

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 LIMITADA

T7

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2004 PCT/EP2004/004103**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2004 WO04096778**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2004 E 04728119 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras limitación: **23.05.2018 EP 1622880**

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

30 Prioridad:

02.05.2003 DE 10319612

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente limitada:

20.06.2018

73 Titular/es:

**AICURIS ANTI-INFECTIVE CURES GMBH
(100.0%)
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/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 284 007 T7

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.

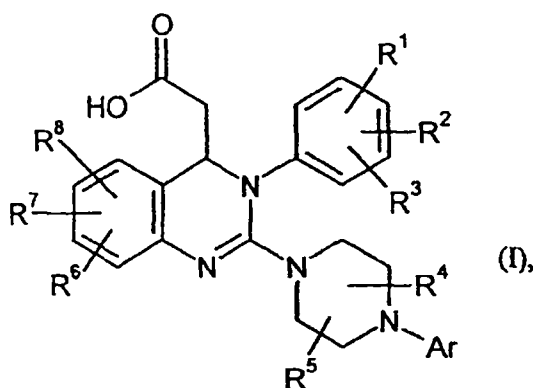
10 La síntesis de las dihidroquinazolinas se describe en Saito T., *et al.* Tetrahedron Lett., 1996, 37, 209-212 y en Wang F., *et al.* Tetrahedron Lett., 1997, 38, 8651-8654.

Si bien es cierto que en el mercado ya existen agentes de acción antiviral con otros tipos de estructura, regularmente se puede producir una generación de resistencia. Por ello, se desean nuevos agentes para una terapia eficaz.

15 Por este motivo, un objetivo de la presente invención es 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



25 en la que

Ar representa arilo, en donde el arilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes de modo independiente entre sí del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, aminocarbonilo y nitro, en donde alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes, 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 de esto, 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,

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

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

R⁴ representa hidrógeno o alquilo,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo,

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

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,

Y

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

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus 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 ejemplo o 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 de 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 habituales 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 amoníaco 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.

Se denominan solvatos en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos según la invención que, en estado sólido o líquido, forman un complejo por coordinación con moléculas de disolventes. Los hidratos son una forma especial de los 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 respectivamente 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente de alquilo.

Alquilsulfonilo es, por ejemplo y con preferencia, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, terc-

butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo y n-hexilsulfonilo.

5 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-propilaminosulfonilo, N-terc-butil-N-metilaminosulfonilo, N-etil-N-n-pentilaminosulfonilo y N-n-hexil-N-metilaminosulfonilo. Alquilo C₁-C₃-aminosulfonilo representa por ejemplo un resto monoalquilaminosulfonilo con 1 a 3 átomos de carbono o un resto dialquilaminosulfonilo con respectivamente 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente de alquilo.

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

15 Alcoxicarbonilo representa, por ejemplo y con preferencia, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo y n-hexoxicarbonilo.

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.

20 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 %).

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

30 Ar representa fenilo, en donde fenilo puede estar 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,

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

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

40 R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, flúor o cloro,

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

45 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,

50 R⁵ representa hidrógeno,

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

55 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.

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

Ar representa fenilo, en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes, estando seleccionados los sustituyentes, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por metilo, metoxi, flúor y cloro,
65 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 hidroxí,
 R⁷ representa hidrógeno

5

y
 R⁸ representa hidrógeno, flúor o cloro.

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

10

Ar representa fenilo, en donde fenilo puede 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,

R² representa hidrógeno,

15

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

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno,

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

R⁷ representa hidrógeno

20

y

R⁸ representa hidrógeno, flúor o cloro.

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

25

Ar representa fenilo, en donde fenilo puede 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 o metoxi,

30

R² representa hidrógeno,

R³ representa metilo, terc-butilo, cloro o trifluorometilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno,

R⁶ representa aminocarbonilo o flúor,

35

R⁷ representa hidrógeno

y

R⁸ representa hidrógeno o flúor.

40

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

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

45

También se prefieren aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ está unido al 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) a uno de los dos átomos de nitrógeno de la dihidroquinazolina.

50

Se prefieren en especial aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ representa metoxi y R¹ está unido al 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.

55

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.

60

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 al anillo de fenilo a través de la posición orto respecto del sitio de unión del anillo de fenilo y R³ está unido al anillo de fenilo a través de la posición

65

meta opuesta a R¹ respecto del sitio de unión del anillo de fenilo.

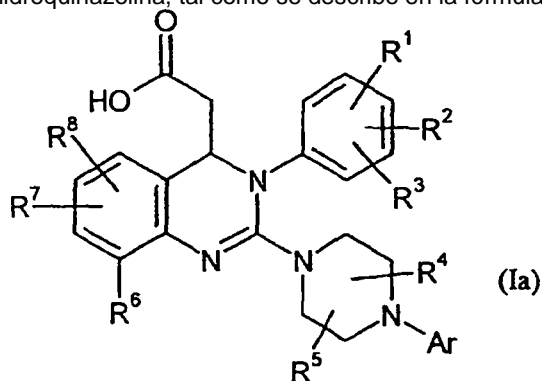
Se prefieren en especial aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ está unido al anillo de fenilo a través de la posición orto respecto del sitio de unión del anillo de fenilo, R³ representa trifluorometilo, cloro o metilo y R³ está unido al anillo de fenilo a través de la posición meta opuesta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

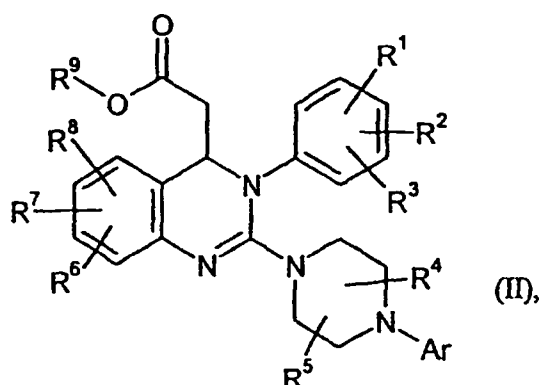
Entre ellos se prefieren muy en especial aquellos compuestos de la fórmula (I), en la que R⁸ representa hidrógeno.

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.

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

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

También representa un 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



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, con bases o ácidos.

5 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.

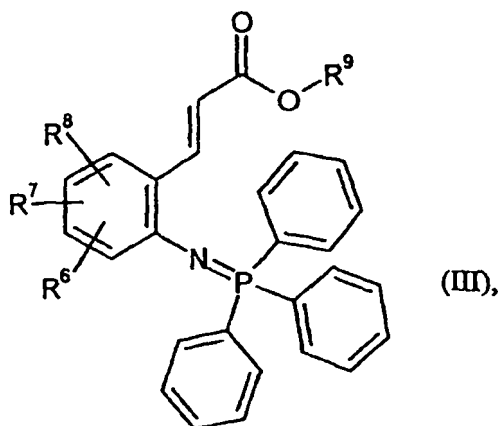
10 Las bases son, por ejemplo, hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de sodio, de litio o de potasio, o carbonatos alcalinos tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o de potasio, eventualmente en solución acuosa, se prefiere hidróxido de sodio en agua.

15 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 prefiere dioxano o tetrahidrofurano.

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.

20 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.

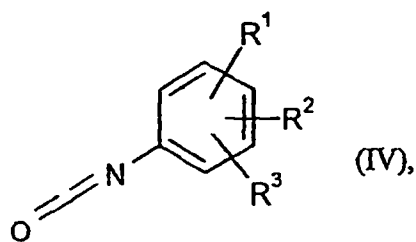
Los compuestos de la fórmula (II) son conocidos o se pueden preparar al hacer reaccionar los compuestos de la fórmula



25 en la que

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen el significado indicado con anterioridad,

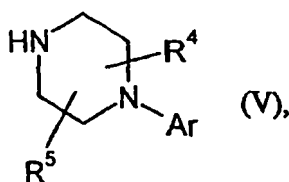
30 en una reacción de dos pasos primero con compuestos de la fórmula



en la que

35 R¹, R² y R³ tienen el significado indicado con anterioridad,

y luego con compuestos de la fórmula



en la que

Ar, R⁴ y R⁵ tienen el significado antes indicado.

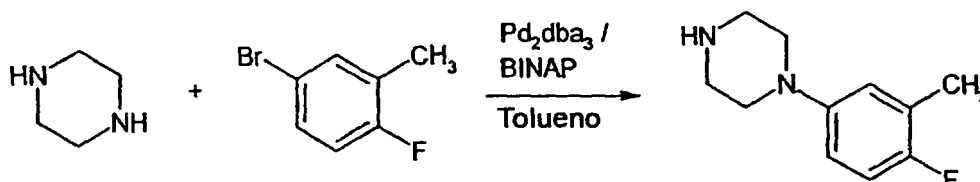
5 La reacción se lleva a cabo en ambos pasos en general en disolventes inertes, con preferencia en un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente hasta 100 °C a presión normal. En un segundo paso se añade eventualmente gel de sílice a la mezcla de reacción. La reacción se realiza preferentemente con una elaboración entre el primer y el segundo paso.

10 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, 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 acetato de etilo, o mezclas de disolventes, con preferencia cloruro de metileno.

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

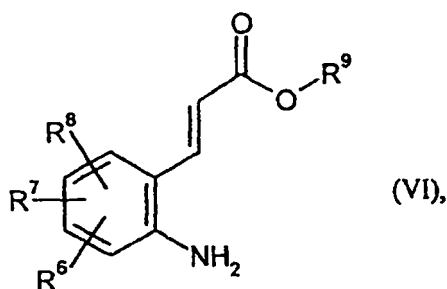
20 Los compuestos de la fórmula (V) son conocidos o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos a partir de los correspondientes reactantes, por ejemplo, por medio de la reacción de Buchwald-Hartwig según el siguiente esquema de síntesis (resumen en: C. G. Frost, P. Mendonca, J. Chem.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

Reacción de Buchwald-Hartwig:



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

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



en la que

35 R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen el significado antes indicado,

con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono.

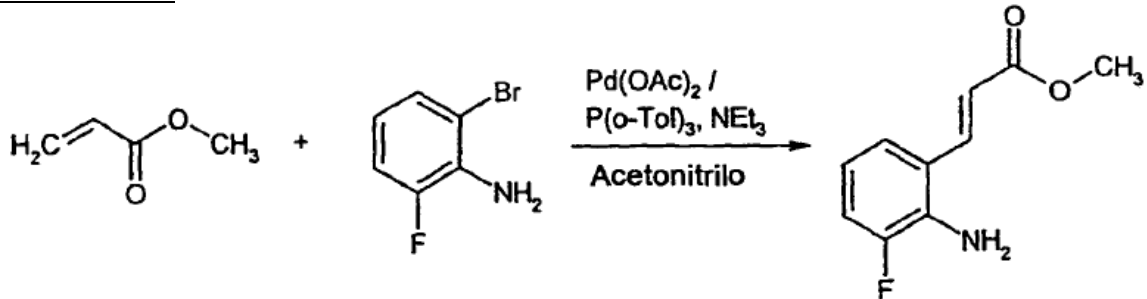
40 La reacción se lleva a cabo en general en disolventes inertes, en presencia de una base, con preferencia en un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente hasta 50 °C a presión normal.

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.

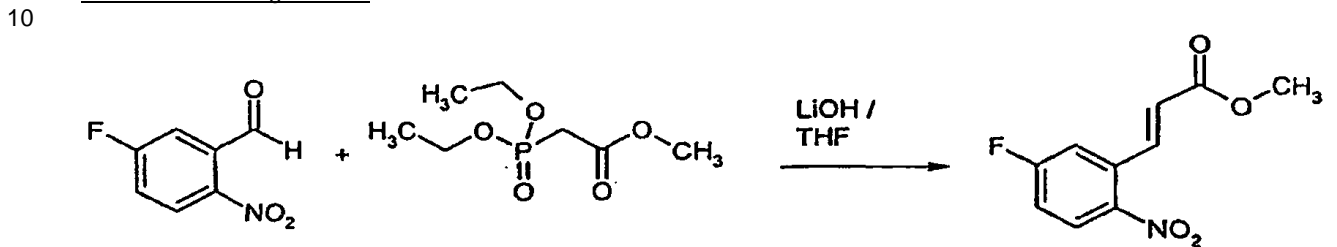
45 Las bases son, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o de potasio o aminas tales como trietilamina, diisopropiletamina, N-metilmorfolina o piridina, se prefiere trietilamina.

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

5 Reacción de Heck:



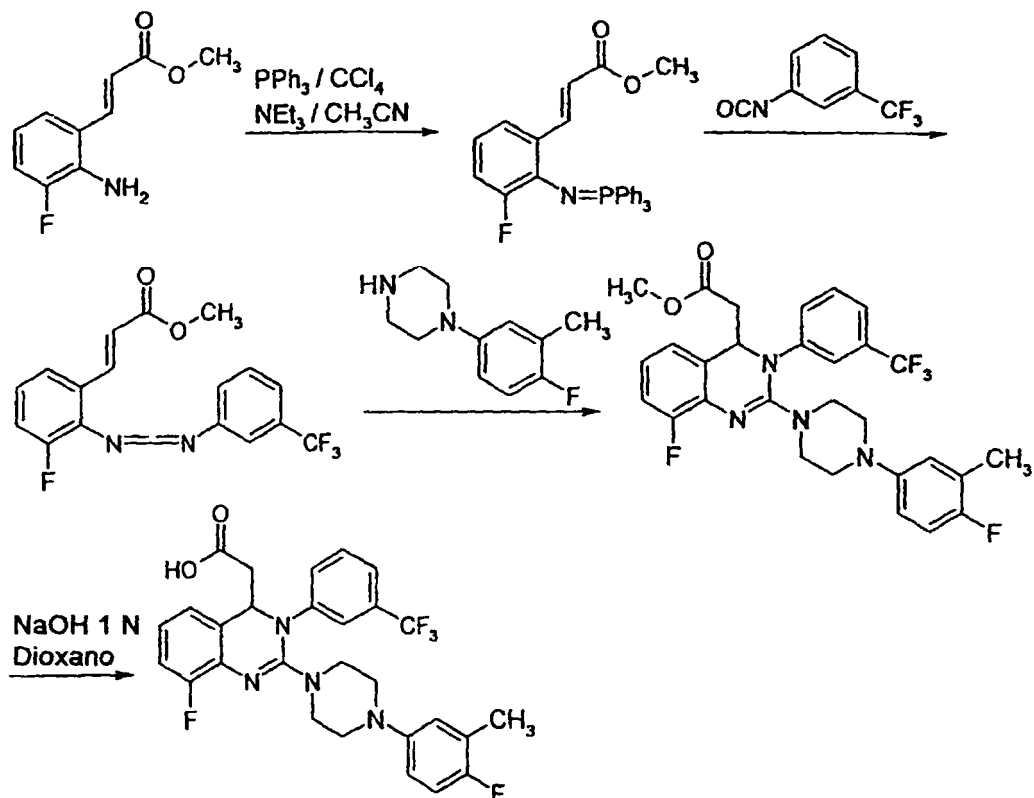
10 Reacción de Wittig-Horner:



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

15 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 muestran 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 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 positivos a HCMV 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.

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.

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.

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.

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.

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 controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos de rápida disolución en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral se puede realizar evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o intercalando una reabsorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son apropiadas como formas de administración, entre otras, preparaciones inyectables y para infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

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, pulverizadores 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 lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos, leche, pastas, espumas, polvos de espolvoreo, implantes o *stents*.

