



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 768**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04706148 .6**
96 Fecha de presentación : **29.01.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1603888**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.12.2005**

54 Título: **Ácidos 2-(3-fenil-2-piperazinil-2,4-dihidroquinazolin-4-il)-acéticos como agentes antivirales, especialmente contra citomegalovirus.**

30 Prioridad: **12.02.2003 DE 103 05 785**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.04.2011

73 Titular/es: **BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

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

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

La invención se refiere a dihidroquinazolinas y a un procedimiento para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente para el uso como agentes antivirales, especialmente contra citomegalovirus.

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

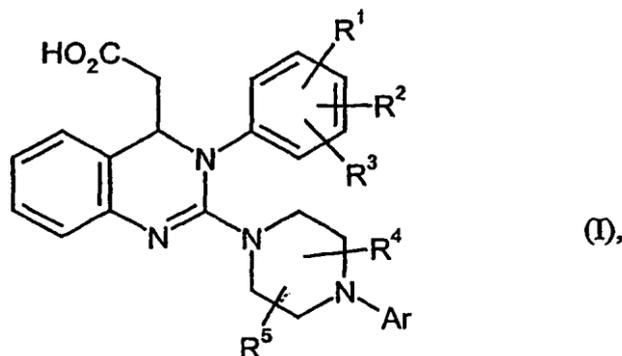
En el mercado existen agentes con actividad antiviral estructuralmente diferentes, pero los tratamientos actualmente disponibles con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y cidofovir están asociados a efectos adversos graves, por ejemplo nefrotoxicidad, neutropenia o trombocitopenia. Además, regularmente se pueden desarrollar resistencias. Por lo tanto, resulta deseable disponer de nuevos agentes para un tratamiento eficaz.

10

Un objetivo de la presente invención es, por lo tanto, proporcionar nuevos compuestos con una actividad antiviral igual o mejorada para el tratamiento de enfermedades infecciosas de origen vírico en seres humanos y animales.

Sorprendentemente se ha descubierto que las dihidroquinazolinas descritas en la presente invención presentan una actividad antiviral.

- 15 El objeto de la invención son compuestos de fórmula



en la que

- Ar representa arilo C₆-C₁₄, en el que arilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, formilo, carboxilo, alquil-C₁-C₆-carbonilo, alcoxi-C₁-C₆-carbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquil-C₁-C₆-amino, aminocarbonilo y nitro, en los que alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente del grupo constituido por halógeno, amino, alquil-C₁-C₆-amino, hidroxilo y arilo C₆-C₁₄, o dos de los sustituyentes de arilo forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, y un tercer sustituyente, presente dado el caso, se selecciona independientemente entre sí del grupo mencionado,

25

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

R³ representa alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

o

- 30 uno de los restos R¹, R² y R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo y los otros dos forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano,

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆

y

- 35 R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

o

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

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

5 Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos mencionados a continuación como ejemplo(s) de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos de fórmula (I) mencionados a continuación no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diaestereoisómeros). Por lo tanto, la invención se refiere a los enantiómeros o diaestereoisómeros y a sus mezclas correspondientes. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diaestereoisómeros se pueden aislar de manera conocida los componentes estereoisoméricos uniformes.

Si los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

15 Como sales se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. No obstante, también se incluyen sales que no son adecuadas en sí para aplicaciones farmacéuticas pero que se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

20 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del 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.

25 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención también comprenden sales de bases habituales, como, por ejemplo y con preferencia sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales sódicas y potásicas), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales calcio y magnesio) y sales amonio derivadas de amoniaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, como, por ejemplo y con preferencia etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaina, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

30 Con solvatos se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que en estado sólido o líquido forman un complejo por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en los que la coordinación se efectúa con agua.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes presentan, salvo que se indique lo contrario, el significado siguiente:

35 Alquilo como tal y "alc" y "alquil" en alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo y alcoxycarbonilo representan un resto alquilo lineal o ramificado con, generalmente, 1 a 6, preferentemente 1 a 4, con especial preferencia 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.

40 Alquilamino representa un resto alquilamino con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente 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.

Alquilcarbonilo representa a modo de ejemplo y con preferencia acetilo y propanoilo.

45 Alcoxycarbonilo representa a modo de ejemplo y con preferencia metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, terc.-butoxycarbonilo, n-pentoxycarbonilo y n-hexoxycarbonilo.

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

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

El símbolo * en un átomo de carbono significa que el compuesto está presente en la forma enantiomérica en lo que a la

configuración en este átomo de carbono se refiere, entendiéndose por ello en el marco de la presente invención un exceso enantiomérico (enantiomeric excess) superior al 90 % (> 90 % ee).

