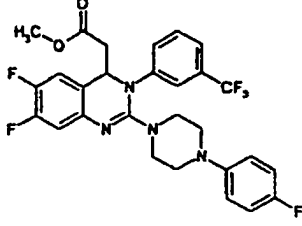
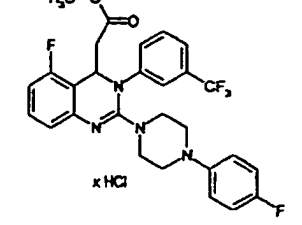
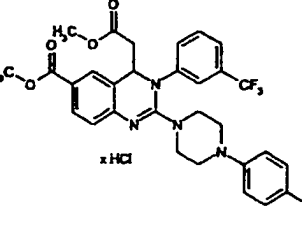
60

65

5	87A		4,76	1	557
10	88A		4,65	1	552
15	89A		4,77	1	568
20	90A		4,62	1	564
25	91A		5,00	1	609
30	92A		4,70	1	563
35	93A				577
40					
45					
50					
55					
60					
65					

5	94A		4,74	1	545
10	95A		4,90	1	605
15	96A		4,83	1	563
20	97A		4,82	1	537
25	98A		4,90	1	557
30	99A		4,81	1	553
35	100A				
40					
45					
50					
55					
60					
65					

5	101A		4,78	1	521
10	102A		4,73	1	517
15	103A		3,10	16	533
20	104A		2,75	17	555
25	105A		2,95	17	555
30	106A		4,74	1	545
35	107A		4,93	1	541
40					
45					
50					
55					
60					
65					

5	108A		5,08	1	575
10	109A		4,88	1	563
15	110A		4,54	1	531 [M+H-HCl] ⁺
20	111A		4,54	1	571 [M+H-HCl] ⁺
25					
30					
35					
40					

Ejemplos de realización

Protocolo general de trabajo [H]

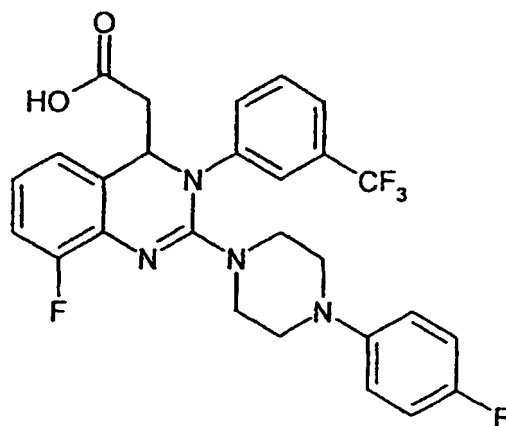
Saponificación de éster de los ésteres de ácido quinazolilacético

Se disuelve 1,0 equivalente del éster de ácido quinazolilacético en dioxano y se añaden 5,0 equivalentes de lejía de potasa 1 N. Se deja bajo agitación durante 16 horas a 80°C y una vez terminada la reacción (control de la reacción por medio de HPLC analítica), se concentra la preparación. El residuo se toma luego en agua y se regula con ácido clorhídrico 1 N a pH 5. Se filtra el precipitado producido, se lo lava con un poco de agua y éter dietílico y se lo seca a alto vacío a temperatura ambiente. De modo alternativo, se puede filtrar el precipitado a través de un cartucho Extrelut, lavar con acetato de etilo y concentrar el filtrado. En caso de que la pureza del producto no sea suficientemente alta, se purifica ya sea por HPLC preparativa en fase RP (método 2 o método 5) o en gel de sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo.

ES 2 284 007 T3

Ejemplo 1

Ácido [8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-(3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil]acético



A partir de 37 mg (0,07 mmol) de éster metílico del Ejemplo 19A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [H] 29 mg (80% del teórico) de producto.

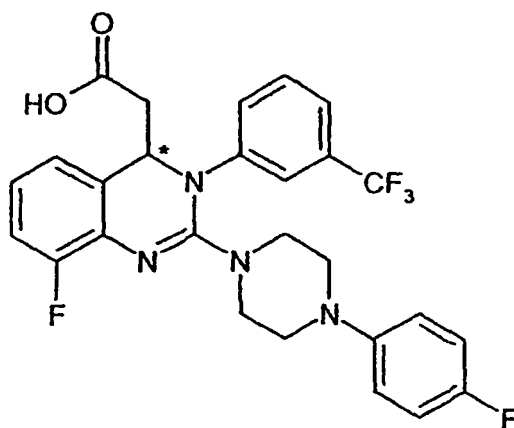
HPLC (método 1): $R_t = 4,49$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 530,7$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,59 (s, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,37 (t, 2H); 7,02-6,95 (m, 3H); 6,93-6,85 (m, 4H); 5,24 (dd, 1H); 2,98 (d_b, 4H); 2,91 (d_b, 4H); 2,73 (dd, 1H); 2,54 (dd, 1H).

Ejemplo 2

Ácido (8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil]acético



A partir de 695 mg (1,27 mmol) de éster metílico del Ejemplo 20A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [H] 488 mg (64% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,59$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 530,8$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,60 (s, 1H); 7,47-7,40 (m, 3H); 7,03-6,86 (m, 7H); 5,26-5,23 (m, 1H); 3,60-3,52 (m, 4H); 2,99-2,90 (m, 4H); 2,75 (dd, 1H); 2,56 (dd, 1H).

ES 2 284 007 T3

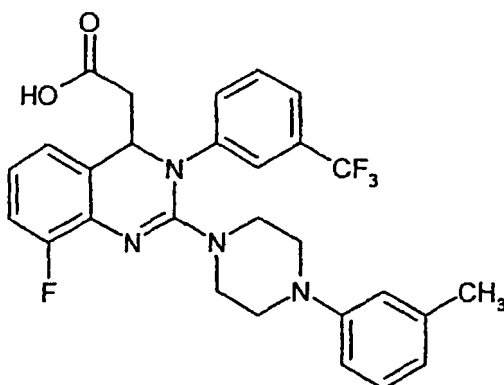
Ejemplo 3

Ácido (8-fluoro-2-[4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil)acético

5

10

15



20

A partir de 34 mg (0,06 mmol) de éster metílico del Ejemplo 23A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [H] 30 mg (90% del teórico) de producto.

25

HPLC (método 1): $R_t = 4,56$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 526,9$ (M+H)⁺

30

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,64 (s, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,44-7,34 (m, 2H); 7,11-6,90 (m, 3H); 6,72-6,59 (m, 4H); 5,33-5,25 (m, 1H); 3,52 (db, 4H); 3,02 (d_b, 4H); 2,69-2,55 (m, 2H, parcialmente bajo señal de DMSO); 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 4

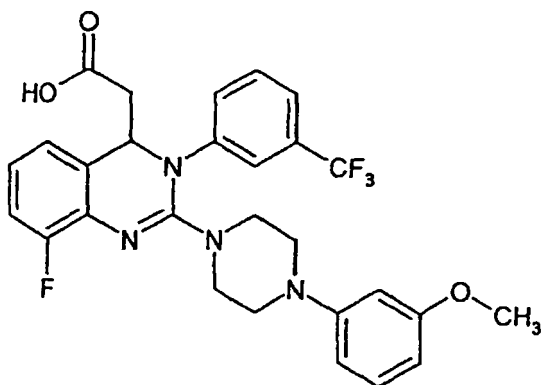
Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

35

40

45

50



A partir de 36 mg (0,07 mmol) de éster metílico del Ejemplo 25A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [H] y después de cromatografía (método 2) 28 mg (77% del teórico) de producto.

55

HPLC (método 1): $R_t = 4,46$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 542,9$ (M+H)⁺

60

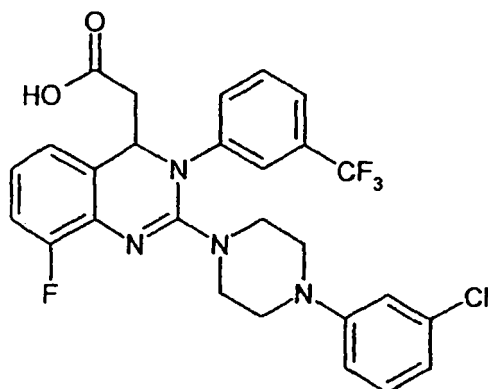
¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,67 (s, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,45-7,38 (m, 2H); 7,14-6,94 (m, 3H); 6,51-6,35 (m, 4H); 5,35-5,25 (m, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,50 (d_b, 4H); 3,06 (d_b, 4H); 2,58-2,52 (m, 2H).

65

ES 2 284 007 T3

Ejemplo 5

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 38 mg (0,07 mmol) de éster metílico del Ejemplo 35A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [H] 25 mg (66% del teórico) de producto.