Los compuestos según la invención se pueden convertir en las formas de administración indicadas. Esto se puede efectuar de una manera en sí conocida por mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados. Entre estos coadyuvantes 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 correctores del sabor y/o del olor.

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

En general, resultó ser ventajoso administrar con una administración 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.

A pesar de ello, eventualmente puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas, para ser precisos, en función del peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de preparación y el momento o intervalo en el que se realiza la administración. 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 administración de mayores cantidades, puede ser recomendable distribuir las en varias dosificaciones individuales durante el día.

Los porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso, salvo que se indique otra cosa; 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.

A. Ejemplos

5

Abreviaturas:

aprox.	aproximadamente
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
CTLCl ₃	cloroformo deuterado
CF	cromatografía en capa fina
IQD	ionización química directa (en EM)
DCM	diclorometano
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMSO	dimetilsulfóxido
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
d. t.	del valor teórico
AE	acetato de etilo (éster de etilo de ácido acético)
IIE	ionización por impacto de electrones (en EM)
IEN	ionización por electronebulización (en EM)
pf.	punto de fusión
sat.	saturado
h	hora
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alto rendimiento
conc.	concentrado
EM-CL	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía
LDA	diisopropilamida del litio
min	minuto
EM	espectroscopía de masas
MTBE	éter metil-terc-butílico
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd-C	paladio sobre carbón
porc.	porcentual
RP-HPLC	HPLC de fase inversa
TA	temperatura ambiente
Rt	tiempo de retención (en HPLC)
THF	tetrahidrofurano

10 Métodos generales de EM-CL y HPLC:

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

15 **Método 2 (HPLC preparativa):** columna: GromSil C18, 250 mm x 30 mm; caudal: 50 ml/min; tiempo de elución: 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).

20 **Método 3 (EM-CL):** 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; caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

25 **Método 4 (HPLC preparativa, separación de enantiómeros, ácidos carboxílicos):** columna: material de relleno 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; caudal: 100 ml/min; compuesto disuelto en éter metil-terc-butílico/acetato de etilo (9:1).

Método 5 (HPLC preparativa): columna: GromSil C18, 250 mm x 30 mm; caudal: 50 ml/min; tiempo de elución: 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; caudal: 0,75 ml/min; temp.: 30 °C, detección: UV 210 nm.

35 **Método 7 (EM-CL):** 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; caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 8 (EM-CL): 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; caudal: 0,5 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

5 **Método 9 (EM-CL):** tipo de equipo EM: 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; caudal: 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.

10 **Método 10 (EM-CL):** tipo de equipo de EM: Micromass ZQ; tipo de equipo de 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; caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

15 **Método 11 (HPLC preparativa, separación de enantiómeros):** columna: material de relleno 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 + 5 % de acetato de etilo; caudal: 25 ml/min.

Método 12 (HPLC preparativa, separación de enantiómeros): columna: material de relleno selector quiral de gel de sílice KBD 5326 (250 mm x 20 mm) a base del selector poli(N-metacrililoil-L-leucin-diciclopropilmetilamida); temperatura: 23 °C; eluyente: éter metil-terc-butílico + 5 % de acetato de etilo; caudal: 25 ml/min.

20 **Método 13 (HPLC preparativa, separación de enantiómeros):** columna: material de relleno 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; caudal: 25 ml/min.

25 **Método 14 (HPLC preparativa, separación de enantiómeros, ésteres):** columna: material de relleno 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; caudal: 100 ml/min; compuesto disuelto en i-hexano/acetato de etilo (85:15).

Método 15 (HPLC preparativa, separación de enantiómeros, ésteres): columna: material de relleno 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; caudal: 100 ml/min; compuesto disuelto en éter metil-terc-butílico.

30 **Método 16 (EM-CL):** 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: 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 → 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; caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

35 **Método 17 (EM-CL):** tipo de equipo de EM: Micromass ZQ; tipo de equipo de HPLC: Waters Alliance 2790; columna: Grom-Sil 120 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 → 0,2 min 0 % de B → 2,9 min 70 % de B → 3,1 min 90 % de B → 4,5 min 90 % de B; horno: 45 °C; caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

40

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

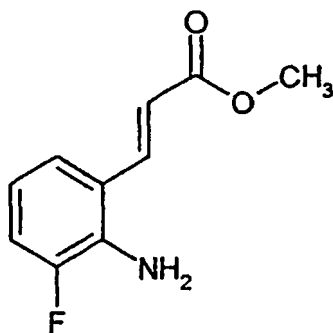
45

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 CF), se elimina el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo = 8:2 v/v.

50

Ejemplo 1A

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



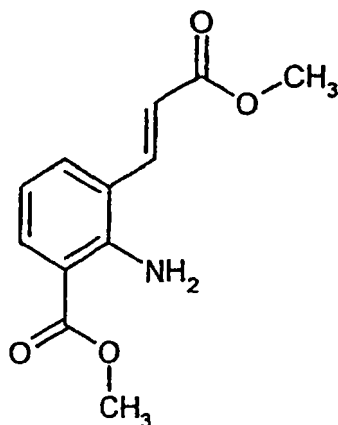
A partir de 42,00 g (221,04 mmol) de 2-bromo-6-fluoranilina se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [A] 29,66 g (68 % del valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,14$ min

5 EM (IEN-pos): $m/z = 196$ (M+H)⁺

Ejemplo 2A

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



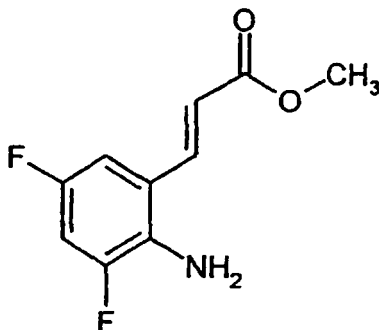
10 A partir de 2,00 g (8,69 mmol) de éster metílico del ácido 2-amino-3-bromobenzoico se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [A] 1,29 g (60 % del valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,42$ min

15 EM (IEN-pos): $m/z = 236$ (M+H)⁺

Ejemplo 3A

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



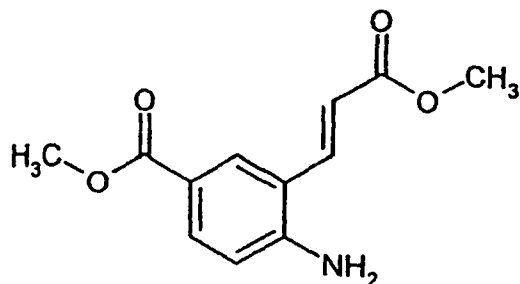
20 A partir de 3,00 g (14,42 mmol) de 2-bromo-4,6-difluoroanilina se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [A] 1,41 g (45 % del valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,23$ min

25 EM (IEN-pos): $m/z = 214$ (M+H)⁺

Ejemplo 4A

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



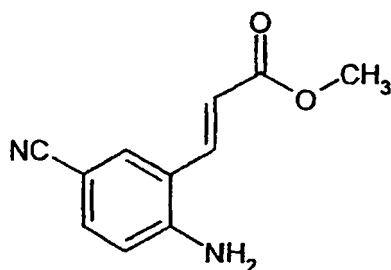
5 A partir de 25,00 g (90,23 mmol) de éster metílico del ácido 4-amino-3-yodo-benzoico se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [A] 24,31 g (92 % del valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,71$ min
EM (IEN-pos): $m/z = 278$ (M+H)⁺

10

Ejemplo 5A

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



15 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 valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 2,85$ min
EM (IQD-pos): $m/z = 220$ (M+NH₄)⁺

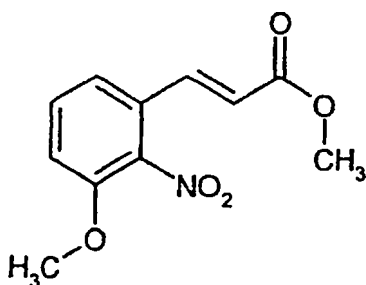
20 **Protocolo general de trabajo [B]: síntesis de derivados sustituidos de ácido 2-nitrocínámico por medio de la reacción de Wittig-Horner a partir de benzaldehídos sustituidos en 2 con halógeno**

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 CF), 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 TA sin posterior purificación. Eventualmente se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo en caso de fuerte contaminación.

30

Ejemplo 6A

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



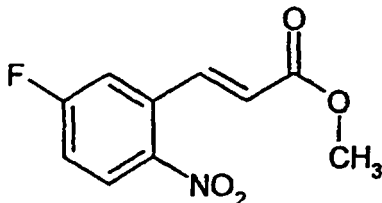
35 A partir de 2,00 g (11,04 mmol) de 3-metoxi-2-nitrobenzaldehído se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [B] 2,46 g (92 % del valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,37$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 238 (M+H)^+$

Ejemplo 7A

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



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 valor teórico) de producto.

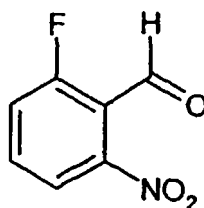
EM (IQD): $m/z = 243 (M+NH_4)^+$

10 Protocolo general de trabajo [C]: 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 CF) a TA. Una vez finalizada la reacción, se filtra el tamiz molecular, se concentra el disolvente y el residuo se recoge de nuevo 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 en bruto dispone de una pureza suficientemente alta según análisis y se puede seguir haciendo reaccionar directamente.

20 Ejemplo 8A

2-Fluoro-6-nitrobenzaldehído



25 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 valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 3,58 \text{ min}$

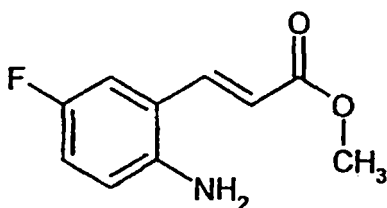
30 Protocolo general de trabajo [D]: reducción del grupo nitro de los derivados de ácido 2-nitrocinámico

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 vierte luego sobre agua helada. El valor de pH se ajusta con hidrogenocarbonato 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 tierra de diatomeas (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 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.

Como residuo queda un aceite que forma cristales al secar a TA a alto vacío. Sin posterior purificación, se produce una reacción directa al siguiente paso.

45 Ejemplo 9A

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



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 valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 3,33$ min

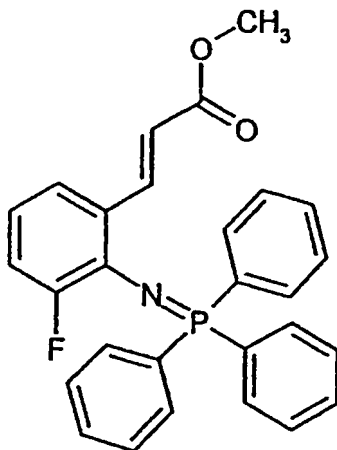
5

Protocolo general de trabajo [E1]: síntesis de los iminofosforanos por medio de la reacción de Appel de las anilinas sustituidas

10 En un matraz de una boca de 50 ml se disuelven 10,0 mmol de la amina de éster de ácido 2-aminocinámico, 20,0 mmol de trifetilfosfina, 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 CF 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.

15 **Ejemplo 10A**

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



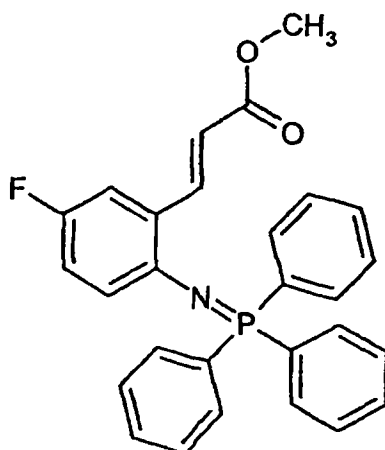
20 A partir de 29,3 g (150,1 mmol) de compuesto de amina del Ejemplo 1A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [E] 55,0 g (80 % del valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,46$ min

EM (IEN-pos): m/z 456 (M+H)⁺

25 **Ejemplo 11A**

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



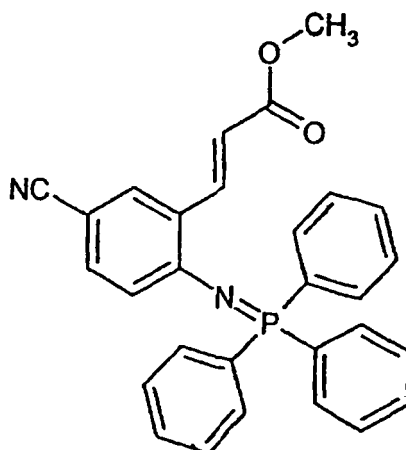
A partir de 50,0 g (256,2 mmol) de compuesto de amina del Ejemplo 9A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [E] 89,6 g (77 % del valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,36$ min

5 EM (IEN-pos): $m/z = 456$ (M+H)⁺

Ejemplo 12A

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



10 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 valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,42$ min

15 EM (IEN-pos): $m/z = 463$ (M+H)⁺

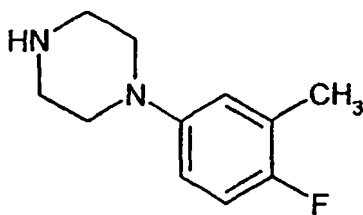
Protocolo general de trabajo [F]: síntesis de fenilpiperazinas por medio de la reacción de Buchwald-Hartwig

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(dibencilidenacetona)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 solución de hidróxido de sodio 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 una noche a alto vacío.

25

Ejemplo 13A

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



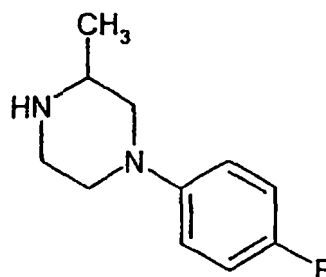
A partir de 5,0 g (26,5 mmol) de 4-fluoro-3-metil-1-bromobenceno se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [F] 4,52 g (83 % del valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 3,54$ min

5 EM (IEN pos): $m/z = 195$ (M+H)⁺

Ejemplo 14A

N-(4-fluorofenil)-3-metilpiperazina



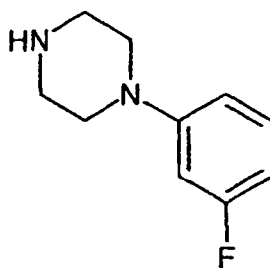
10 A partir de 1,0 g (5,71 mmol) de 4-fluoro-3-metil-1-bromobenceno se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [F] 0,57 g (49 % del valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 3,37$ min

15 EM (IQD pos): $m/z = 195$ (M+H)⁺

Ejemplo 15A

1-(3-Fluorofenil)-piperazina



20 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(dibenilidenacetona)dipaladio durante una 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 de 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 del título.

Rendimiento: 0,8 g (78 % del valor teórico)

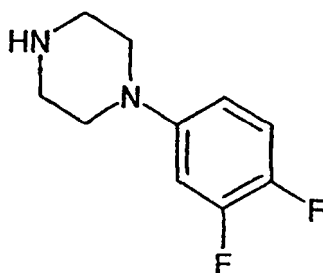
HPLC (método 1): $R_t = 3,4$ min

25 EM (IEN-pos): $m/z = 181$ (M+H)⁺

30

Ejemplo 16A

1-(3,4-Difluorofenil)-piperazina



En 100 ml de tolueno, se agitan a reflujo durante una 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 del título se seca al vacío.