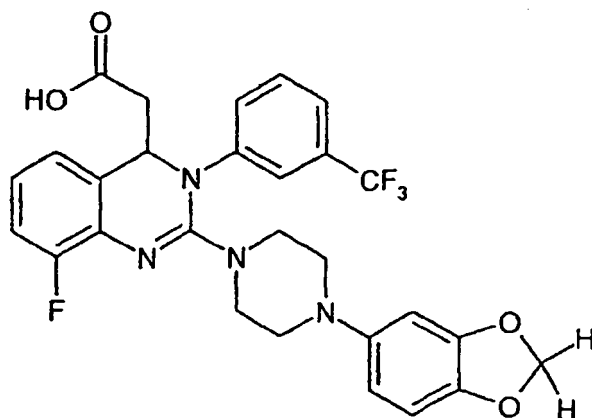
HPLC (método 1): $R_t = 4,64$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 546,9$ (M+H)⁺

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,66 (s, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,38 (dd, 2H); 7,20 (t, 1H); 7,10-6,78 (m, 6H); 5,33-5,26 (m, 1H); 3,51 (d_b, 4H); 3,11 (d_b, 4H); 2,61-2,55 (m, 2H).

Ejemplo 6

Ácido {8-fluoro-2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 173 mg (0,30 mmol) de éster metílico del Ejemplo 36A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [H] 79 mg (46% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,44$ min

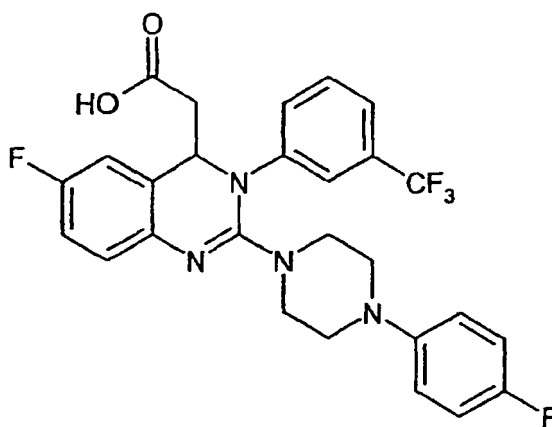
MS (ESI-pos): $m/z = 557,2$ (M+H)⁺

¹H-RMN (300 MHz, CTCLCl₃): δ [ppm] = 7,47 (s, 1H); 7,42-7,34 (m, 3H); 7,03-6,89 (m, 2H); 6,79 (d, 1H); 6,64 (d, 1H); 6,41 (d, 1H); 6,22 (dd, 1H); 5,87 (s, 2H); 5,20-5,15 (m, 1H); 3,59 (s_b, 3H); 2,94-2,85 (m, 5H); 2,59 (dd, 1H).

ES 2 284 007 T3

Ejemplo 7

Ácido {6-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



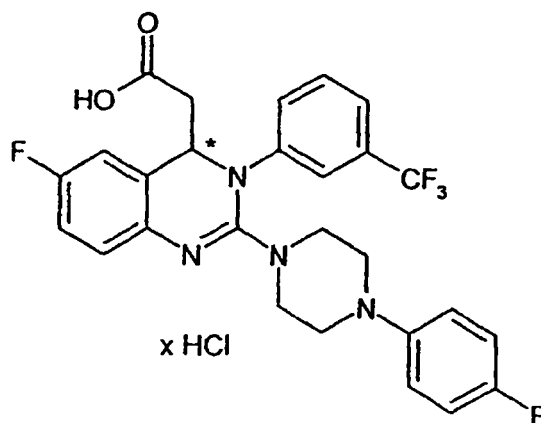
A partir de 42 mg (0,08 mmol) de éster metílico del Ejemplo 21A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [H] 34 mg (76% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,63$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 530,9$ (M+H)⁺

Ejemplo 8

Hidrocloruro de ácido {6-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 350 mg (0,64 mmol) de éster del Ejemplo 22A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [H] 284 mg (83% del teórico) de producto.

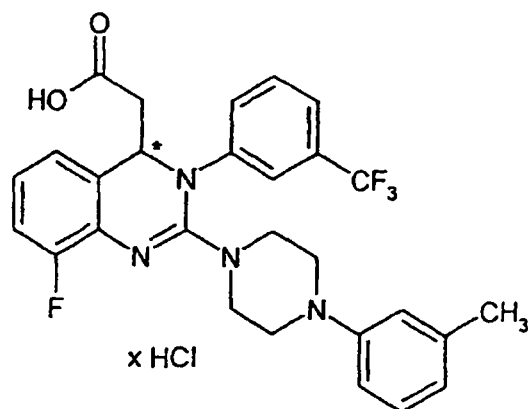
HPLC (método 1): $R_t = 4,53$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 530,8$ (M+H-HCl)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,62 (s, 1H); 7,51-7,48 (m, 1H); 7,43-7,41 (d, 1H); 7,26-7,23 (m, 1H); 7,04-6,95 (m, 2H); 6,91-6,85 (m, 3H); 5,23 (dd, 1H); 3,55 (s_b, 3H); 3,02-2,99 (m, 1H); 2,94 (s_b, 4H); 2,80 (dd, 1H).

Ejemplo 9

Hidrocloruro de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 1,10 g (1,93 mmol) de éster del Ejemplo 24A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [H] 1,04 g (91% del teórico) de producto. Después de la separación de enantiómeros de acuerdo con el método 4, se obtiene el producto como enantiomérico A.

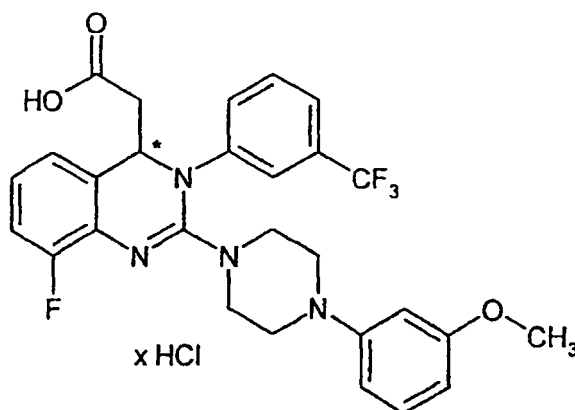
HPLC (método 1): $R_t = 4,68$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 526,9$ (M+H-HCl)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,61 (s, 1H); 7,49-7,38 (m, 3H); 7,10-6,89 (m, 4H); 6,71-6,65 (m, 3H); 5,26 (dd, 1H); 3,60-3,52 (m, 4H); 3,03-2,95 (m, 4H); 2,76 (dd, 1H); 2,57 (dd, 1H); 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 10

Hidrocloruro de ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 437 mg (0,79 mmol) de éster del Ejemplo 26A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [H] 344 mg (72% del teórico) de producto.

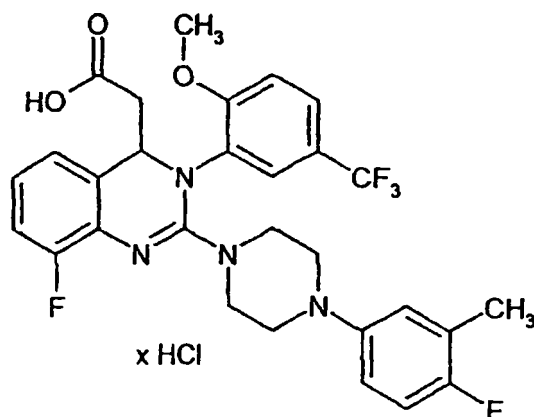
HPLC (método 1): $R_t = 4,48$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 543,0$ (M+H-HCl)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,61 (s, 1H); 7,49-7,38 (m, 3H); 7,14-6,89 (m, 4H); 6,47-6,39 (m, 3H); 5,26 (dd, 1H); 3,72 (s, 1H); 3,60-3,54 (m, 4H); 3,07-3,00 (m, 4H); 2,77 (dd, 1H); 2,57 (dd, 1H).

Ejemplo 11

Hidrocloruro de ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[6-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 1,03 g (1,75 mmol) de producto crudo de éster del Ejemplo 27A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [H] y después de la cromatografía de acuerdo con el método 5, así como ulterior extracción del producto en metanol/ácido clorhídrico 1 N y nueva evaporación del disolvente, 283 mg (22% del teórico) de hidrocloruro.

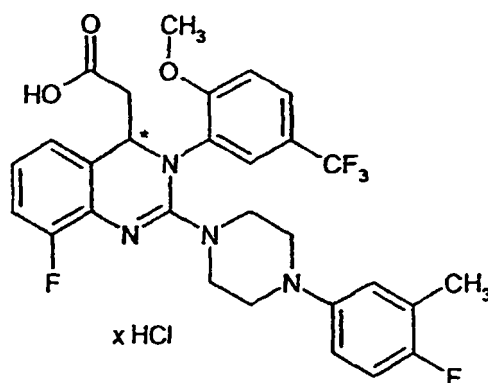
HPLC (método 1): $R_t = 4,58$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 575,2$ (M+H-HCl)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8,17 (s, 0,66H); 7,69 (d, 1H); 7,55-7,30 (m, 1H); 7,27-7,24 (m, 2H); 7,16 (d, 0,6H); 7,09-7,04 (m, 2H); 5,33-5,27, 5,12-5,06 (2x m, 1H); 4,08-3,35 (m, 4H); 3,69 (s, 3H); 3,30-3,22 (m, 1H); 2,80-2,76 (m, 1H); 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 12

Hidrocloruro de ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[6-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



Antes de la separación de enantiómeros se toman 268 mg de hidrocloruro del Ejemplo 11 en diclorometano y la fase orgánica se extrae dos veces con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se extraen una vez con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se elimina el disolvente al vacío. Se obtienen 204 mg (86% del teórico) de la base libre. Partiendo de ello, se obtienen después de la separación de enantiómeros (método 4) y nueva purificación por medio de HPLC preparativa (método 5), así como ulterior extracción del producto en metanol/ácido clorhídrico 1 N y nueva evaporación del disolvente, 80 mg (78% del teórico) del enantiómero A.

HPLC (método 6): $R_t = 4,66$ min

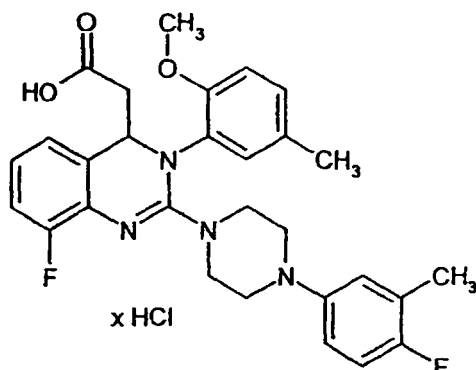
MS (ESI-pos): $m/z = 575,2$ (M+H-HCl)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8,17 (s, 0,66H); 7,69 (d, 1H); 7,45-7,30 (m, 1H); 7,24 (d, 2H); 7,15 (d, 0,7H); 7,08-7,01 (m, 2H); 5,32-5,27, 5,11-5,07 (2x m, 1H); 4,06-3,50 (m, 4H); 3,68 (s, 3H); 3,33-3,24 (m, 1H); 2,77-2,72 (m, 1H); 2,24, 2,23 (2x s, 3H).

ES 2 284 007 T3

Ejemplo 13

Hidrocloruro de ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[6-metoxi-3-metil-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 183 mg (0,34 mmol) producto crudo del éster del Ejemplo 28A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [H] y después de la cromatografía de acuerdo con el método 5, así como ulterior extracción del producto en metanol/ácido clorhídrico 1 N y nueva evaporación del disolvente, 135 mg (67% del teórico) de hidrocloreuro.

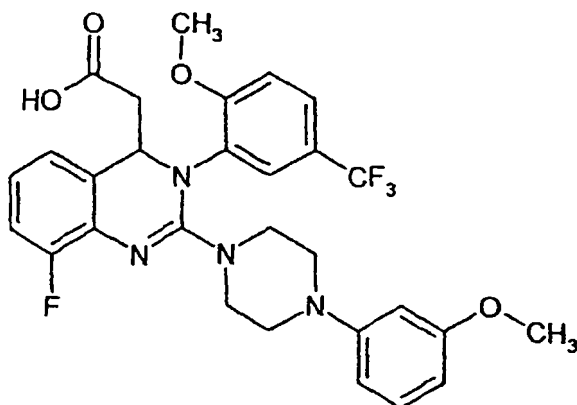
HPLC (método 1): $R_t = 4,67$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 521,2$ (M+H-HCl)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,69-7,42 (m, 4H); 7,25-7,06 (m, 5H); 6,93-6,78 (m, 1H); 5,24-5,21, 5,06-5,03 (2x m, 1H); 4,00-3,35 (m, 8H); 3,21-3,08 (m, 1H); 3,01-2,77 (m, 1H); 2,34, 2,20 (2x s, 3H); 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 14

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



En 40 ml de dioxano, se mezclan 878 mg (1,5 mmol) de éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético (Ejemplo 31A) a temperatura ambiente con 179,6 mg (4,49 mmol) de hidróxido de sodio y se agita durante 2 horas a 50°C. Luego se lleva a pH 4-5. El producto se filtra, se lava con agua y se seca al vacío.

Rendimiento: 801 mg (93% del teórico)

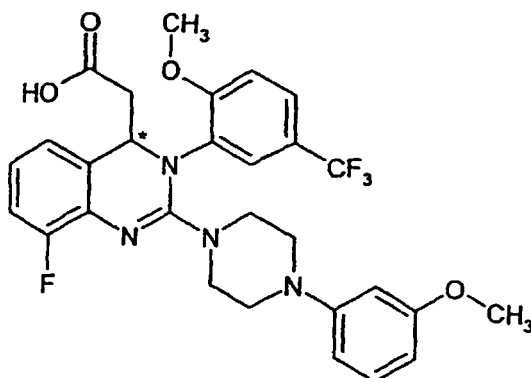
HPLC (método 1): $R_t = 4,5$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 573$ (M+H)⁺

ES 2 284 007 T3

Ejemplo 15

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil} acético



Después de la separación de enantiómeros (método 11) de 500 mg de racemato (Ejemplo 14) se purifica el producto crudo por cromatografía en gel de sílice y luego se disuelven en lejía de potasa 1 N y se extrae con éter dietílico. Tras acidificar con ácido clorhídrico 1 N, se filtra el producto y se seca al vacío.

Rendimiento: 105 mg (21% del teórico)

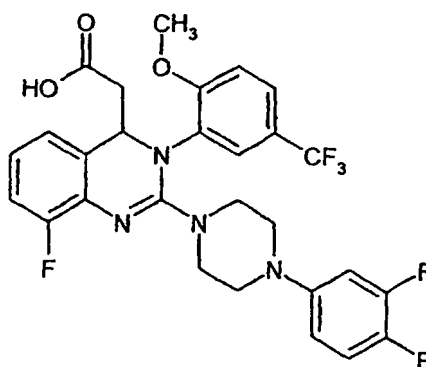
MS (ESI-pos): $m/z = 573$ (M+H)⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,4-2,5 (m, 1H); 2,7-3,1 (m, 5H); 3,3-3,6 (m, 4H); 3,7 (s, 3H); 3,7-3,9 (s_b, 3H); 4,8-5,05 (s_b, 1H); 6,3-6,4 (m, 2H); 6,4-6,5 (m, 1H); 6,8-7,65 (m, 6H); 12,5 (s_b, 1H).

De modo alternativo, se obtiene el producto objeto haciendo reaccionar el éster enantioméricamente puro del Ejemplo 43A de acuerdo con el protocolo general de trabajo [H]. A partir de 111 g (0,19 mol) de éster se obtienen 69 g (63% del teórico) de producto objeto.

Ejemplo 16

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3,4-difluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil} acético



En 40 ml de dioxano se agitan 881 mg (1,49 mmol) de éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3,4-difluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil} acético (Ejemplo 32A) con 178 mg (4,46 mmol) de hidróxido de sodio durante dos horas a 50°C. Tras acidificar con ácido clorhídrico 1 N, se filtra el producto por succión, se lava con agua y se seca al vacío.

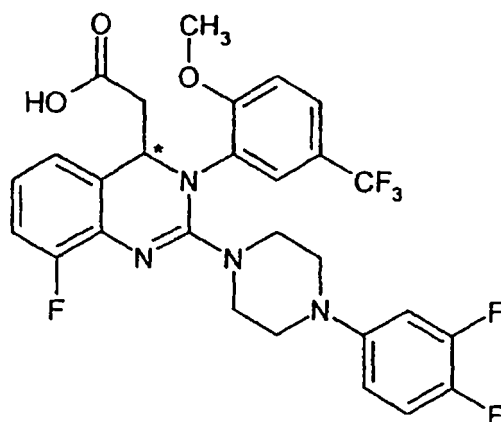
Rendimiento: 775 mg (90% del teórico)

HPLC (método 1): $R_t = 4,5$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 579$ (M+H)⁺

Ejemplo 17

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3,4-difluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



Después de la separación de enantiómeros (método 12) de 500 mg (0,86 mmol) de racemato (Ejemplo 16), se purifica el producto crudo por cromatografía en gel de sílice (diclorometano, diclorometano/metanol 20:1, 10:1), se disuelve en lejía de potasa 1 N y se extrae con éter dietílico. La fase acuosa se lleva con ácido clorhídrico 1 N a pH 4-5, el producto se filtra, se lava con agua y se seca al vacío.

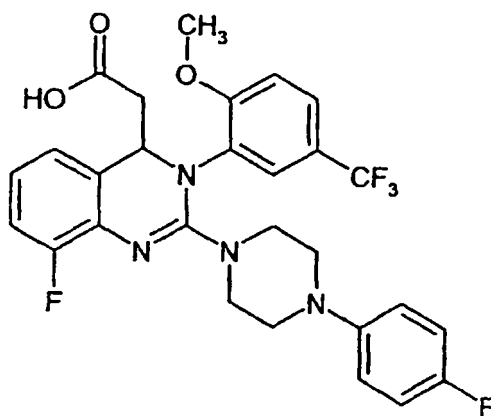
Rendimiento: 86 mg (17% del teórico)

MS (ESI-pos): $m/z = 579$ (M+H)⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,6-3,1 (m, 6H); 3,25-3,6 (m, 4H); 3,75 (s_b, 3H); 4,85 (s_b, 1H); 6,6-6,7 (m, 1H); 6,7-7,7 (m, 9H); 12,5 (s_b, 1H).