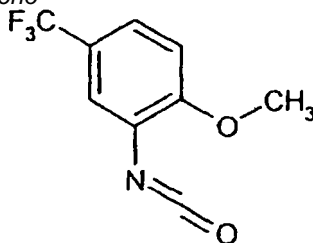
Rendimiento: 3,85 g (75 % del valor teórico)

HPLC (método 1): $R_t = 3,4$ min

EM (IQD): $m/z = 199$ (M+H)⁺

Ejemplo 17A

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

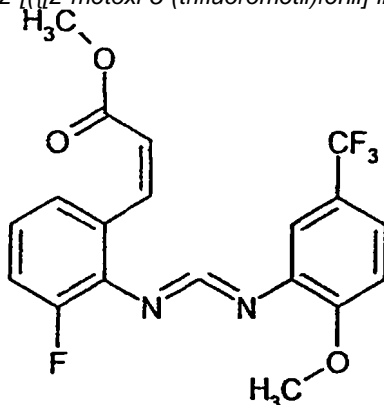


En 100 ml de diclorometano se disuelven 3 g (15,69 mmol) de 2-metoxi-5-trifluorometilanilina y se mezclan con 6,73 g (31,39 mmol) de 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno. A 0-5 °C, se añaden gota a gota 2,24 g (11,3 mmol) de éster triclorometílico del ácido clorofórmico, disueltos en 50 ml de diclorometano, 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 hidrogenocarbonato de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio y destilar el disolvente, se obtiene el producto. El isocianato se hace reaccionar luego sin posterior purificación en las siguientes reacciones.

Rendimiento: 3,00 g (88 % del valor teórico)

Ejemplo 18A

Éster metílico del ácido (2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-imino]-metilen]-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)benceno (Ejemplo 17A) durante una 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.

Rendimiento: 2,69 g (62 % del valor teórico)

HPLC (método 1): $R_t = 5,6$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 395$ (M+H)⁺

Protocolo general de trabajo [G]: reacción del iminofosforano con un isocianato y posterior reacción para dar el derivado de dihidroquinazolina con una amina

5 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 CF o HPLC analítica.

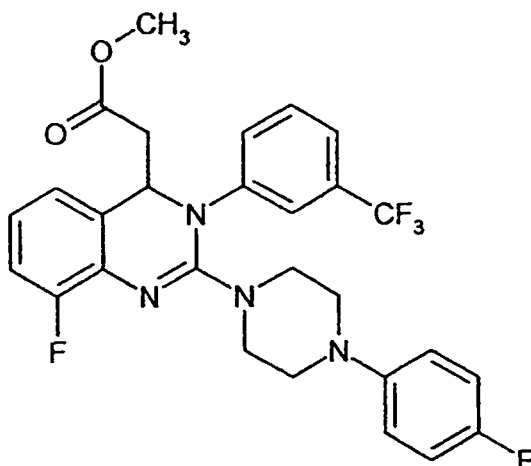
10 La solución obtenida de esta manera de la carbodiimida en diclorometano se mezcla con 1,0 equivalente de amina, así como con una punta de espátula de gel de sílice y se agita a temperatura ambiente hasta la reacción completa. Una vez finalizada la reacción (control de la reacción por medio de CF o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

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

20 Si se deben obtener los compuestos enantioméricamente puros, la separación cromatográfica se realiza en este paso.

Ejemplo 19A

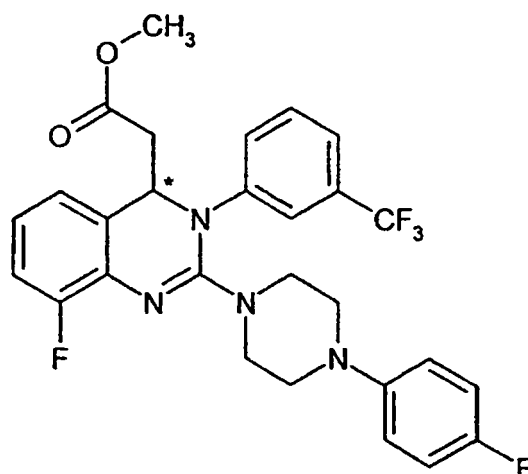
Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



25 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 valor teórico) de producto.
HPLC (método 1): $R_t = 4,81$ min

Ejemplo 20A

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



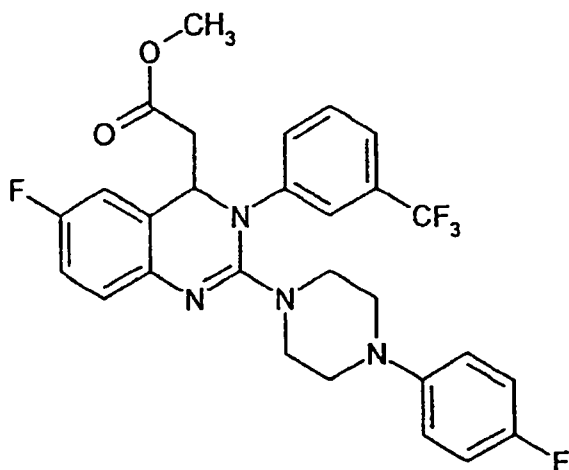
Este compuesto se obtiene como enantiómero A después de la separación de enantiómeros de 3,84 g del Ejemplo 19A (715 mg, 14 % del valor teórico).

HPLC (método 1): $R_t = 4,81$ min

5 EM (IEN-pos): $m/z = 544,9$ (M+H)⁺

Ejemplo 21A

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



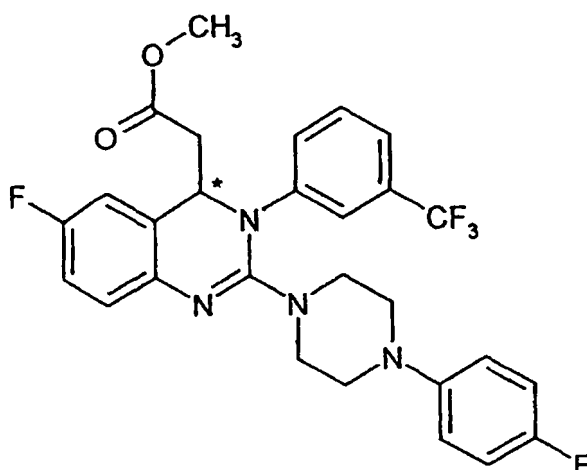
A partir de 100 mg (0,28 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 11A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [G] 58 mg (39 % del valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,80$ min

15

Ejemplo 22A

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



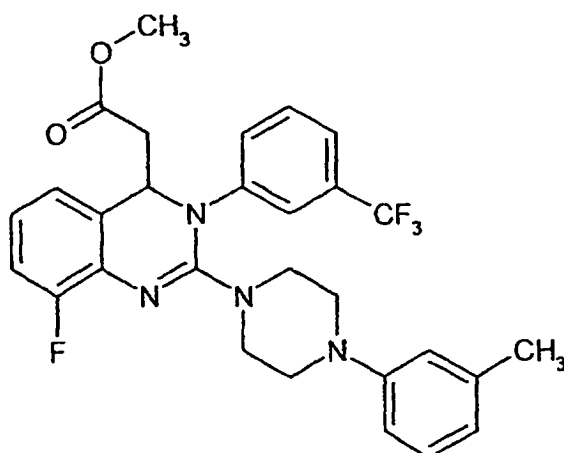
Este compuesto se obtiene como enantiómero A después de la separación de enantiómeros de 832 mg del Ejemplo 21A (368 mg, 17 % del valor teórico).

HPLC (método 1): $R_t = 4,77$ min

5 EM (IEN-pos): $m/z = 544,9$ (M+H)⁺

Ejemplo 23A

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



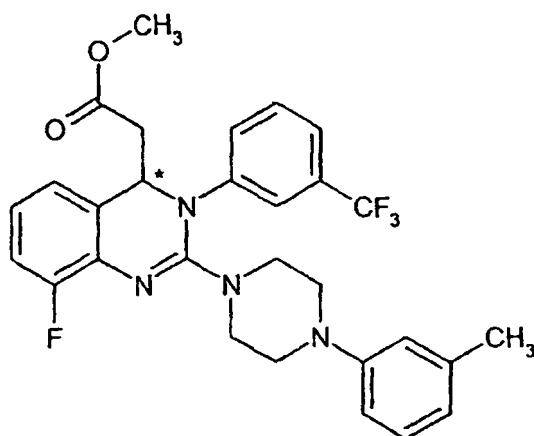
A partir de 93 mg (0,2 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 10A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [G] 43 mg (39 % del valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,80$ min

15 EM (IEN-pos): $m/z = 541,0$ (M+H)⁺

Ejemplo 24A

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



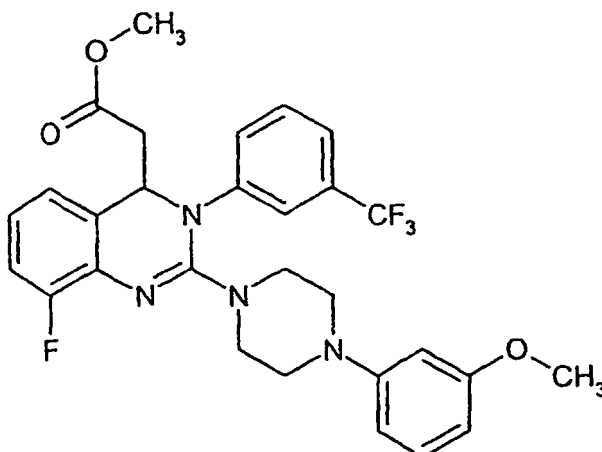
Este compuesto se obtiene como enantiómero A después de la separación de enantiómeros de 3,31 g de Ejemplo 23A (1,18 g, 22 % del valor teórico).

HPLC (método 1): $R_t = 4,80$ min

5 EM (IEN-pos): $m/z = 541,0$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 25A

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



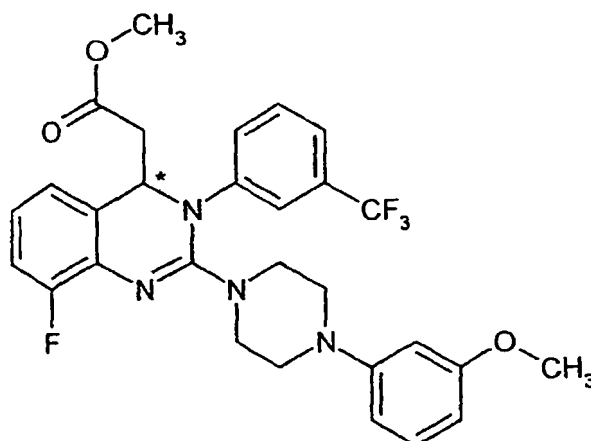
A partir de 93 mg (0,2 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 10A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [G] 51 mg (45 % del valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,62$ min

15 EM (IEN-pos): $m/z = 556,7$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 26A

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



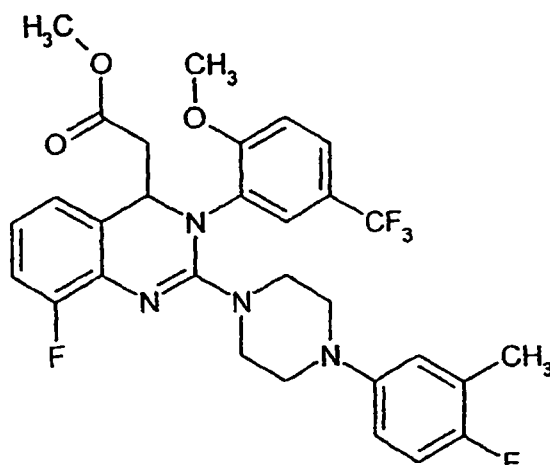
Este compuesto se obtiene como enantiómero A después de la separación de enantiómeros de 5,11 g de Ejemplo 25A (0,49 g, 9 % del valor teórico).

HPLC (método 1): $R_t = 4,71$ min

5 EM (IEN-pos): $m/z = 556,8$ (M+H)⁺

Ejemplo 27A

10 *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 valor teórico) de producto en bruto.

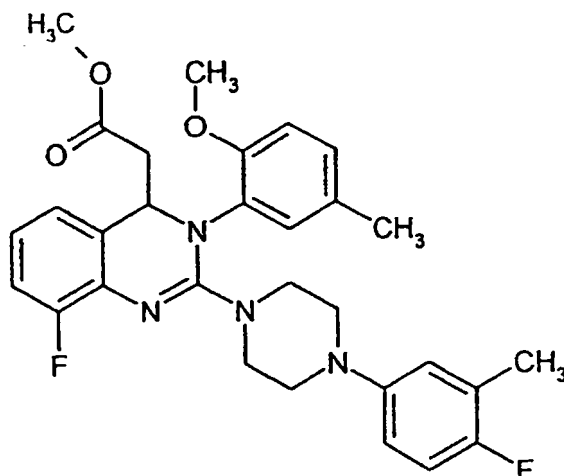
15 Este se sigue haciendo reaccionar sin posterior purificación.

EM-CL (método 3): $R_t = 2,55$ min, $2,66$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 589,3$ (M+H)⁺

Ejemplo 28A

20 *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*

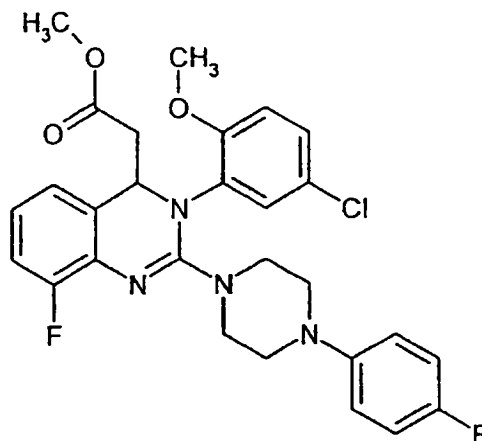


A partir de 0,60 g (1,76 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 10A, 376 mg (2,31 mmol) de 2-metoxi-5-metilfenilisocianato y 342 mg (1,76 mmol) de fenilpiperazina del Ejemplo 13A se obtienen después de purificar por medio de HPLC preparativa (método 5) 183 mg (16 % del valor teórico) de producto.

- 5 HPLC (método 1): $R_t = 4,77$ min
EM (IEN-pos): $m/z = 535,2$ (M+H)⁺

Ejemplo 29A

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

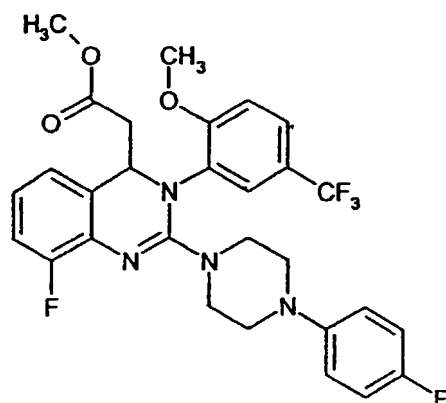


A partir de 1,0 g (2,2 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 10A, 423 mg (2,31 mmol) de 2-metoxi-5-clorofenilisocianato y 396 mg (2,2 mmol) de 4-fluorofenilpiperazina se obtienen, después de purificar por medio de HPLC preparativa (método 5), 621 mg (52 % del valor teórico) de producto.