Ejemplo 18

Ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



En 800 ml de dioxano se agitan 15 g (26,11 mmol) de éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético (Ejemplo 30A) con 3,13 g (78,32 mmol) de hidróxido de sodio durante 4 horas a 50°C. Después de destilar el disolvente, se disuelve el residuo en 500 ml de agua, se acidifica y el precipitado se filtra por succión. El producto se lava con agua y se seca al vacío.

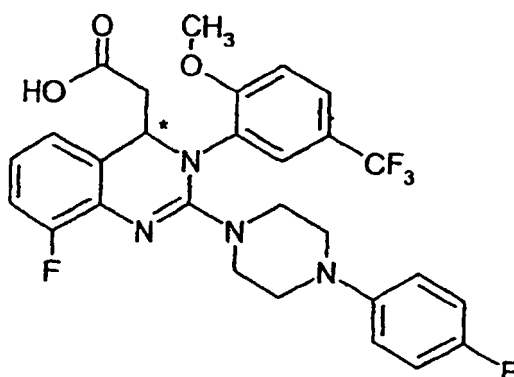
Rendimiento: 14,5 g (99% del teórico)

HPLC (método 1): R_t = 4,5 min

MS (ESI-pos): $m/z = 561$ (M+H)⁺

Ejemplo 19

Ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil} acético



Se separan 14,2 g (25,33 mmol) de racemato (Ejemplo 18) (método 13). El producto crudo se disuelve en 250 ml de solución de hidróxido de sodio 0,5 N y luego se purifica por extracción con éter dietílico. Tras acidificar la fase acuosa con ácido clorhídrico, el producto se filtra, se lava con agua y se seca al vacío.

Rendimiento: 5,85 g (41% del teórico)

MS (ESI-pos): $m/z = 561 (M+H)^+$

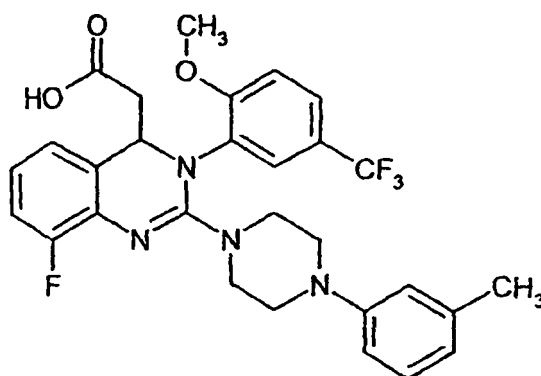
HPLC (método 1): $R_t = 4,5 \text{ min}$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,6-3,0 (m, 6H); 3,3-3,6 (m, 4H); 3,6-4,0 (s_b , 3H); 4,8-5,2 (s_b , 1H); 6,7-7,75 (m, 10H); 12,2-12,8 (s_b , 1H).

De modo alternativo, se obtiene el producto objeto haciendo reaccionar el éster enantioméricamente puro del Ejemplo 42A de acuerdo con el protocolo general de trabajo [H]. A partir de 120 g (0,21 mol) de éster se obtienen 96 g (81% del teórico) de producto objeto.

Ejemplo 20

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil} acético



En 40 ml de dioxano se agitan 892 mg (1,56 mmol) de éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil} acético (Ejemplo 33A) con 187,6 mg (4,69 mmol) de hidróxido de sodio durante 2 horas a 50°C. Tras eliminar el disolvente, se extrae el residuo en agua y se regula con ácido clorhídrico 1 N a pH 4-5. Tras filtrar, el producto se lava con agua y se seca al vacío.

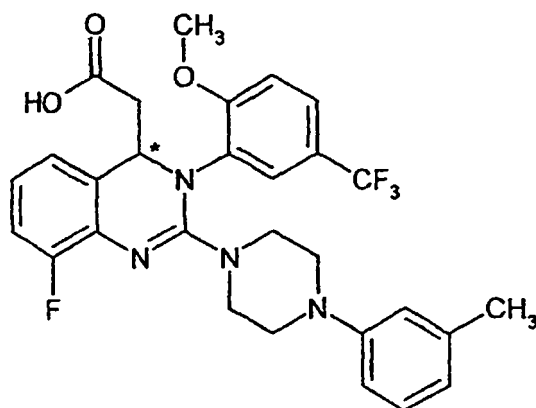
Rendimiento: 788 mg (91% del teórico)

MS (ESI-pos): $m/z = 557 (M+H)^+$

HPLC (método 6): $R_t = 4,5 \text{ min}$

Ejemplo 21

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil} acético



La separación de enantiómeros (método 13) se realiza a partir de 500 mg (0,9 mmol) de racemato (Ejemplo 20). Luego se disuelve el producto crudo en lejía de potasa 1 N, se extrae con éter dietílico y la fase acuosa se lleva con ácido clorhídrico 1 N a pH 4-5. El producto se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío.

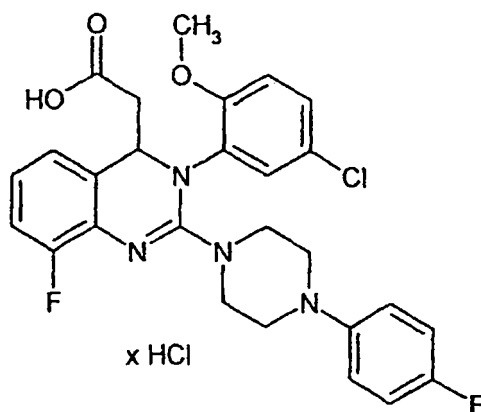
Rendimiento: 104 mg (21% del teórico)

MS (ESI-pos): $m/z = 557 (M+H)^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 2,2 (s_b , 3 H); 2,35-2,5 (m, 1H); 2,6-3,1 (m, 5H); 3,3-3,6 (m, 4H); 3,8 (s_b , 3 H); 4,9 (s_b , 1H); 6,5-6,7 (m, 3H); 6,8-7,7 (m, 7H); 12,6 (s_b , 1H).

Ejemplo 22

Hidrocloruro de ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[6-metoxi-3-clorofenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 621 mg (1,15 mmol) del éster del Ejemplo 29A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [H] y después de purificar por medio de HPLC preparativa (método 5) y coevaporar con metanol/ácido clorhídrico 1 N, 330 mg (51% del teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,58$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 527,0 (M+H-HCl)^+$

ES 2 284 007 T3

Ejemplo 23

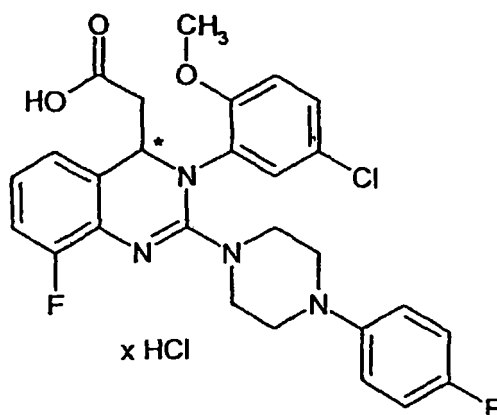
Hidrocloruro de ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[6-metoxi-3-clorofenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

5

10

15

20



25

A partir de 320 mg (0,06 mmol) del racemato del Ejemplo 22 se obtienen después de la separación por cromatografía de los enantiómeros (método 4), así como ulterior extracción del producto en metanol/ácido clorhídrico 1 N y nueva evaporación del disolvente, 174 mg (50% del teórico) de hidrocloruro.

HPLC (método 1): $R_t = 4,51$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 527,1$ ($M+H-HCl$)⁺

30

¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,29 (dd, 1H); 7,19-7,11 (m, 2H); 7,01-6,94 (m, 4H); 6,87-6,83 (m, 2H); 5,08 (t, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,56 (s, 4H); 3,03-2,92 (m, 5H); 2,72 (dd, 1H).

Ejemplo 24

35

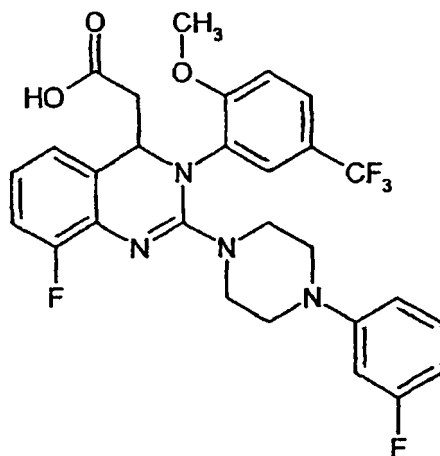
Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

40

45

50

55



60

En 15 ml de dioxano se mezclan 117 mg (0,2 mmol) de éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético (Ejemplo 34A) con 0,61 ml de lejía de potasa 1 N y se agita durante 3 horas a 50°C. Tras eliminar el disolvente, se extrae el residuo en agua y se ajusta con ácido clorhídrico 1 N a pH 3-4. El precipitado se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío.

Rendimiento: 76 mg (67% del teórico)

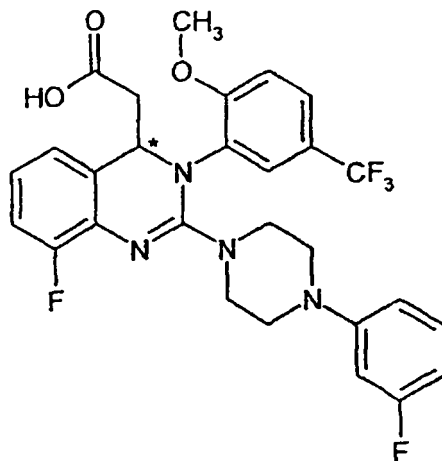
HPLC (método 1): $R_t = 4,6$ min

65

MS (ESI-pos): $m/z = 561$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 25

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil} acético



Se separan 52 mg (0,09 mmol) del racemato (Ejemplo 24) en los enantiómeros (método 13). Luego se purifica el producto crudo por cromatografía en gel de sílice (ácido acético, diclorometano/metanol 10:1) y se seca al vacío.

Rendimiento: 12,3 mg (24% del teórico)

LC-MS (método 7): $R_t = 2,50$ min

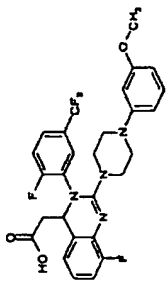
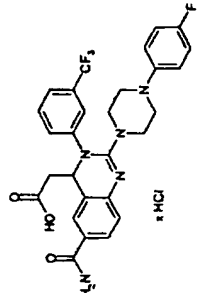
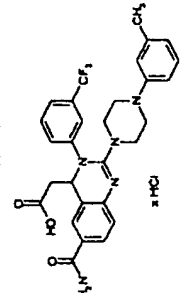
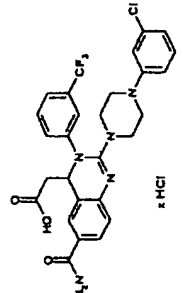
MS (ESI-pos): $m/z = 561$ (M+H)⁺

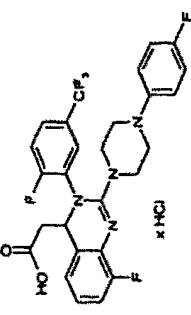
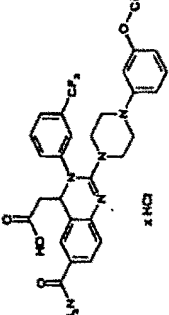
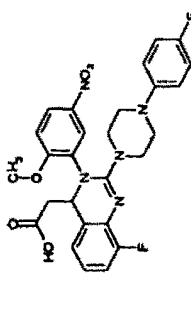
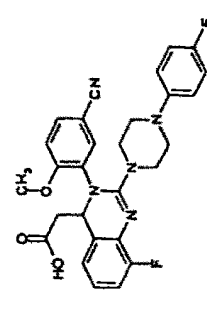
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,35-2,5 (m, 1H); 2,7-3,1 (m, 5H); 3,3-3,6 (m, 4H); 3,8 (s_b, 3H); 4,8-4,9 (m, 1H); 6,45-6,6 (m, 1H); 6,6-6,7 (m, 2H); 6,8-6,9 (m, 2H); 6,98-7,1 (m, 1H); 7,1-7,6 (m, 4H); 12,4 (s_b, 1H).

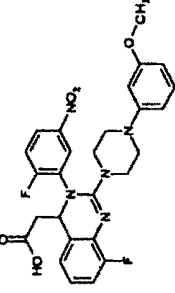
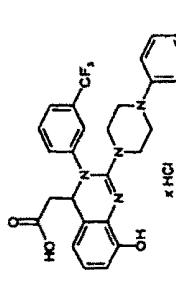
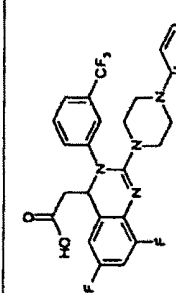
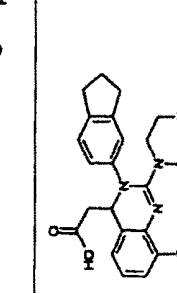
Los Ejemplos 26 a 34 y 36 a 89 de la Tabla 2 se pueden preparar de acuerdo con los protocolos generales de trabajo [A] a [H] a partir de los correspondientes compuestos de partida y el Ejemplo 35 se puede preparar tal como se describe a continuación de la Tabla 2.

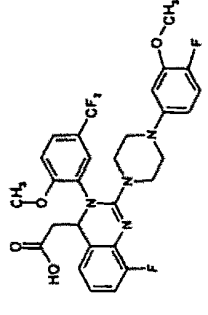
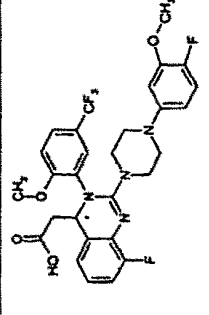
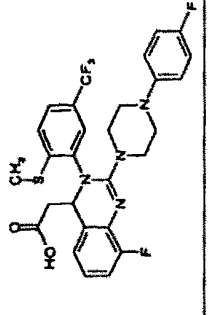
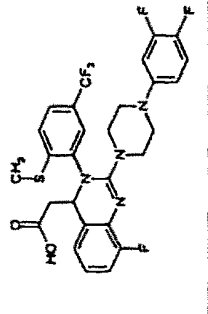
(Tabla pasa a página siguiente)

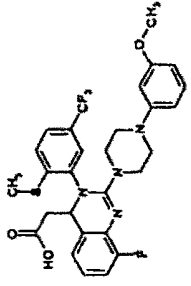
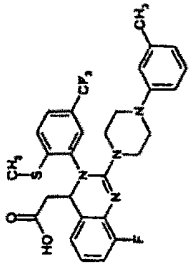
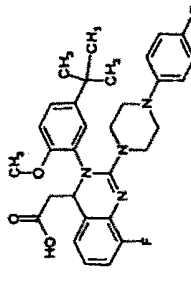
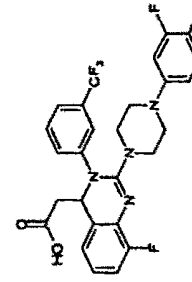
Tabla 2

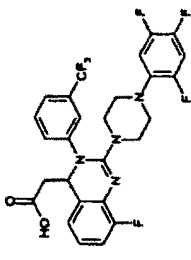
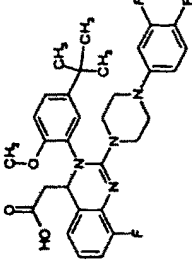
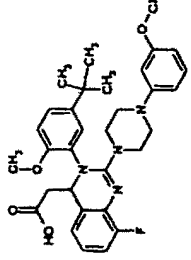
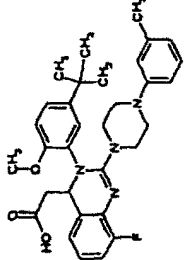
Ejemplo N.º	Estructura	Peso molecular [g/mol]	Compuesto de partida Ejemplo	R _t [min]	Método de HPLC	MS
26		597,0	50A	4,53	1	561 [M+H-HCl] ⁺
27		592,0	51A	4,22	1	556 [M+H-HCl] ⁺
28		588,0	52A	4,36	1	552 [M+H-HCl] ⁺
29		608,4	53A	4,37	1	572 [M+H-HCl] ⁺

30		584,9	54A	4,54	1	548 [M+H-HCl] ⁺
31		604,0	55A	4,27	1	568 [M+H-HCl] ⁺
32		537,5	56A	4,30	1	538 [M+H] ⁺
33		517,5	57A	4,28	1	518 [M+H] ⁺

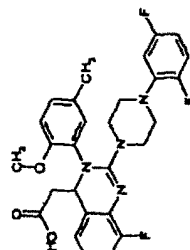
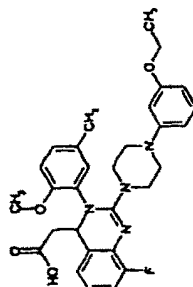
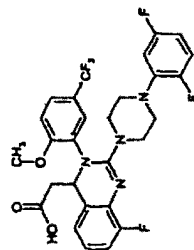
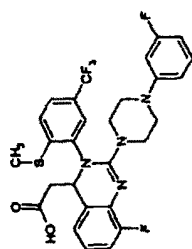
34		537,5	58A	4,41	1	538 [M+H] ⁺
35		565,0	59A	4,47	1	529 [M+H] ⁺
36		584,9	60A	4,61	1	549 [M+H-HCl] ⁺
37		502,6	61A	4,6	1	503 [M+H] ⁺

38		590,6	62A	4,6	6	591 [M+H] ⁺
39		590,6	63A	4,53	1	591 [M+H] ⁺
40		576,6	64A	4,5	6	577 [M+H] ⁺
41		594,6	65A	4,5	6	595 [M+H] ⁺

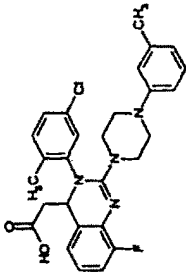
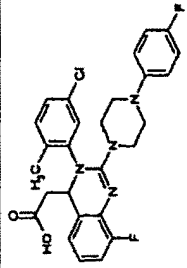
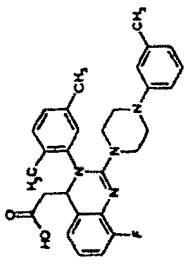
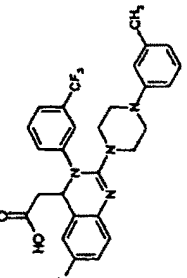
42		588,6	66A	4,4	6	589 [M+H] ⁺
43		572,6	67A	4,5	6	573 [M+H] ⁺
44		548,6	68A	4,9	1	549 [M+H] ⁺
45		548,5	69A	4,67	1	549 [M+H] ⁺