- 15 HPLC (método 1): $R_t = 4,75$ min
EM (IEN-pos): $m/z = 541,2$ (M+H)⁺

Ejemplo 30A

- 20 *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 valor teórico)

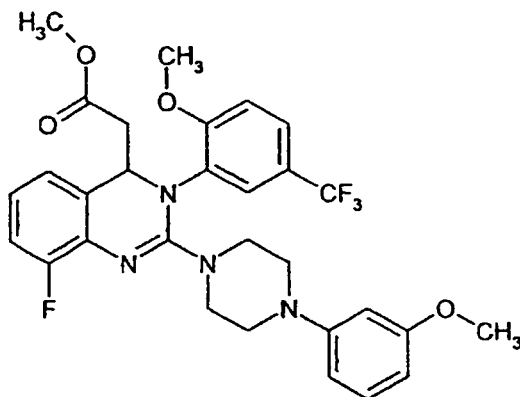
HPLC (método 1): $R_t = 4,8$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 575$ (M+H)⁺

10

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



15

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 del título.

Rendimiento: 1012 mg (97 % del valor teórico).

HPLC (método 6): $R_t = 4,8$ min

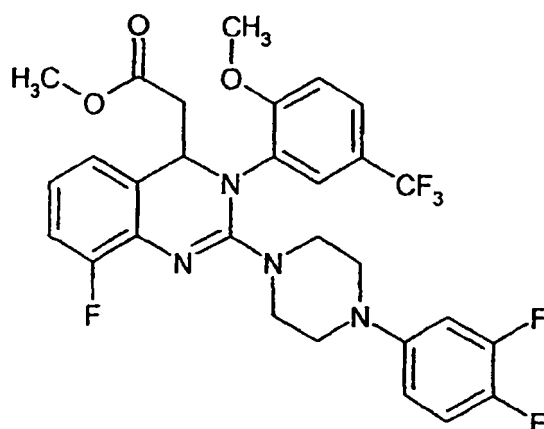
EM (IEN-pos): $m/z = 587$ (M+H)⁺

20

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

25



5 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]-metileno}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 del título por cromatografía en gel de sílice (diclorometano, diclorometano/acetato de etilo 10:1).

Rendimiento: 1027 mg (97 % del valor teórico)

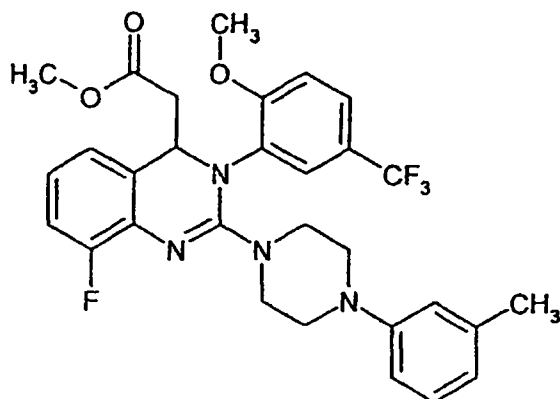
HPLC (método 1): $R_t = 4,8$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 593$ (M+H)⁺

10

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



15

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]-metileno}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.

20

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

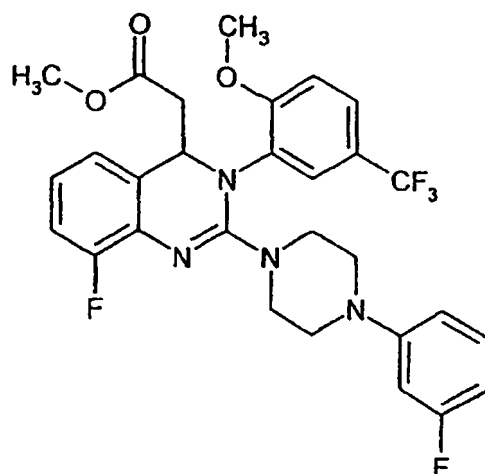
HPLC (método 1): $R_t = 4,8$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 571$ (M+H)⁺

25

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 del título.

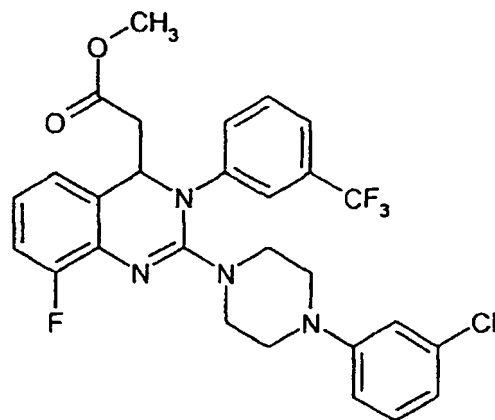
Rendimiento: 139,2 mg (96 % del valor teórico)

HPLC (método 1): $R_t = 4,8$ min

EM (IEN-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



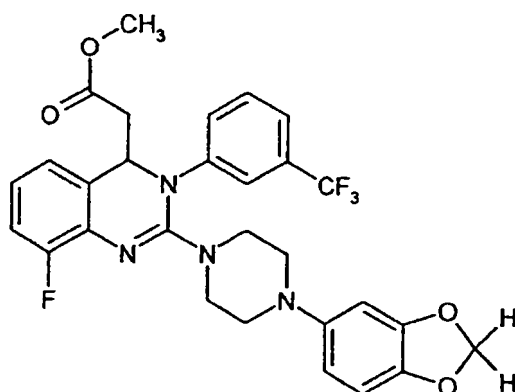
A partir de 93 mg (0,2 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 10A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [G] 51 mg (45 % del valor teórico) de producto.

EM-CL (método 3): $R_t = 4,78$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 561$ (M+H)⁺

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

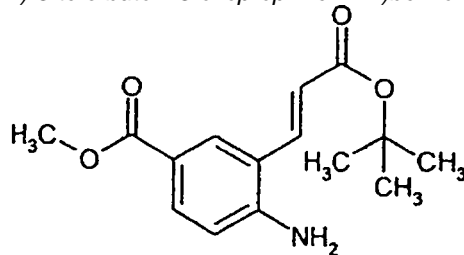


A partir de 4,19 g (9,2 mmol) de iminofosforano del Ejemplo 10A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [G] 3,67 g (70 % del valor teórico) de producto.

- 5 HPLC (método 1): $R_t = 4,67$ min
EM (IEN-pos): $m/z = 571$ (M+H)⁺

Ejemplo 37A

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

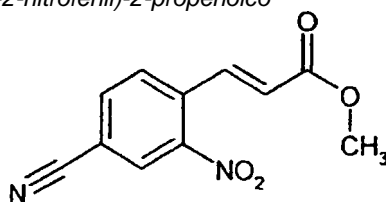


A partir de 25,0 g (90,2 mmol) de éster metílico del ácido 4-amino-3-yodobenzoico se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [A] 24,3 g (88 % del valor teórico) de producto.

- 15 HPLC (método 1): $R_t = 4,71$ min
EM (IQD-pos): $m/z = 295$ (M+NH₄)⁺

Ejemplo 38A

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



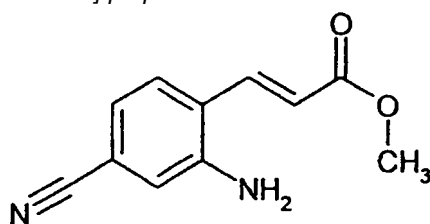
- 20 A partir de 3,00 g (17,0 mmol) de 4-ciano-2-nitrobenzaldehído se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [B] y recristalización en metanol 2,51 g (63 % del valor teórico) de producto.

- HPLC (método 1): $R_t = 4,06$ min
EM (IEN-pos): $m/z = 233$ (M+H)⁺

25

Ejemplo 39A

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

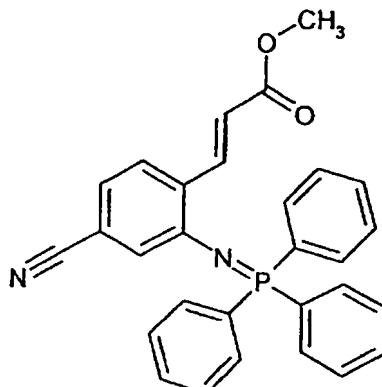


- 30 A partir de 1,0 g (4,31 mmol) de compuesto nitro del Ejemplo 38A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [D] (sin embargo, sin hervir sobre carbón activado) 793 mg (89 % del valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 3,99$ min

Ejemplo 40A

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



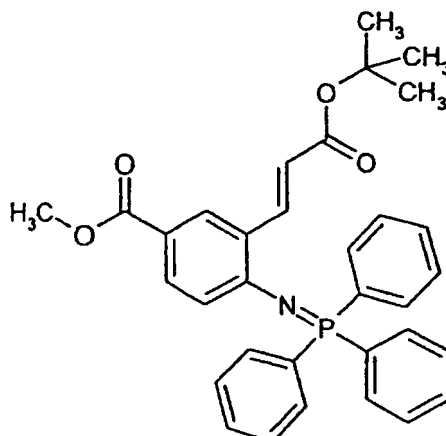
A partir de 0,75 g (3,71 mmol) de compuesto de amina del Ejemplo 39A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [E] 1,09 g (62 % del valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,30$ min

10 EM (IEN-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



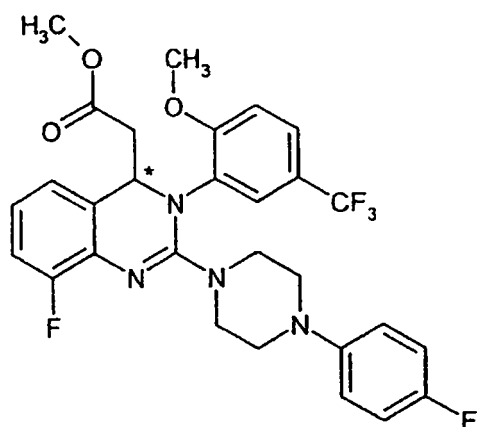
15 A partir de 19,0 g (68,5 mmol) de compuesto de amina del Ejemplo 37A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [E] 31,4 g (85 % del valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,69$ min

20 EM (IEN-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

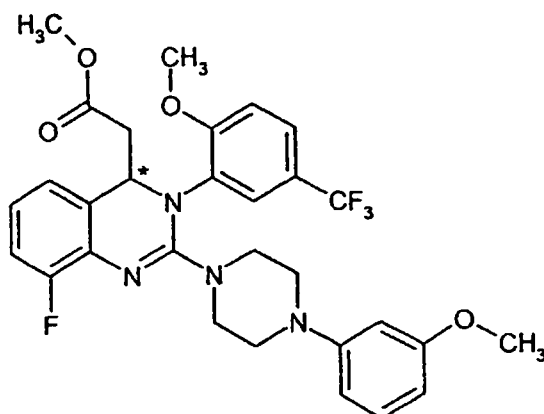


Se obtiene el compuesto como enantiómero A, separando el racemato del Ejemplo 30A por cromatografía de acuerdo con el método 15 en los enantiómeros. A partir de 231 g de racemato se obtienen 120 g del producto del título que se sigue haciendo reaccionar directamente.

5 EM (IEN-pos): $m/z = 575 (M+H)^+$

Ejemplo 43A

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

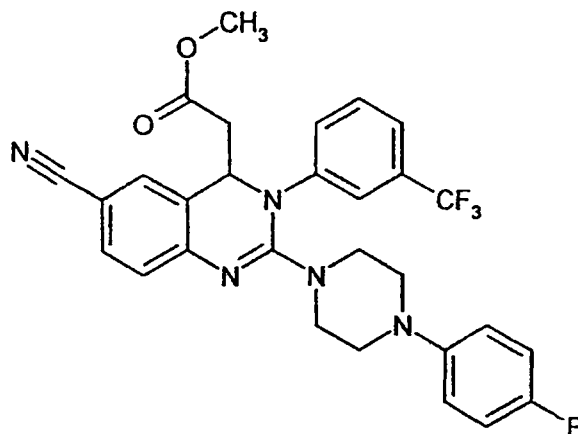


Se obtiene el compuesto como enantiómero A, separando el racemato del Ejemplo 31A por cromatografía de acuerdo con el método 15 en los enantiómeros. A partir de 231 g de racemato se obtienen 111 g (48 % del valor teórico) del producto del título.

15 EM (IEN-pos): $m/z = 587 (M+H)^+$

Ejemplo 44A

20 *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 valor teórico) de producto.

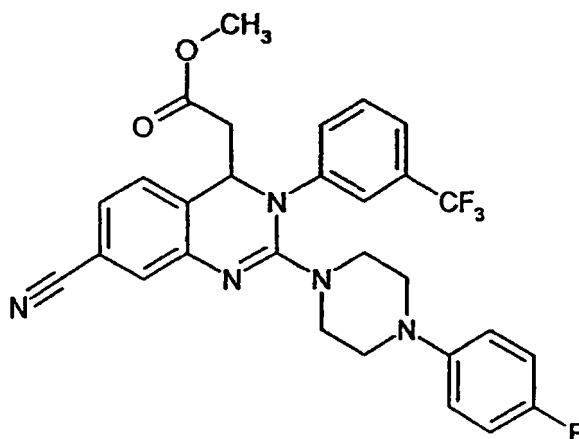
HPLC (método 1): $R_t = 4,65$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 552$ (M+H)⁺

5

Ejemplo 45A

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



10

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 valor teórico) de producto.

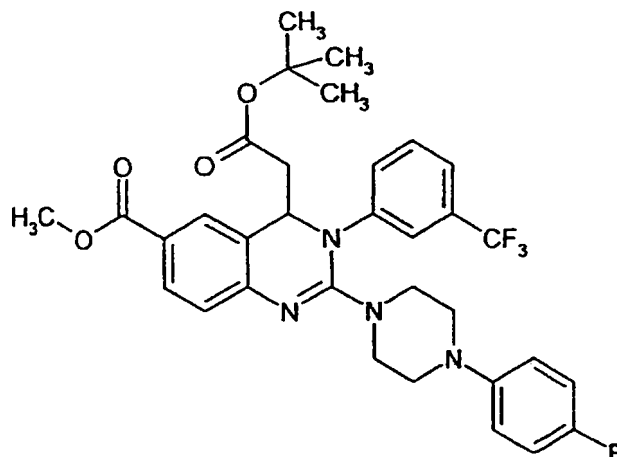
HPLC (método 1): $R_t = 4,72$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 552$ (M+H)⁺

15

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



20

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 valor teórico) de producto.