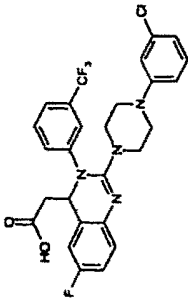
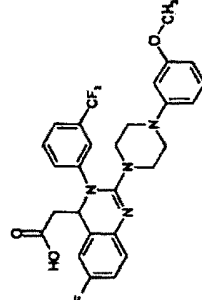
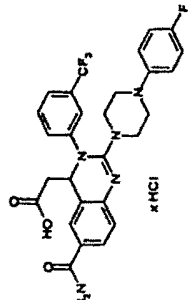
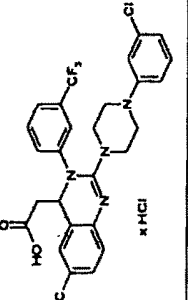
5	567 [M+H] ⁺	1	4,60	70A	566,5		46
10	567 [M+H] ⁺	1	4,9	71A	566,6		47
15	581 [M+H] ⁺	1	4,8	72A	560,7		48
20	545 [M+H] ⁺	1	5,0	73A	544,7		49
25							
30							
35							
40							
45							
50							
55							
60							
65							

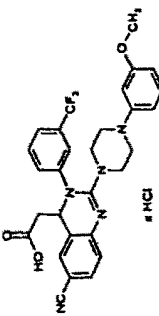
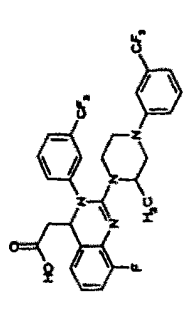
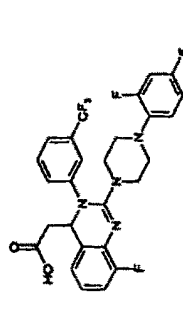
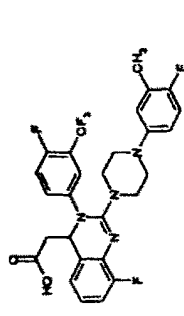
50	576,6	74A	4,6	1	577 [M+H] ⁺
51	578,5	75A	4,7	1	579 [M+H] ⁺
52	532,6	76A	4,6	1	581 [M+H] ⁺
53	524,5	77A	4,5	1	525 [M+H] ⁺

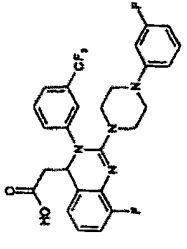
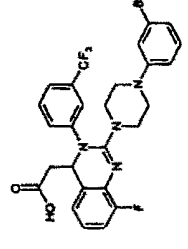
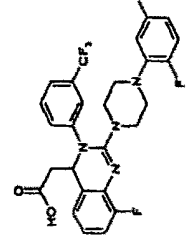
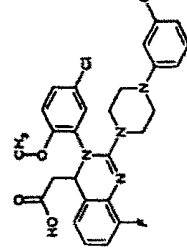


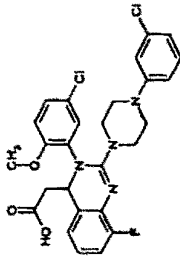
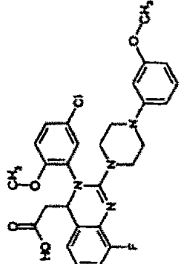
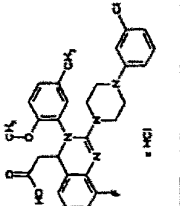
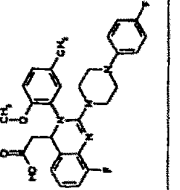
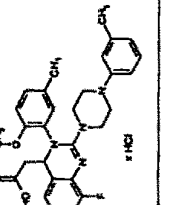
54		574,6	78A	4,7	1	575 [M+H] ⁺
55		567,6	79A	4,3	1	568 [M+H] ⁺
56		494,5	80A	2,77	10	495 [M+H] ⁺
57		490,6	81A	1,94	9	491 [M+H] ⁺

58		507,0	82A	1,97	9	507 [M+H] ⁺
59		511,0	83A	1,93	9	511 [M+H] ⁺
60		486,6	84A	1,90	9	487 [M+H] ⁺
61		526,5	85A	4,69	1	527 [M+H] ⁺

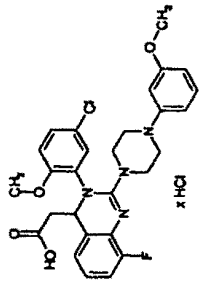
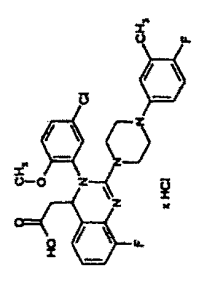
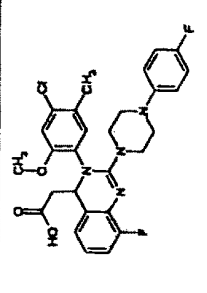
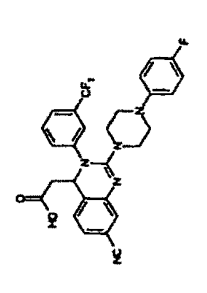
62		545,0	86A	3,57	8	547 [M+H] ⁺
63		542,5	87A	3,37	8	543 [M+H] ⁺
64		574,0	88A	4,43	1	538 [M+H-HCl] ⁺
65		590,4	89A	4,58	1	554 [M+H-HCl] ⁺

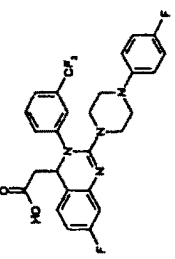
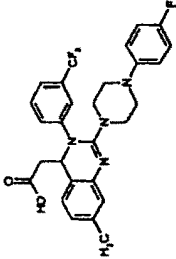
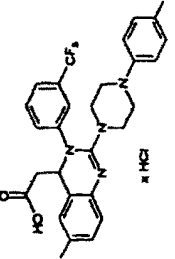
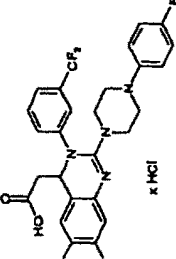
66		586,0	90A	4,41	1	550 [M+H-HCl] ⁺
67		594,5	91A	4,82	1	595 [M+H] ⁺
68		548,5	92A	4,66	1	549 [M+H] ⁺
69		562,5	93A	4,74	1	563 [M+H] ⁺

70		530,5	94A	4,62	1	531 [M+H] ⁺
71		591,4	95A	4,76	1	591 [M+H] ⁺
72		548,5	96A	4,63	1	549 [M+H] ⁺
73		523,0	97A	4,65	1	523 [M+H] ⁺

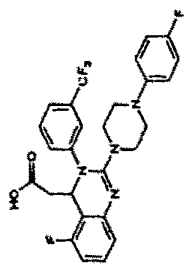
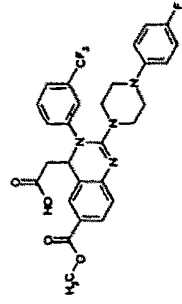
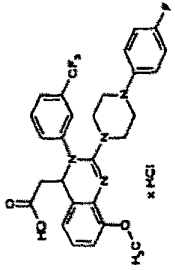
74		543,4	98A	4,67	6	543 [M+H] ⁺
75		539,0	99A	4,56	6	539 [M+H] ⁺
76		559,5	100A	4,63	6	523 [M+H-HCl] ⁺
77		506,6	101A	4,52	6	507 [M+H] ⁺
78		539,0	102A	4,63	6	503 [M+H-HCl] ⁺

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

79		555,0	103A	4,41	6	519 [M+H-HCl] ⁺
80		577,5	104A	4,53	6	541 [M+H-HCl] ⁺
81		541,0	105A	4,68	1	541 [M+H] ⁺
82		537,5	45A	4,52	1	538 [M+H] ⁺

5	531 [M+H] ⁺	1	4,51	106A	530,5		83
10	527 [M+H] ⁺	1	4,70	107A	526,5		84
15	547 [M+H-HCl] ⁺	1	4,61	108A	583,4		85
20	549 [M+H-HCl] ⁺	1	4,82	109A	585,0		86

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

87		530,5	110A	4,54	1	531 [M+H] ⁺
88		570,6	111A	4,54	1	571 [M+H] ⁺
89		579,0	59A	4,60	1	543 [M+H-HCl] ⁺

ES 2 284 007 T3

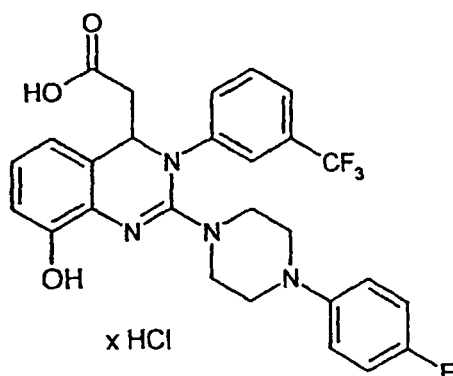
Ejemplo 35

Ácido {2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-8-hidroxi-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético

5

10

15



20

Se disuelven 80 mg (0,14 mmol) de éter metílico (Ejemplo 89) en 2 ml de diclorometano y se mezclan a 0°C con 0,41 mmol de solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, se añaden otros 0,82 mmol de solución de tribromuro de boro y tras 24 horas se añaden otros 1,23 mmol. Se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, luego se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se añaden 5 ml de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. Se extrae con 25 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica por HPLC preparativa. Se obtienen 50 mg (63% del teórico) de producto.

25

HPLC (método 1): $R_t = 4,47$ min

30

MS (ESI-pos): $m/z = 529$ (M+H-HCl)⁺

Ejemplo 90

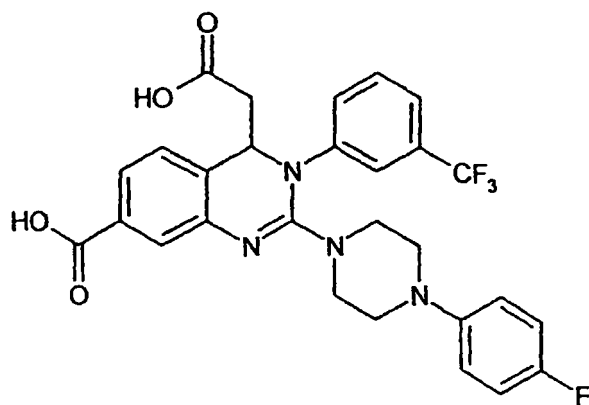
35

Ácido {7-hidroxcarbonil-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil} acético

40

45

50



55

Se suspenden 100 mg (0,16 mmol) del éster del Ejemplo 45A en ácido clorhídrico semiconcentrado y se agita la mezcla de reacción durante 42 horas a 90°C. Después de enfriar, se regula con lejía de potasa al 20% a pH = 4, el residuo que se forma se filtra, se lava con agua y se seca al vacío.

Rendimiento: 64 mg (66% del teórico)

60

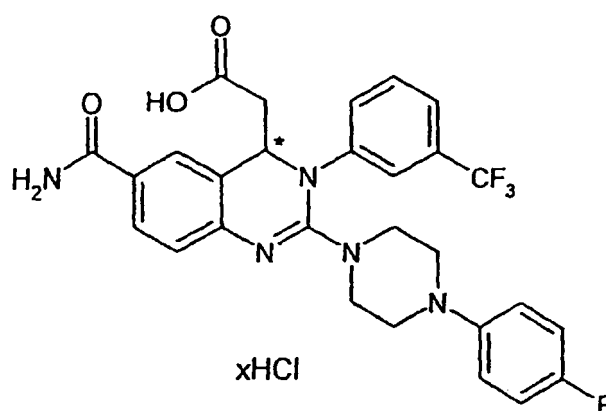
HPLC (método 1): $R_t = 4,38$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 557$ (M+H)⁺

65

Ejemplo 91

Hidrocloruro de ácido {6-(aminocarbonil)-2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



Se suspenden 500 mg (0,8 mmol) del éster terc.-butílico del Ejemplo 49A con 8 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano y la mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La suspensión se concentra y se seca al vacío.

Rendimiento: 564 mg (99% del teórico)

HPLC (método 1): $R_t = 4,25$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 556$ (M+H-HCl)⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 12,94 (s a, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,03-7,95 (m, 2H); 7,92-7,65 (m, 4H); 7,09-6,91 (m, 4H); 5,50 (dd, 1H); 4,38-4,12 (m, 4H); 3,17-3,06 (m, 5H); 2,81 (dd, 1H).

B. Evaluación de la eficacia fisiológica

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

Pruebas de citopatogenicidad anti-HCMV (citomegalovirus antihumano)

Los compuestos de ensayo se emplean como soluciones 50 milimolares (mM) en dimetilsulfóxido (DMSO). Como compuestos de referencia se utilizan Ganciclovir[®], Foscarnet[®] y Cidofovir[®]. Después de la adición de 2 μ l por vez de las soluciones madre de DMSO 50, 5, 0,5 y 0,05 mM a los 98 μ l de medio de cultivo celular en la serie 2 A-H en determinación doble, se realizan diluciones 1:2 con 50 μ l de medio por vez hasta la serie 11 de la placa de 96 cavidades. Las cavidades en las series 1 y 12 contienen cada una 50 μ l de medio. A las cavidades se agregan luego mediante pipeta cada vez 150 μ l de una suspensión de 1×10^4 células (fibroblastos de prepucio humanos [NHDF]) (serie 1 = control celular) o bien en las series 2-12 una mezcla de células NHDF infectadas y no infectadas por HCMV (M.O.I. = 0,001-0,002), es decir, 1-2 células infectadas por 1000 células no infectadas. La serie 12 (sin sustancia) se utiliza como control de virus. Las concentraciones finales de ensayo se ubican en 250-0,0005 μ M. Las placas se incuban durante 6 días a 37°C/5% de CO₂, es decir, hasta que en los controles de virus se hayan infectado todas las células (100% de efecto citopatogénico [CPE]). Las cavidades se fijan luego mediante la adición de una mezcla de formalina y colorante Giemsa y se colorean (30 minutos), se lavan con agua bidestilada y se secan en el armario de secado a 50°C. Posteriormente, las placas son evaluadas de forma visual mediante un microscopio *overhead* (Plaque Multiplier de la empresa Technomara).

De las placas de ensayo, se pudieron calcular los siguientes datos:

CC₅₀ (NHDF) = concentración de sustancia en μ M, a la que, en comparación con el control celular sin tratar, no se aprecian efectos citostáticos visibles en las células;

EC₅₀ (HCMV) = concentración de sustancia en μ M que inhibe el CPE (efecto citopático) en un 50% en comparación con el control viral sin tratar;

SI (índice de selectividad) = CC₅₀ (NHDF)/EC₅₀ (HCMV).

ES 2 284 007 T3

Los datos representativos del efecto *in vitro* de los compuestos según la invención se plasmaron en la Tabla A:

TABLA A

Ejemplo Nº	NHDF CC ₅₀ [µM]	HCMV EC ₅₀ [µM]	SI HCMV
2	12	0,016	750
9	15	0,02	750
15	31	0,002	15500
19	17	0,002	8947
23	24	0,002	12632
29	47	0,07	671

La idoneidad de los compuestos según la invención para el tratamiento de infecciones por HCMV puede demostrarse en el siguiente modelo animal:

Modelo de HCMV Xenograft-Gelfoam®

Animales

Se adquirieron ratones con inmunodeficiencia femeninos de 3-4 semanas de edad (16-18 g), Fox Chase SCID o Fox Chase SCID-NOD o SCID de color beige de criadores habilitados en el mercado (Taconix M+B, Jackson, EE. UU.). Los animales son mantenidos en condiciones estériles (incluyendo paja y alimento) en aisladores.

Cría de virus

Se cría el citomegalovirus humano (HCMV), cepa Davis o AD169, *in vitro* sobre fibroblastos de prepucio embrionarios humanos (células NHDF). Después de la infección de las células NHDF con una multiplicidad de infección (M.O.I.) de 0,01-0,03, las células infectadas con el virus se cosechan 5-10 días más tarde y se conservan en presencia del mínimo medio esencial (MEM), suero de ternero fetal al 10% (FKS) con DMSO al 10% a -40°C. Después de la dilución serial de las células infectadas con virus en etapas de a 10, se realiza la determinación de la titulación en placas de 24 cavidades de células NHDF confluentes, después de la coloración vital con rojo neutro.