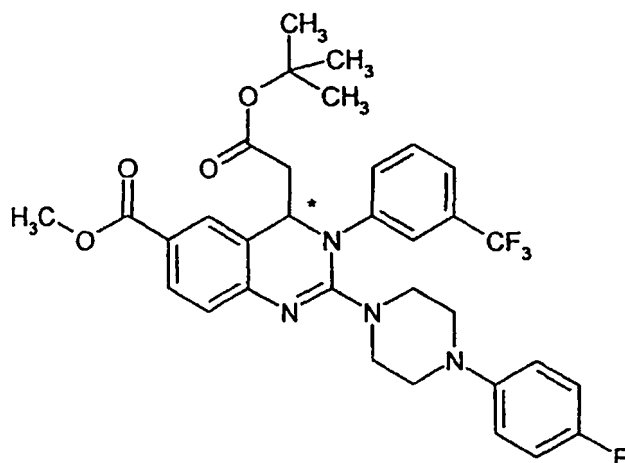
HPLC (método 1): $R_t = 5,03$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 627$ (M+H)⁺

25

Ejemplo 47A

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



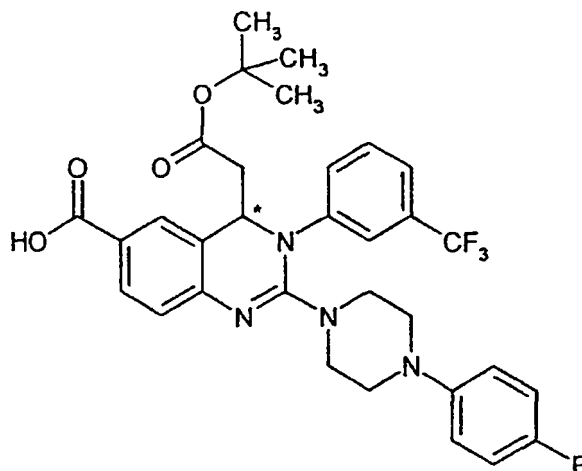
Este compuesto se obtiene como enantiómero A después de la separación de enantiómeros de 3,5 g del Ejemplo 46A (1,4 mg, 20 % del valor teórico).

HPLC (método 1): $R_t = 4,91$ min

5 EM (IEN-pos): $m/z = 627$ (M+H)⁺

Ejemplo 48A

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



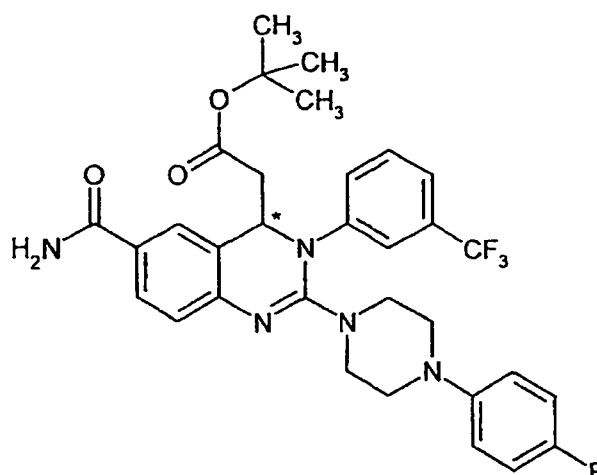
Se disuelven 1,3 g (2,0 mmol) de éster metílico del ácido carboxílico del Ejemplo 47A en 12 ml de dioxano, se mezclan con 2,4 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido de potasio y se agita durante 5 horas a 60 °C. Se regula con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico a pH = 4, la mezcla de reacción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

15 HPLC (método 1): $R_t = 4,85$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 613$ (M+H)⁺

Ejemplo 49A

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

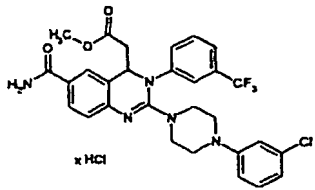
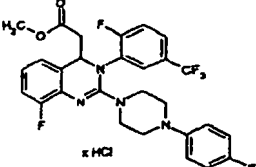
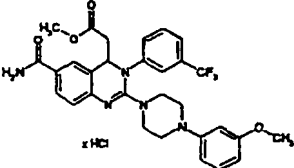
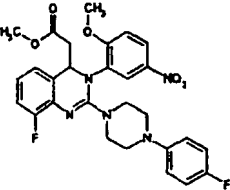
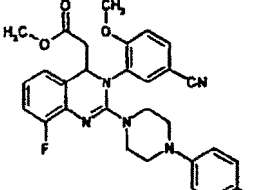
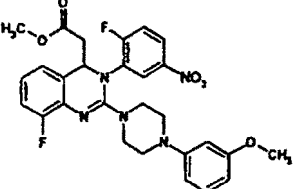
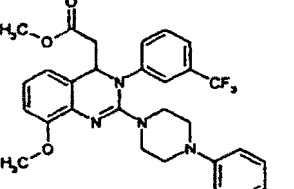


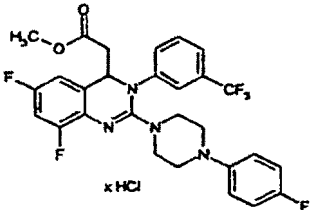
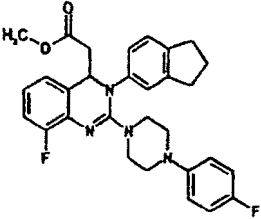
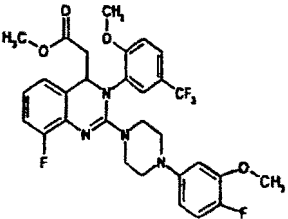
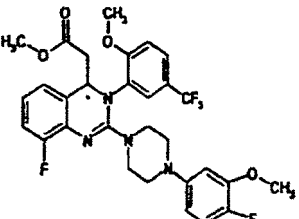
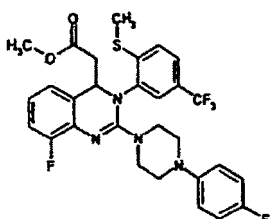
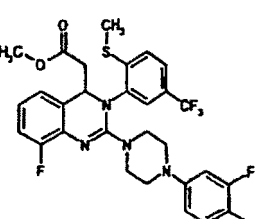
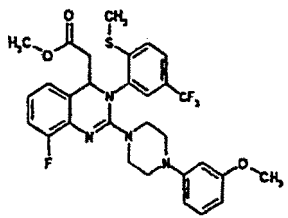
- 5 Se suspenden 560 mg (0,9 mmol) de ácido carboxílico del Ejemplo 48A con 2,6 mmol de cloruro de aluminio, 1,1 mmol de hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol y 1,1 mmol de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida en DMF. Se añaden 2,6 mmol de N,N-diisopropilamina y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con 20 ml de acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato 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 valor teórico) de producto.
- 10 HPLC (método 1): $R_t = 4,73$ min
EM (IEN-pos): $m/z = 612$ (M+H)⁺

15 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

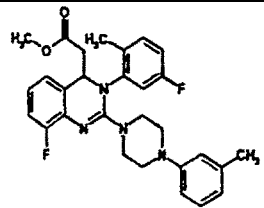
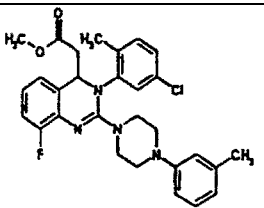
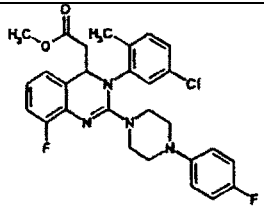
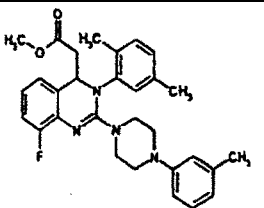
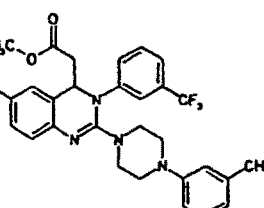
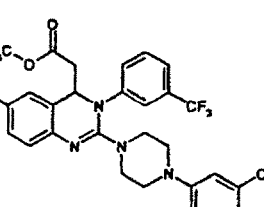
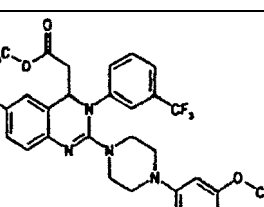
Ejemplo N.º	Estructura	R_t [min]	Método de HPLC	EM IENpos. [M+H] ⁺
50A		4,53	1	561 [M+H-HCl] ⁺
51A		4,22	1	556 [M+H-HCl] ⁺
52A		4,36	1	552 [M+H-HCl] ⁺

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
57A		4,28	1	518
58A		4,41	1	538
59A		4,82	1	557

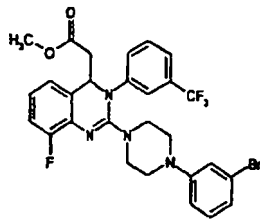
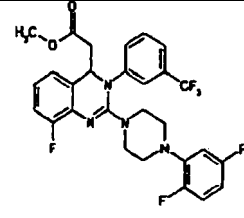
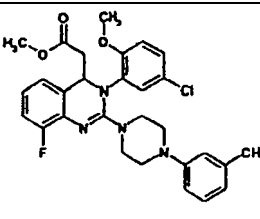
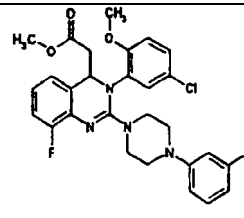
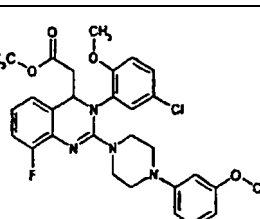
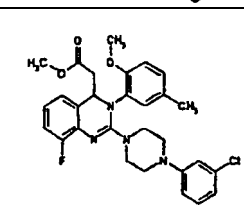
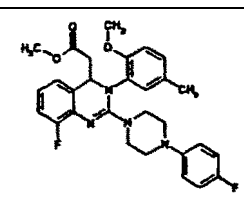
60A		4,61	1	549 [M+H-HCl] ⁺
61A		4,89	1	517
62A		4,81	6	605
63A		4,60	6	591
64A		4,85	6	591
65A		4,92	6	609
66A		4,83	1	603

67A		4,78	1	587
68A		5,13	1	563
69A		4,76	1	563
70A		4,81	1	581
71A		5,21	1	581
72A		5,12	1	575
73A		4,98	1	559

74A		4,86	1	591
75 A		4,86	6	593
76A		4,94	1	547
77A		4,82	1	539
78A		4,92	1	589
79A		4,57	1	582
80A		2,38	3	495

81A		1,95	9	491
82A		1,97	9	507
83A		1,93	9	511
84A		1,90	9	487
85A		4,87	1	541
86A		4,91	1	561
87A		4,76	1	557

88A		4,65	1	552
89A		4,77	1	568
90A		4,62	1	564
91A		5,00	1	609
92A		4,70	1	563
93A				577
94A		4,74	1	545

95A		4,90	1	605
96A		4,83	1	563
97A		4,82	1	537
98A		4,90	1	557
99A		4,81	1	553
100A				
101A		4,78	1	521

102A		4,73	1	517
103A		3,10	16	533
104A		2,75	17	555
105A		2,95	17	555
106A		4,74	1	545
107A		4,93	1	541
108A		5,08	1	575

109A		4,88	1	563
110A		4,54	1	531 [M+H-HCl] ⁺
111A		4,54	1	571 [M+H-HCl] ⁺

Ejemplos de realización

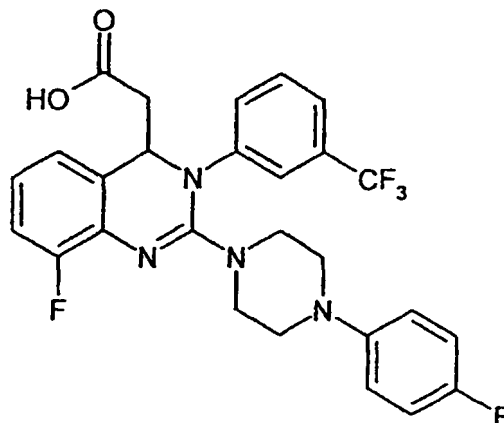
Protocolo general de trabajo [H]: saponificación de éster de los ésteres de ácido quinazolilacético

5 Se disuelve 1,0 equivalente del éster de ácido quinazolilacético en dioxano y se añaden 5,0 equivalentes de solución de hidróxido de sodio 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 recoge luego en agua y se regula con ácido clorhídrico 1 N a pH 5. Se filtra el precipitado producido, se lava con un poco de agua y éter dietílico

10 y se lo seca a alto vacío a temperatura ambiente. Como alternativa, 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.

15 Ejemplo 1

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



20 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 valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,49$ min

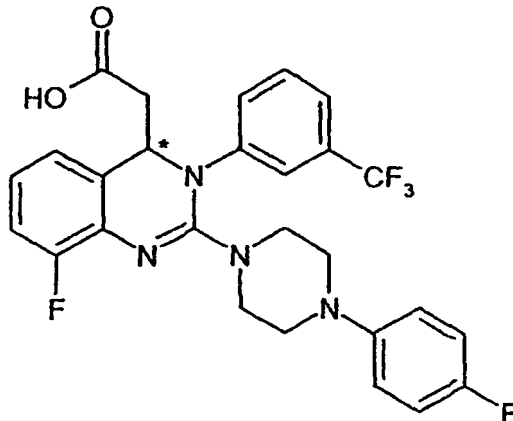
EM (IEN-pos): $m/z = 530,7$ (M+H)⁺

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 (db, 4H); 2,91 (db, 4H); 2,73 (dd, 1H); 2,54 (dd, 1H).

Ejemplo 2

5 *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 valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,59$ min

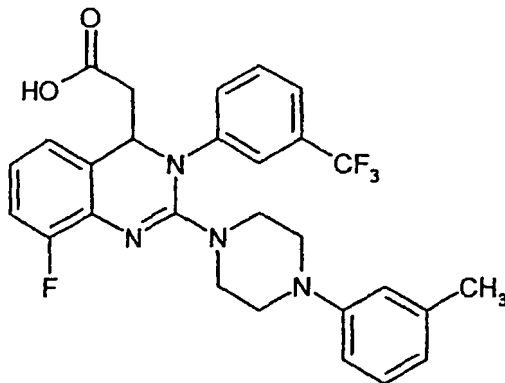
10 EM (IEN-pos): $m/z = 530,8$ (M+H)⁺

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).

Ejemplo 3

15

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



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 valor teórico) de producto.

20 HPLC (método 1): $R_t = 4,56$ min

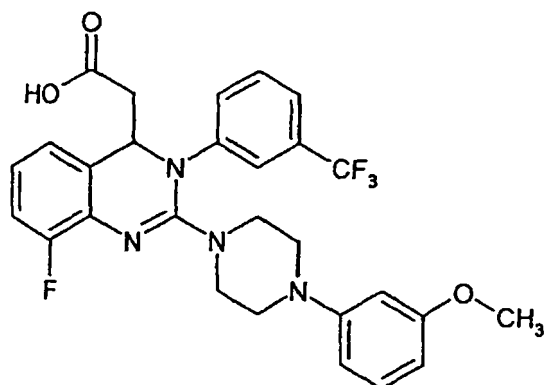
EM (IEN-pos): $m/z = 526,9$ (M+H)⁺

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 (db, 4H); 2,69-2,55 (m, 2H, parcialmente bajo señal de DMSO); 2,23 (s, 3H).

25

Ejemplo 4

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



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 valor teórico) de producto.

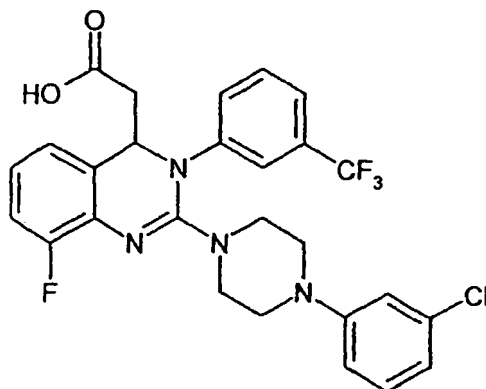
HPLC (método 1): $R_t = 4,46$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 542,9$ (M+H)⁺

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 (db, 4H); 3,06 (db, 4H); 2,58-2,52 (m, 2H).