Preparación de las esponjas, trasplante, tratamiento y evaluación

En primer lugar, se humedecen esponjas de colágeno de un tamaño de 1x1x1 cm (Gelfoam®, empresa Peasel & Lorey, N.º de pedido 407534; K. T. Chong *et al.*, Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, pág. 439), con solución salina tamponada con fosfato (PBS), se eliminan las burbujas de aire encerradas por desgasificado y luego se almacenan en MEM + 10% de FKS. Se desprenden 1 x 10⁶ de células NHDF infectadas con el virus (infección con HCMV-Davis o HCMV AD169 M.O.I. = 0,03) tres horas después de la infección y se dejan gotear en 20 µl de MEM, 10% de FKS sobre una esponja húmeda. Aproximadamente 16 horas más tarde, las esponjas cargadas con las células infectadas se incuban con 25 µl de PBS/0,1% de BSA/DTT 1 mM con 5 ng/µl de factor básico de crecimiento de fibroblasto (bFGF). Para el trasplante, los ratones con inmunodeficiencia se anestesian con avertina o con una mezcla de quetamina/xilacina/azepromazina, se elimina el pelaje del lomo utilizando una rasuradora, se abre la epidermis 1-2 cm, se descarga y se implantan las esponjas húmedas debajo de la piel del lomo. La herida de la intervención se cierra con adhesivo para tejidos. 6 horas después del trasplante, los ratones pueden recibir su primer tratamiento (el día de la operación se aplica un tratamiento). En los días siguientes, se realiza el tratamiento tres veces por día durante un período de 8 días (7.00 horas, 14.00 horas y 19.00 horas) dos veces por día (8.00 horas y 18.00 horas) o una vez por día (14.00 horas) por vía peroral con la sustancia. La dosis diaria asciende, por ejemplo, a 3 ó 10 ó 30 ó 60 ó 100 mg/kg de peso corporal, el volumen de aplicación es de 10 ml/kg de peso corporal. La formulación de las sustancias se realiza en forma de una suspensión de tilosa al 0,5% con 2% de DMSO o una suspensión al 0,5% de tilosa. 9 días después del trasplante y 16 horas después de la última aplicación de sustancia, los animales son sacrificados de modo indoloro y se extrae la esponja. Las células infectadas con el virus son liberados mediante digestión con collagenasa (330 U/ 1,5 ml) de la esponja y son conservadas en presencia de MEM, suero fetal de ternero al 10%, 10% de DMSO a -140°C. La evaluación se realiza después de la dilución serial de las células infectadas con virus en etapas de a 10 mediante la determinación de la titulación en placas de 24 cavidades de células de NHDF confluentes tras la coloración vital con rojo neutro. Se determina la cantidad de células infectadas o bien de partículas de virus infecciosas (Infectious center assay) después del tratamiento con la sustancia en comparación con el grupo control tratado con placebo.

ES 2 284 007 T3

Ensayo de inhibición de CYP

Para el estudio de la inhibición en base al mecanismo (irreversible) de CYP3A4, se incuba la sustancia de ensayo a 37°C en diferentes concentraciones con microsomas de hígado humano (2 mg/ml de proteína microsómica) en tampón de fosfato de potasio con pH 7,4 con adición de un sistema generador de NADPH (NADP⁺, glucosa-6-fosfato y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). En distintos momentos se extraen 2 alícuotas de la incubación.

La primera alícuota se incuba 1:50 en una nueva solución de incubación (tampón de fosfato, sistema generador de NADPH y 10 µM de midazolam) durante otros 10 minutos a 37°C. Posteriormente se detiene la incubación con acetonitrilo sobre hielo, se realiza la pelletización de la proteína en la centrifuga a 15000 g, y el sobrenadante se analiza mediante HPLC/MS según métodos estándar respecto de la formación de 1'-hidroximidazolam.

La segunda alícuota se detiene con acetonitrilo sobre hielo y se analiza mediante HPLC/UV/MS respecto de la sustancia de ensayo remanente.

De ambos conjuntos de datos analíticos, se determinan parámetros típicos para la inhibición irreversible (k_{inact} , K_i y relación de partición r) y se evalúa con ello la sustancia de ensayo (compárese A. Madan, *et al.*, en A. D. Rodrigues (ed.) "Drug-Drug Interaction" en "Drugs and the Pharmaceutical Science", vol. 116, ISBN 0-8247-0283.2, Marcel Dekker Inc., Nueva York, 2002).

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden transformarse del siguiente modo en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido

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

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación

La mezcla de principio activo, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (m/m) de la PVP en agua. El granulado después del secado se mezcla con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una prensa usual para comprimidos (ver arriba el formato del comprimido). Como valor indicativo para la compresión, se utiliza una fuerza de compresión de 15 kN.

Suspensión de administración oral

Composición

1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma de xantano de la empresa FMC, Pennsylvania, EE. UU.) y 99 g de agua.

Una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención equivale a 10 ml de suspensión oral.

Preparación

El Rhodigel se suspende en etanol, se añade el principio activo a la suspensión. Bajo agitación se realiza la adición del agua. Se agita durante aproximadamente 6 horas hasta finalizar el hinchamiento del Rhodigel.

Solución de administración intravenosa

Composición

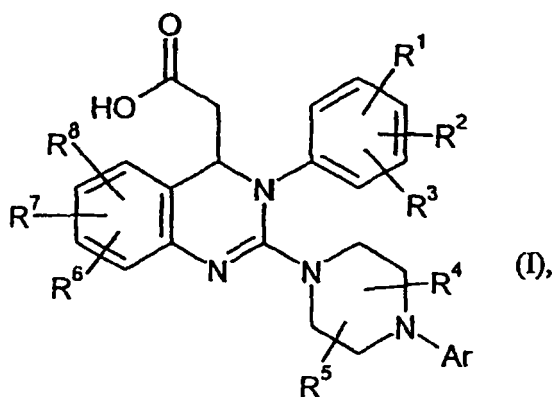
10-500 mg del compuesto del Ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyectables.

Preparación

El compuesto del Ejemplo 1 se disuelve junto con el polietilenglicol 400 en agua bajo agitación. La solución se esteriliza por filtración (diámetro de poros 0,22 µm) y se envasa en condiciones asépticas en botellas de infusión esterilizadas con calor. Estas se cierran con tapones para infusión y cápsulas con reborde.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula



en la que

25 Ar representa arilo, el arilo pudiendo estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcocarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, aminocarbonilo y nitro, en los que alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes están seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por halógeno, amino, alquilamino, hidroxilo y arilo, o dos de los sustituyentes en el arilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano y un tercer sustituyente eventualmente existente se selecciona, de modo independiente, del grupo mencionado,

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

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

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

40 o

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

45 R⁴ representa hidrógeno o alquilo,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo,

50 o

los restos R⁴ y R⁵ en el anillo piperazina están unidos a átomos de carbono justamente opuestos y forman un puente de metileno eventualmente sustituido con 1 a 2 grupos metilo,

55 R⁶ representa alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alcocarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcocarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

60 y

R⁸ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcocarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro

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

ES 2 284 007 T3

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque

Ar representa fenilo, donde pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, estando los sustituyentes seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, carboxilo, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆-amino y nitro,

o dos de los sustituyentes en el fenilo forman junto con los átomos de carbono a los que forman un 1,3-dioxolano y un tercer sustituyente eventualmente existente se selecciona, de modo independiente, del grupo mencionado,

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-tio, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-tio, flúor o cloro,

R³ representa alquilo C₁-C₄, ciano, flúor, cloro, nitro, trifluorometilo o alquil C₁-C₃-sulfonilo,

o

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

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

R⁵ representa hidrógeno,

R⁶ representa alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, carboxilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, flúor, cloro, ciano, hidroxilo o nitro,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, ciano o hidroxilo,

y

R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, ciano o hidroxilo.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque

Ar representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, estando seleccionados los sustituyentes, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por metilo, metoxi, flúor y cloro,

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

R² representa hidrógeno,

R³ representa metilo, iso-propilo, terc.-butilo, ciano, flúor, cloro, nitro o trifluorometilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno,

R⁶ representa aminocarbonilo, flúor, cloro, ciano o hidroxilo,

R⁷ representa hidrógeno

y

R⁸ representa hidrógeno, flúor o cloro.

4. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque R¹ representa hidrógeno, metilo, metoxi o flúor.

5. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque R¹ representa metoxi.

6. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque R¹ está unido con el anillo de fenilo a través de la posición orto respecto del sitio de unión del anillo de fenilo.

7. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 6, **caracterizado** porque R² representa hidrógeno.

ES 2 284 007 T3

8. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque R³ representa trifluorometilo, cloro, metilo, iso-propilo o terc.-butilo.

9. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque R³ representa trifluorometilo, cloro o metilo.

10. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque R¹ está unido con el anillo de fenilo a través de la posición orto del anillo de fenilo y R³ está unido con el anillo de fenilo a través de la posición meta opuesta a R¹ respecto del sitio de unión del anillo de fenilo.

11. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 10, **caracterizado** porque R⁴ y R⁵ representan hidrógeno.

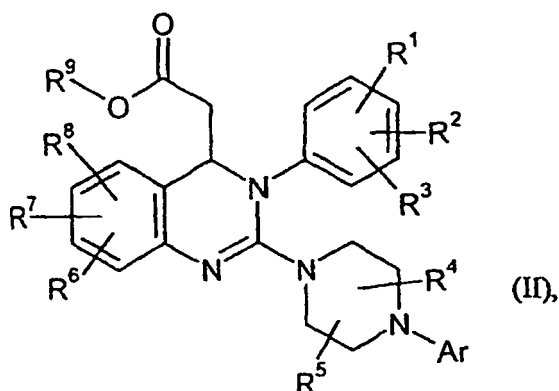
12. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque R⁶ representa flúor.

13. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 12, **caracterizado** porque R⁷ representa hidrógeno.

14. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 13, **caracterizado** porque R⁸ representa hidrógeno, metilo o flúor.

15. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 14, **caracterizado** porque Ar representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por metilo, metoxi, flúor y cloro.

16. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque un compuesto de la fórmula



en la que Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

y R⁹ representa alquilo, con preferencia metilo o etilo o terc.-butilo,

se hace reaccionar con una base o con un ácido.

17. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

18. Medicamento que contiene un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15 en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente apropiado.

19. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de infecciones virales.

20. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, **caracterizado** porque la infección viral es una infección por el citomegalovirus humano (HCMV) u otro representante del grupo de los *Herpes viridae*.

21. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 18 para el tratamiento y/o la prevención de infecciones virales.