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 valor teórico) de producto.

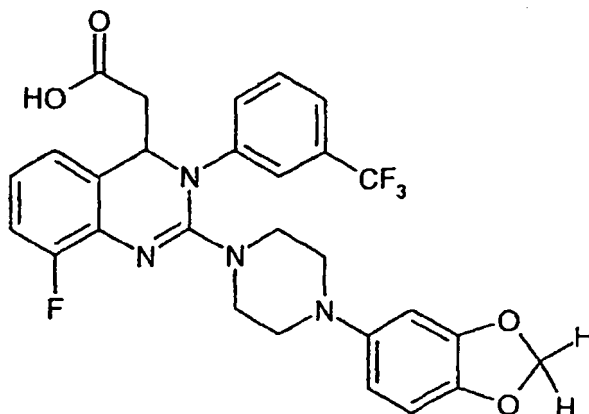
HPLC (método 1): $R_t = 4,64$ min

EM (IEN-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 (db, 4H); 3,11 (db, 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 valor teórico) de producto.

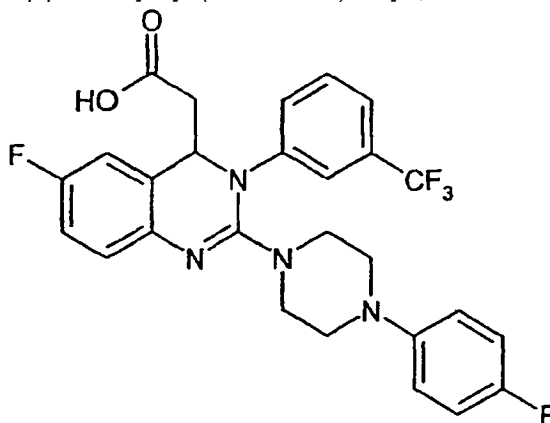
HPLC (método 1): $R_t = 4,44$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 557,2$ (M+H)⁺

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 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 (sb, 3H); 2,94-2,85 (m, 5H); 2,59 (dd, 1H).

Ejemplo 7

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



10 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 valor teórico) de producto.

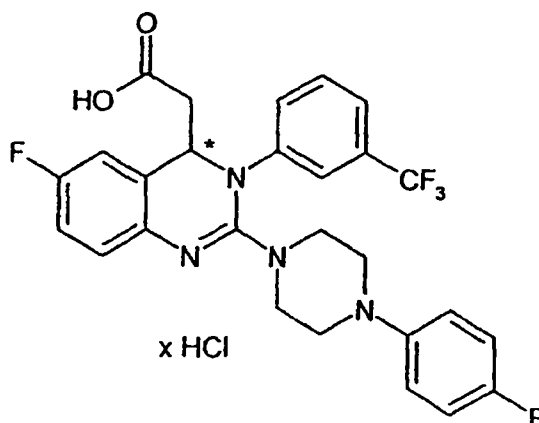
HPLC (método 1): $R_t = 4,63$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 530,9$ (M+H)⁺

15

Ejemplo 8

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



20 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 valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,53$ min

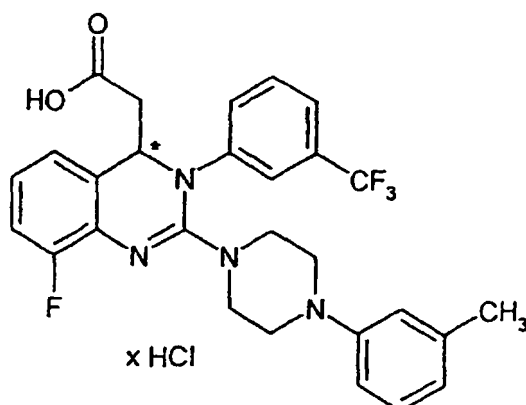
25 EM (IEN-pos): $m/z = 530,8$ (M+H-HCl)⁺

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 (sb, 3H); 3,02-2,99 (m, 1H); 2,94 (sb, 4H); 2,80 (dd, 1H).

Ejemplo 9

30

Clorhidrato 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 valor teórico) de producto. Después de la separación de enantiómeros de acuerdo con el método 4, se obtiene el producto como enantiómero A.

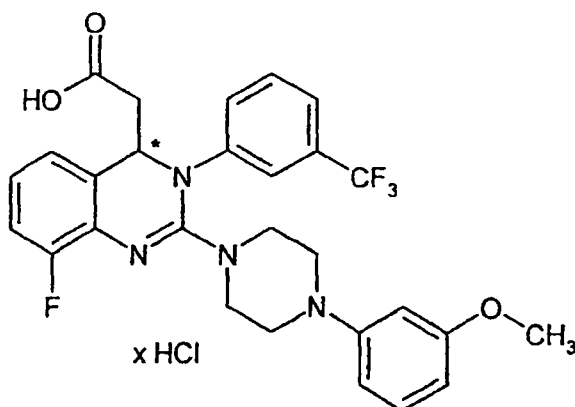
5 HPLC (método 1): $R_t = 4,68$ min

EM (IEN-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).

10 Ejemplo 10

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



15 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 valor teórico) de producto.

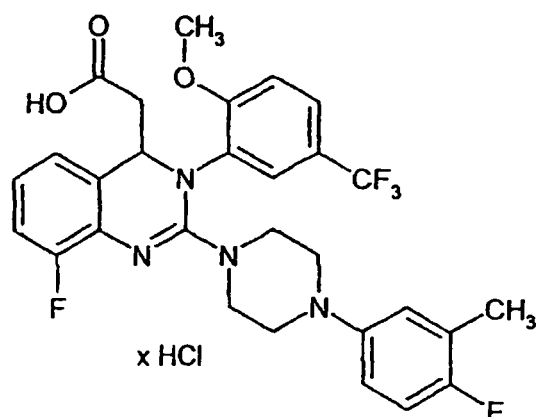
HPLC (método 1): $R_t = 4,48$ min

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

20 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

25 Clorhidrato 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 en bruto 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 posterior recogida del producto en metanol/ácido clorhídrico 1 N y nueva evaporación del disolvente, 283 mg (22 % del valor teórico) de clorhidrato.

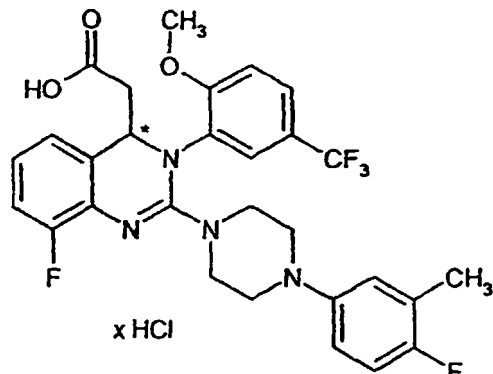
HPLC (método 1): $R_t = 4,58$ min

EM (IEN-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

Clorhidrato 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 clorhidrato del Ejemplo 11 en diclorometano y la fase orgánica se extrae dos veces con solución saturada de hidrogenocarbonato 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 valor 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 posterior recogida del producto en metanol/ácido clorhídrico 1 N y nueva evaporación del disolvente, 80 mg (78 % del valor teórico) del enantiómero A.

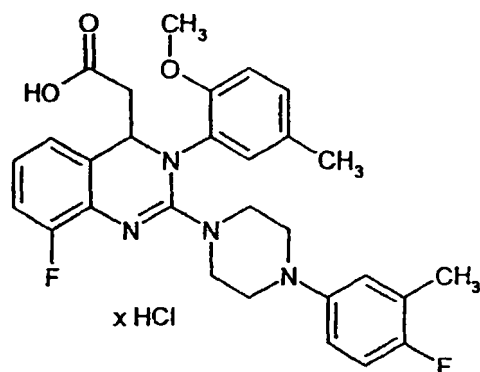
HPLC (método 6): $R_t = 4,66$ min

EM (IEN-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); 2,772,72 (m, 1H); 2,24, 2,23 (2x s, 3H).

Ejemplo 13

Clorhidrato 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 en bruto 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 posterior recogida del producto en metanol/ácido clorhídrico 1 N y nueva evaporación del disolvente, 135 mg (67 % del valor teórico) de clorhidrato.

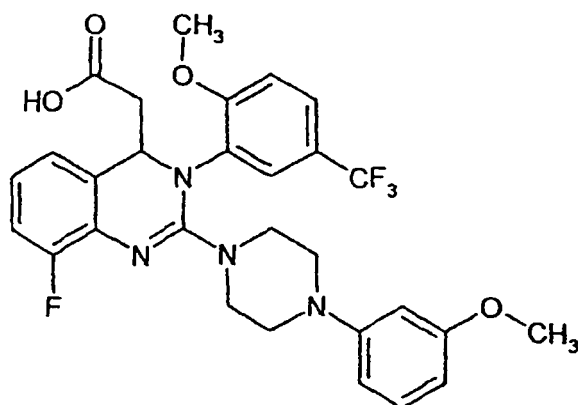
HPLC (método 1): $R_t = 4,67$ min

EM (IEN-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.

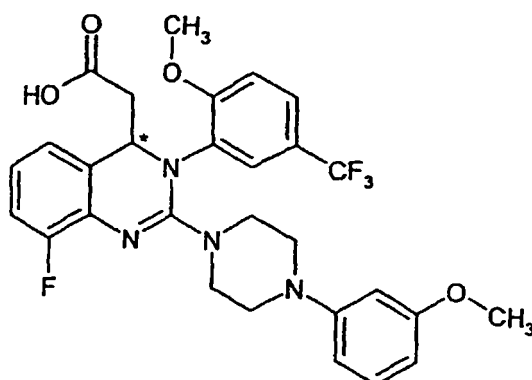
Rendimiento: 801 mg (93 % del valor teórico)

HPLC (método 1): $R_t = 4,5$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 573$ (M+H)⁺

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 en bruto por cromatografía en gel de sílice y luego se disuelve en solución de hidróxido de sodio 1 N y se extrae con éter dietílico. Tras acidificar con ácido clorhídrico 1 N, se filtra el producto y se seca al vacío.

5 Rendimiento: 105 mg (21 % del valor teórico)

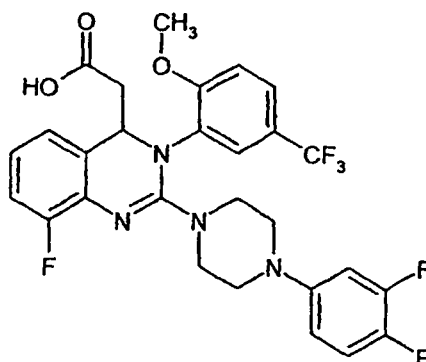
EM (IEN-pos): $m/z = 573 (M+H)^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 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 (sb, 3H); 4,8-5,05 (sb, 1H); 6,3-6,4 (m, 2H); 6,4-6,5 (m, 1H); 6,8-7,65 (m, 6H); 12,5 (sb, 1H).

10 Como alternativa, se obtiene el producto del título 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 valor teórico) de producto del título.

Ejemplo 16

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



20 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.

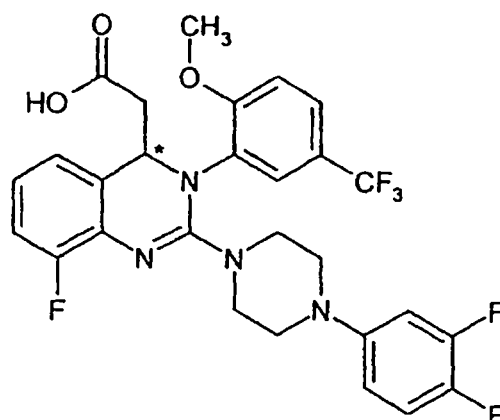
Rendimiento: 775 mg (90 % del valor teórico)

HPLC (método 1): $R_t = 4,5$ min

25 EM (IEN-pos): $m/z = 579 (M+H)^+$

Ejemplo 17

30 *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 en bruto por cromatografía en gel de sílice (diclorometano, diclorometano/metanol 20:1, 10:1), se disuelve en solución de hidróxido de sodio 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.

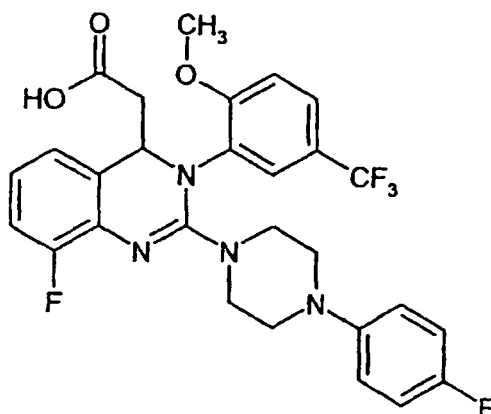
Rendimiento: 86 mg (17 % del valor teórico)

EM (IEN-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.

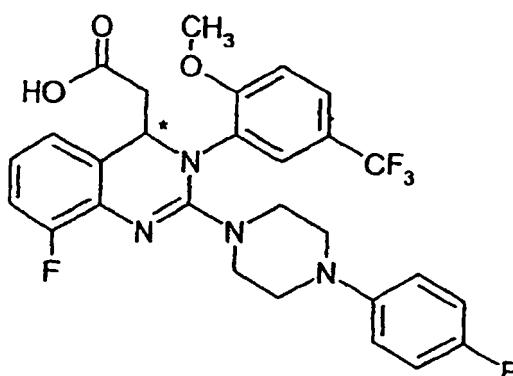
Rendimiento: 14,5 g (99 % del valor teórico)

HPLC (método 1): $R_t = 4,5$ min

EM (IEN-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 en bruto 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.

5 Rendimiento: 5,85 g (41 % del valor teórico)

EM (IEN-pos): $m/z = 561 (M+H)^+$

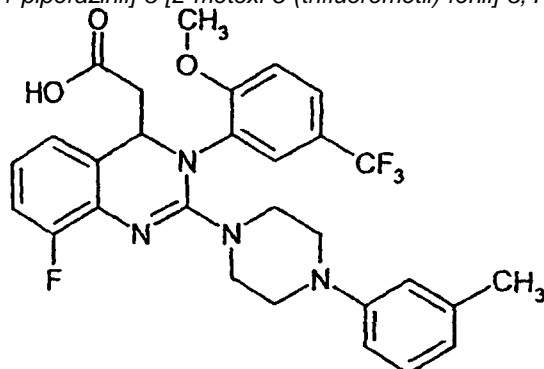
HPLC (método 1): $R_t = 4,5 \text{ min}$

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

10 Como alternativa, se obtiene el producto del título 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 valor teórico) de producto del título.

15 Ejemplo 20

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



20 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 recoge 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.

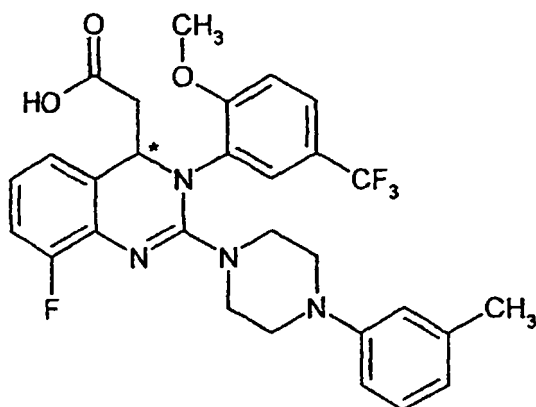
Rendimiento: 788 mg (91 % del valor teórico)

EM (IEN-pos): $m/z = 557 (M+H)^+$

25 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 en bruto en solución de hidróxido de sodio 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.

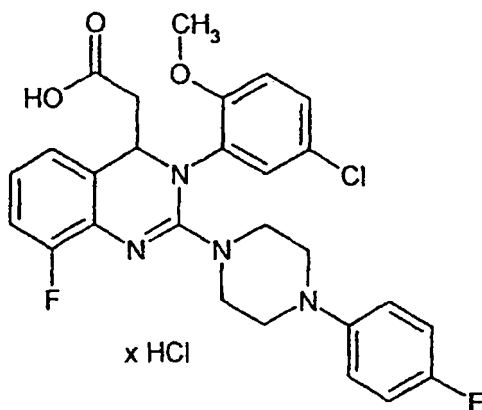
Rendimiento: 104 mg (21 % del valor teórico)

EM (IEN-pos): $m/z = 557 (M+H)^+$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 2,2 (sb, 3 H); 2,35-2,5 (m, 1H); 2,6-3,1 (m, 5H); 3,3-3,6 (m, 4H); 3,8 (sb, 3 H); 4,9 (sb, 1H); 6,5-6,7 (m, 3H); 6,8-7,7 (m, 7H); 12,6 (sb, 1H).

Ejemplo 22

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



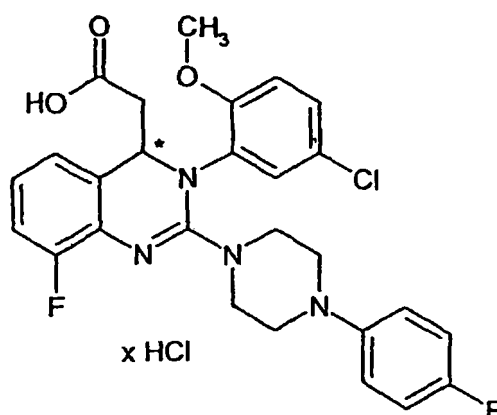
A partir de 621 mg (1,15 mmol) del éster del Ejemplo 29A se obtienen de acuerdo con el protocolo general de trabajo [H] y después de purificar por medio de HPLC preparativa (método 5) y coevaporar con metanol/ácido clorhídrico 1 N, 330 mg (51 % del valor teórico) de producto.

HPLC (método 1): $R_t = 4,58$ min

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

Ejemplo 23

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



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 posterior recogida del producto en metanol/ácido clorhídrico 1 N y nueva evaporación del disolvente, 174 mg (50 % del valor teórico) de clorhidrato.

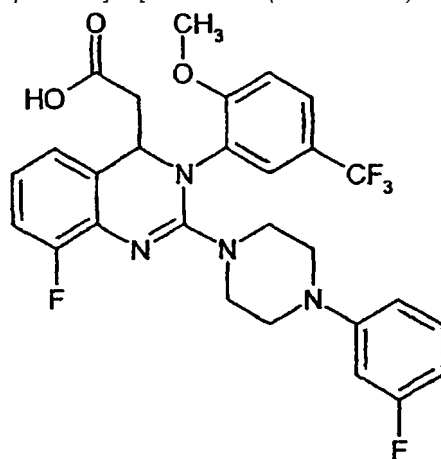
5 HPLC (método 1): $R_t = 4,51$ min

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

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).

10 Ejemplo 24

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



15 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 solución de hidróxido de sodio 1 N y se agita durante 3 horas a 50 °C. Tras eliminar el disolvente, se recoge 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.

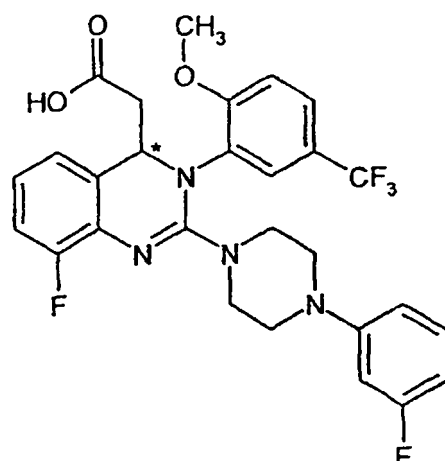
Rendimiento: 76 mg (67 % del valor teórico)

20 HPLC (método 1): $R_t = 4,6$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 561$ (M+H)⁺

Ejemplo 25

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 en bruto por cromatografía en gel de sílice (ácido acético, diclorometano/metanol 10:1) y se seca al vacío.

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

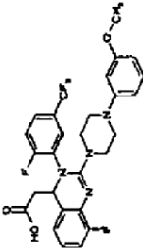
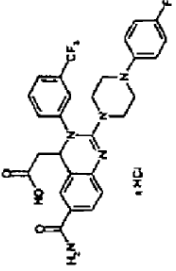
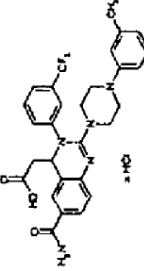
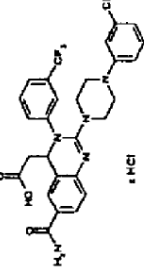
5 EM-CL (método 7): $R_t = 2,50$ min

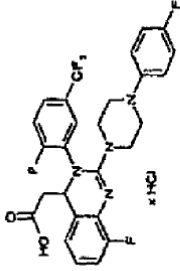
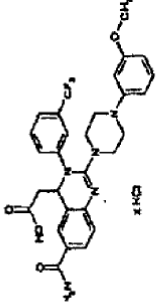
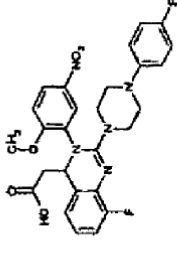
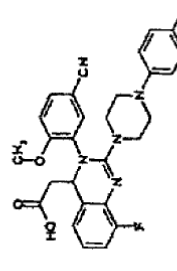
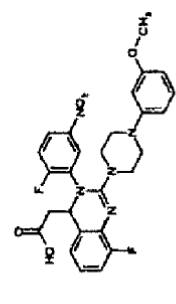
EM (IEN-pos): $m/z = 561$ (M+H)⁺

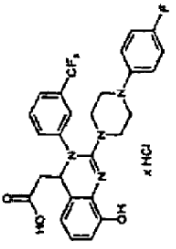
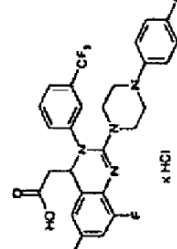
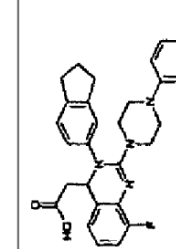
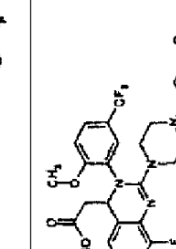
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,35-2,5 (m, 1H); 2,7-3,1 (m, 5H); 3,3-3,6 (m, 4H); 3,8 (s_b, 3H); 4,84,9 (m, 1H); 6,45-6,6 (m, 1H); 6,6-6,7 (m, 2H); 6,8-6,9 (m, 2H); 6,98-7,1 (m, 1H); 7,1-7,6 (m, 4H); 12,4 (s_b, 1H).

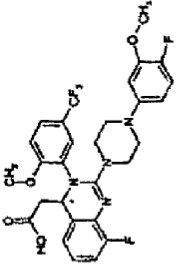
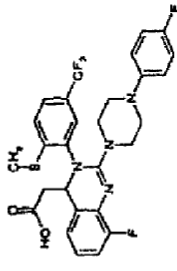
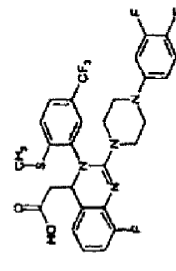
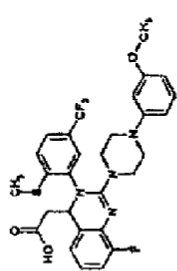
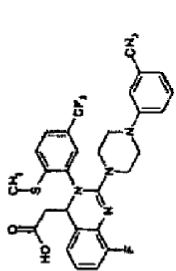
10 Los Ejemplos 26 a 34 y 36 a 89 de la Tabla 2 se pueden preparar de acuerdo con los protocolos generales de trabajo [A] a [H] a partir de los correspondientes compuestos de partida y el Ejemplo 35 se puede preparar tal como se describe a continuación de la Tabla 2.

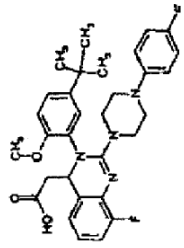
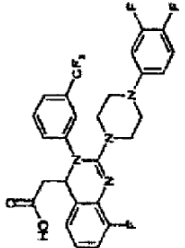
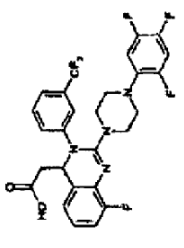
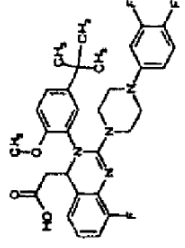
15

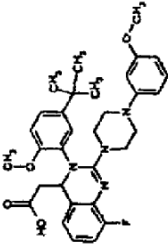
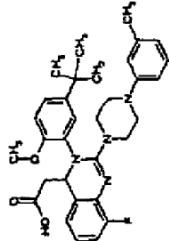
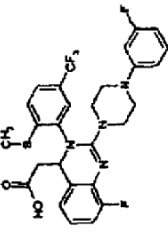
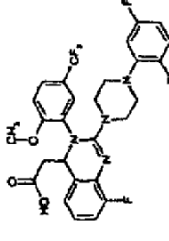
Ejemplo N.º	Estructura	Peso molecular [g/mol]	Compuesto de partida Ejemplo	R _t [min]	Método de HPLC	EM
26		597,0	50A	4,53	1	561 [M+H-HCl] ⁺
27		592,0	51A	4,22	1	556 [M+H-HCl] ⁺
28		588,0	52A	4,36	1	552 [M+H-HCl] ⁺
29		608,4	53A	4,37	1	572 [M+H-HCl] ⁺

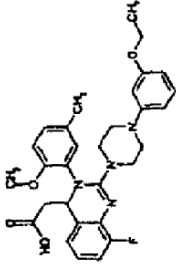
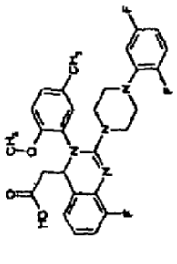
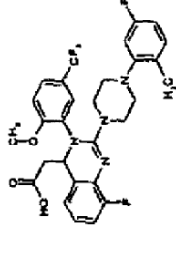
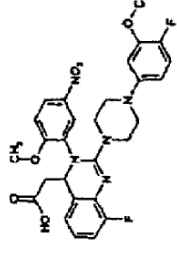
30		584,9	54A	4,54	1	548 [M+H-Cl] ⁺
31		604,0	55A	4,27	1	568 [M+H-Cl] ⁺
32		537,5	56A	4,30	1	538 [M+H] ⁺
33		517,5	57A	4,28	1	518 [M+H] ⁺
34		537,5	58A	4,41	1	538 [M+H] ⁺

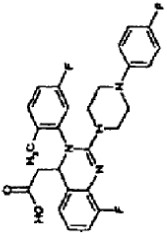
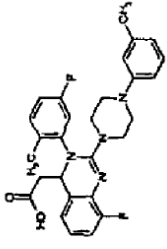
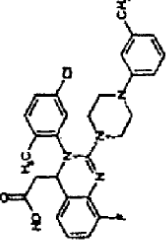
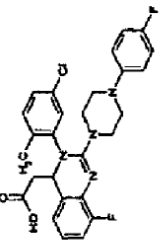
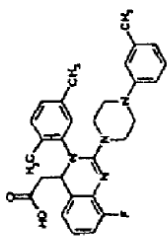
35		565,0	89	4,47	1	529 [M+HCl] ⁺
36		584,9	60A	4,61	1	549 [M+HCl] ⁺
37		502,6	61A	4,6	1	503 [M+H] ⁺
38		590,6	62A	4,6	6	591 [M+H] ⁺

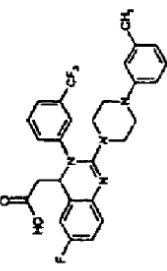
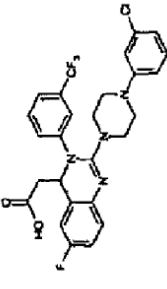
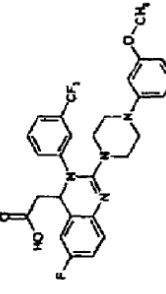
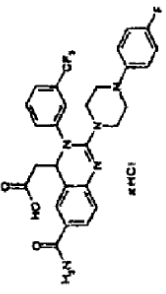
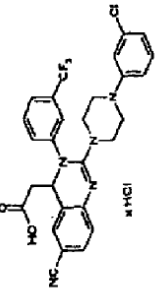
39		590,6	63A	4,53	1	591 591 [M+H] ⁺
40		576,6	64A	4,5	6	577 [M+H] ⁺
41		594,6	65A	4,5	6	595 [M+H] ⁺
42		588,6	66A	4,4	6	589 [M+H] ⁺
43		572,6	67A	4,5	6	573 [M+H] ⁺

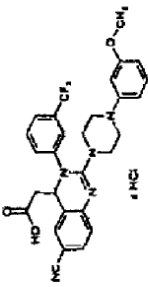
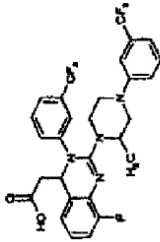
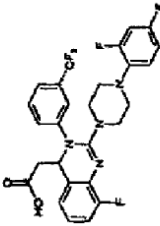
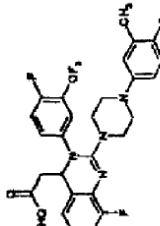
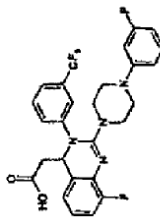
44		548,6	68A	4,9	1	549 [M+H] ⁺
45		548,5	69A	4,67	1	549 [M+H] ⁺
46		566,5	70A	4,60	1	567 [M+H] ⁺
47		566,6	71A	4,9	1	567 567 [M+H] ⁺

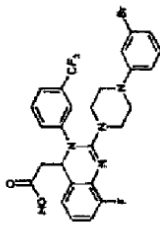
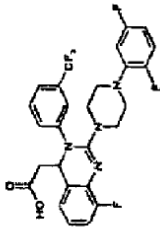
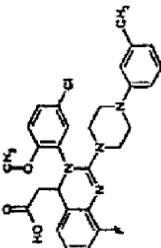
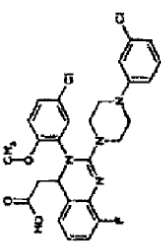
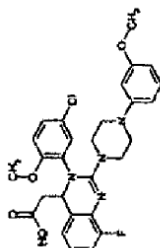
48		560,7	72A	4,8	1	561 [M+H] ⁺
49		544,7	73A	5,0	1	545 [M+M] ⁺
50		576,6	74A	4,6	1	577 [M+H] ⁺
51		578,5	75A	4,7	1	579 [M+H] ⁺

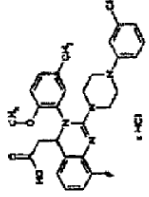
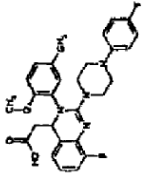
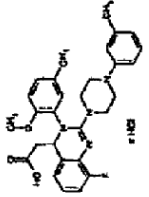
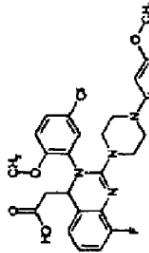
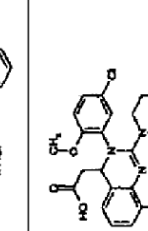
52		532,6	76A	4,6	1	561 [M+H] ⁺
53		524,5	77A	4,5	1	525 [M+H] ⁺
54		574,6	78A	4,7	1	575 [M+H] ⁺
55		567,6	79A	4,3	1	568 [M+H] ⁺

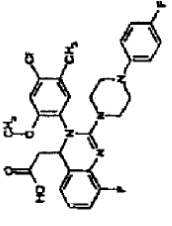
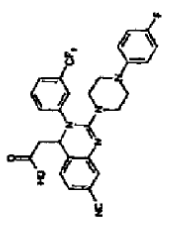
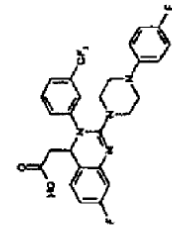
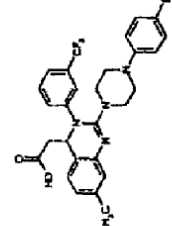
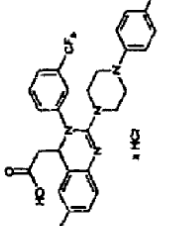
56		494,5	80A	2,77	10	495 [M+H] ⁺
57		490,6	81A	1,94	9	491 [M+H] ⁺
58		507,0	82A	1,97	9	507 [M+H] ⁺
59		511,0	83A	1,93	9	511 [M+H] ⁺
60		486,6	84A	1,90	9	487 [M+H] ⁺

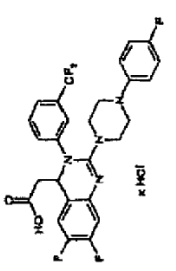
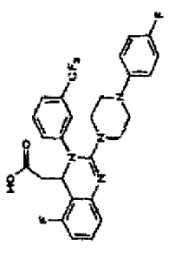
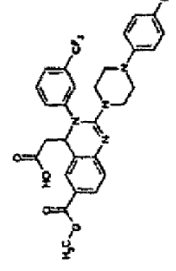
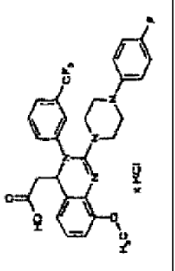
61		526,5	85A	4,69	1	527 [M+H] ⁺
62		545,0	86A	3,57	8	547 [M+H] ⁺
63		542,5	87A	3,37	8	543 [M+H] ⁺
64		574,0	88A	4,43	1	538 [M+H-HCl] ⁺
65		590,4	89A	4,58	1	554 [M+H-HCl] ⁺

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

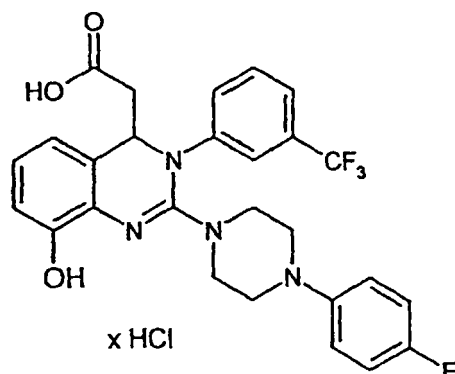
76		559,5	100A	4,63	6	523 [M+H-HCl] ⁺
77		506,6	101A	4,52	6	507 [M+H] ⁺
78		539,0	102A	4,63	6	503 [M+H-HCl] ⁺
79		555,0	103A	4,41	6	519 [M+H-HCl] ⁺
80		577,5	104A	4,53	6	541 [M+H-HCl] ⁺

81		541,0	105A	4,68	1	541 [M+H] ⁺
82		537,5	45A	4,52	1	538 [M+H] ⁺
83		530,5	106A	4,51	1	531 [M+H] ⁺
84		526,5	107A	4,70	1	527 [M+H] ⁺
85		583,4	108A	4,61	1	547 [M+H-HCl] ⁺

86		585,0	109A	4,82	1	549 [M+H-HCl] ⁺
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] ⁺

Ejemplo 35

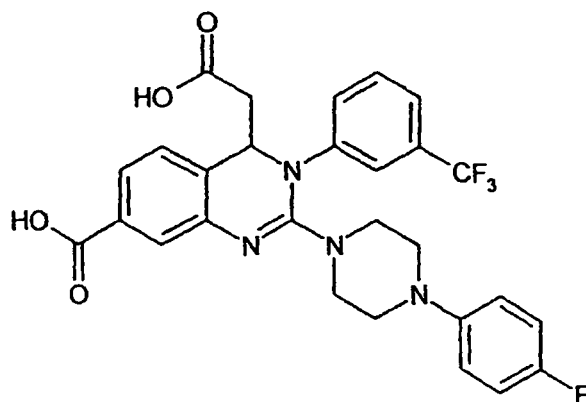
Ácido {2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-8-hidroxi-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



- 5 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 valor teórico) de producto.
 10 HPLC (método 1): $R_t = 4,47$ min
 EM (IEN-pos): $m/z = 529$ (M+H-HCl)⁺

Ejemplo 90

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

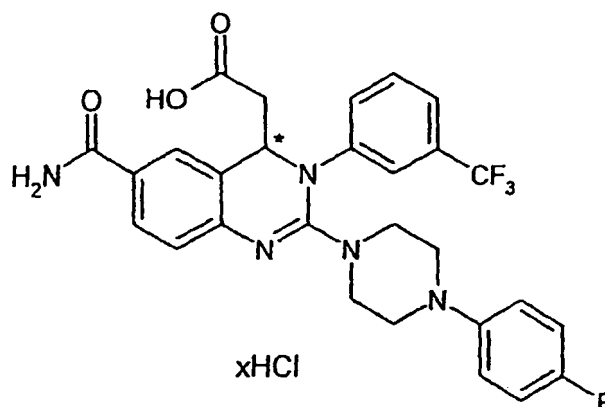


- 20 Se suspenden 100 mg (0,16 mmol) del éster del Ejemplo 45A en ácido clorhídrico semiconcentrado y se agita la mezcla de reacción durante 42 horas a 90 °C. Después de enfriar, se regula con solución de hidróxido de sodio al 20 % a pH = 4, el residuo que se forma se filtra, se lava con agua y se seca al vacío.
 Rendimiento: 64 mg (66 % del valor teórico)
 HPLC (método 1): $R_t = 4,38$ min
 EM (IEN-pos): $m/z = 557$ (M+H)⁺

25

Ejemplo 91

Clorhidrato 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.

5 Rendimiento: 564 mg (99 % del valor teórico)

HPLC (método 1): $R_t = 4,25$ min

EM (IEN-pos): $m/z = 556$ (M+H-HCl)⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 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).

10

B. Evaluación de la eficacia fisiológica

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

15 Pruebas de citopatogenicidad anti-HCMV (anti-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 en cada caso 98 μ l de medio de cultivo celular en la fila 2 A-H en determinación doble, se realizan diluciones 1:2 con 50 μ l de medio por vez hasta la fila 11 de la placa de 96 pocillos. Los pocillos en las filas 1 y 12 contienen cada una 50 μ l de medio. A los pocillos se agregan luego mediante pipeta cada vez 150 μ l de una suspensión de 1×10^4 células (fibroblastos de prepucio humanos [NHDF]) (fila 1 = control celular) o bien en las filas 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 fila 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]). Los pocillos se fijan luego mediante la adición de una mezcla de formalina y colorante Giemsa y se tiñen (30 minutos), se lavan con agua bidestilada y se secan en la estufa de secado a 50 °C. Posteriormente, las placas son evaluadas de forma visual mediante un microscopio con retroiluminación (Plaque Multiplier de la empresa Technomara).

30

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

35 CC_{50} (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;

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

40

$$\text{IS (índice de selectividad)} = \frac{CC_{50} \text{ (NHDF)}}{CE_{50} \text{ (HCMV)}}$$

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

Tabla A

Ejemplo N.º	NHDF CC_{50} [μ M]	HCMV CE_{50} [μ M]	IS 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:

5 **Modelo de HCMV Xenograft-Gelfoam®**

Animales:

10 Se adquirieron ratones con inmunodeficiencia hembra 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.

Cultivo de virus:

15 Se cultiva 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 de medio esencial mínimo (MEM), suero bovino fetal al 10 % (FKS) con DMSO al 10 % a -40 °C.
20 Después de la dilución serial de las células infectadas por virus en etapas de a diez, se realiza la determinación del título en placas de 24 pocillos de células NHDF confluentes, después de la tinción vital con rojo neutro.

Preparación de las esponjas, trasplante, tratamiento y evaluación:

25 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 células NHDF infectadas por el virus (infección por HCMV-Davis o HCMV AD169 M.O.I. = 0,03) 3 horas después de la infección y se dejan gotear en 20 µl de MEM, 10 % de FKS sobre una esponja húmeda. Aproximadamente 16 horas
30 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 fibroblastos (bFGF). Para el trasplante, los ratones con inmunodeficiencia se anestesian con avertina o con una mezcla de ketamina/xilazina/acepromazina, se elimina el pelaje del lomo utilizando una rasuradora, se abre la epidermis 1-2 cm, se relaja y se trasplantan las esponjas húmedas debajo de la piel del lomo. La herida de la intervención se cierra con adhesivo para tejidos. 6 horas
35 después del trasplante, los ratones pueden recibir su primer tratamiento (el día de la operación se aplica un tratamiento). En los días siguientes, durante un período de 8 días se realiza el tratamiento tres veces por día (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 o 10 o 30 o 60 o 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 por el virus son liberadas mediante digestión con colagenasa (330 U/1,5 ml) de la esponja y son conservadas en presencia de MEM, suero bovino fetal al 10 %, 10 % de DMSO a -
40 140 °C. La evaluación se realiza después de la dilución serial de las células infectadas por virus en etapas de a diez mediante la determinación del título en placas de 24 pocillos de células NHDF confluentes tras la tinción 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.

Ensayo de inhibición de CYP

50 Para el estudio de la inhibición a base del mecanismo (irreversible) de CYP3A4, se incubaba la sustancia de ensayo a 37 °C en diferentes concentraciones con microsomas de hígado humano (2 mg/ml de proteína microsómica) en tampón 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.
55

La primera alícuota se incubaba 1:50 en una nueva solución de incubación (tampón fosfato, sistema generador de NADPH y midazolam 10 µM) durante otros 10 min 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/EM 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/EM respecto de la sustancia de ensayo remanente.

5 De ambos conjuntos de datos analíticos se determinan parámetros típicos de 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 de composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

15 Composición:

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.

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

Preparación:

25 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 min. Esta mezcla se comprime con una prensa habitual 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:

30 Composición:

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

35 10 ml de suspensión oral equivalen a una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención.

Preparación:

40 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:

45 Composición:

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

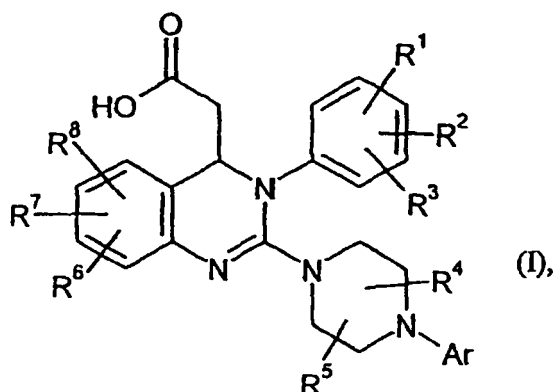
Preparación:

50 El compuesto del Ejemplo 1 se disuelve junto con el polietilenglicol 400 en agua bajo agitación. La solución se filtra a esterilidad (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.

55

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula



5 en la que

Ar representa arilo, en donde el arilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes de modo independiente entre sí del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, aminocarbonilo y nitro, en donde alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes 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 de esto, del grupo mencionado,

15 R^1 representa hidrógeno, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

R^2 representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

15 R^3 representa amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilsulfonilo o alquilaminosulfonilo

20 o

uno de los restos R^1 , R^2 y R^3 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,

25 R^4 representa hidrógeno o alquilo,

R^5 representa hidrógeno o alquilo,

o

30 los restos R^4 y R^5 en el anillo de piperazina están unidos a átomos de carbono exactamente opuestos y forman un puente de metileno eventualmente sustituido con 1 a 2 grupos metilo,

R^6 representa alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

35 R^7 representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro

y

R^8 representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro

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

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

45 Ar representa fenilo, en donde el fenilo puede estar 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 están unidos un 1,3-dioxolano y un tercer sustituyente eventualmente existente se selecciona, de modo independiente de esto, del grupo mencionado,

50 R^1 representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, flúor o cloro,

R^2 representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, 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 las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que**

Ar representa fenilo, en donde fenilo puede estar 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, 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 por que** R¹ representa hidrógeno,
metilo, metoxi o flúor.

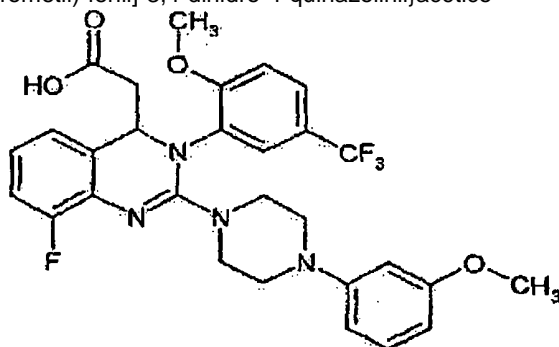
5. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** R¹ representa metoxi.

6. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** R¹ está unido al 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 por que** R² representa
hidrógeno.

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

9. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, que es ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-
piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



10. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** R¹ está unido al anillo de
fenilo a través de la posición orto respecto del sitio de unión del anillo de fenilo y R³ está unido al 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 8 y 10, **caracterizado por que** R⁴ y R⁵
representan hidrógeno.

12. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 y 10 a 11, **caracterizado por que** R⁶ representa

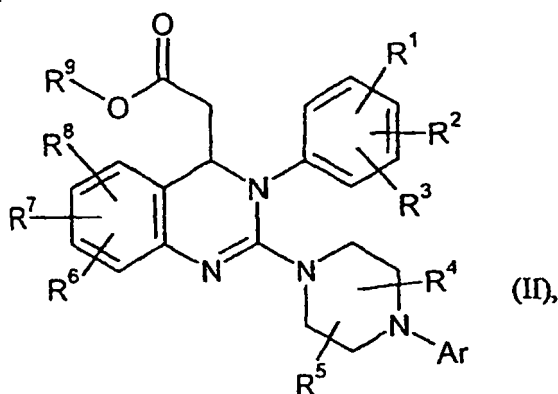
flúor.

13. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 8 y 10 a 12, **caracterizado por que** R⁷ representa hidrógeno.

14. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 8 y 10 a 13, **caracterizado por que** R⁸ representa hidrógeno, metilo o flúor.

15. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 8 y 10 a 14, **caracterizado por que** Ar representa fenilo, en donde fenilo puede estar 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 por que** 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 coadyuvante inerte, no tóxico y 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 por que** 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.