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

5 Ar representa fenilo, en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido 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,

10 o dos de los sustituyentes en arilo forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, 1,3-dioxolano y un tercer sustituyente, presente dado el caso, se selecciona independientemente entre sí del grupo mencionado,

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

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

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

R⁴ representa hidrógeno o metilo

15 y

R⁵ representa hidrógeno,

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

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

20 Ar representa fenilo, en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por metilo, metoxi, flúor y cloro,

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

R² representa hidrógeno,

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

R⁴ representa hidrógeno

25 y

R⁵ representa hidrógeno,

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

También se prefieren especialmente aquellos compuestos de fórmula (I) en los que

30 Ar representa fenilo, en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por metilo, metoxi, flúor y cloro,

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

R² representa hidrógeno,

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

R⁴ representa hidrógeno

35 y

R⁵ representa hidrógeno,

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

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

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

También se prefieren aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R¹ está unido al anillo de fenilo a través de la posición orto respecto al punto de unión del anillo de fenilo. Por el punto 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.

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

También se prefiere aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R² representa hidrógeno.

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

- 10 Se prefieren especialmente aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R³ representa trifluorometilo, cloro o metilo.

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

- 15 Se prefieren especialmente aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R¹ está unido al anillo de fenilo a través de la posición orto respecto al punto 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 al punto de unión del anillo de fenilo.

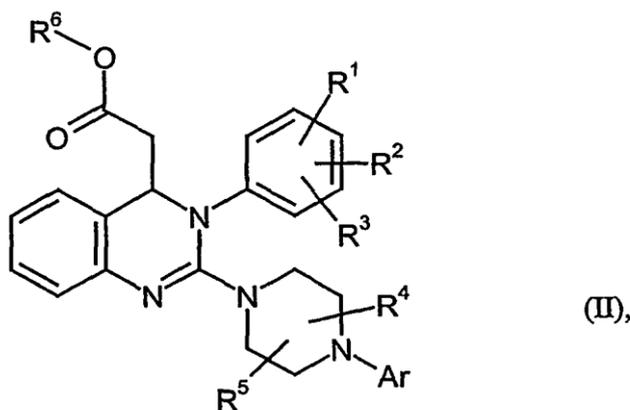
También se prefieren aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R⁴ y R⁵ representan hidrógeno.

- 20 También se prefieren aquellos compuestos de fórmula (I) en los que Ar representa fenilo, en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por metilo, metoxi, flúor y cloro.

Las definiciones de restos dadas en detalle en las combinaciones correspondientes o las combinaciones preferidas de restos también se sustituyen aleatoriamente por definiciones de restos de otra combinación, independientemente entre sí de las combinaciones de restos indicadas en cada caso.

Se prefieren muy especialmente las combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos antes mencionados.

- 25 El objeto de la invención es asimismo un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), en el que se hacen reaccionar compuestos de fórmula



en la que

Ar, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ presentan el significado antes indicado y

- 30 R⁶ representa alquilo, preferentemente metilo o etilo,

con bases.

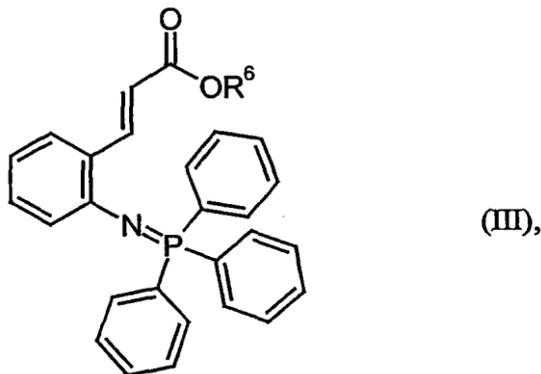
La reacción se lleva a cabo generalmente en disolventes inertes, preferentemente a temperaturas comprendidas en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de los disolventes y a presión normal.

- 35 Las bases son, por ejemplo, hidróxidos alcalinos, tales como hidróxido de sodio, de litio o de potasio, o carbonatos alcalinos, tales como carbonato de cesio, carbonato sódico o potásico, dado el caso en solución acuosa, prefiriéndose

hidróxido de sodio en agua.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, éteres, tales como 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o terc.-butanol, o mezclas de disolventes, prefiriéndose dioxano o tetrahidrofurano.

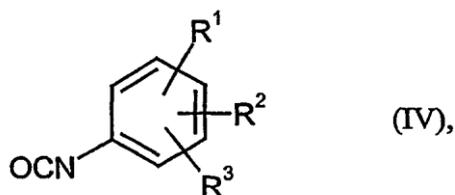
5 Los compuestos de fórmula (II) son conocidos o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la que

R^6 presenta el significado antes indicado,

en una reacción de dos etapas primero con compuestos de fórmula

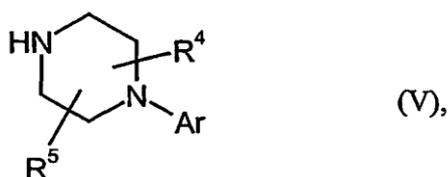


10

en la que

R^1 , R^2 y R^3 presentan el significado antes indicado,

y a continuación con compuestos de fórmula



15

en la que

Ar, R^4 y R^5 presentan el significado antes indicado.

20

La reacción generalmente se lleva a cabo en ambas etapas en disolventes inertes, preferentemente a temperaturas comprendidas en el intervalo de temperatura ambiente a 100 °C y a presión normal. En la segunda etapa se añade, dado el caso, gel de sílice a la mezcla de reacción. La reacción se realiza preferentemente efectuando un procesamiento entre la primera y la segunda etapa.

25

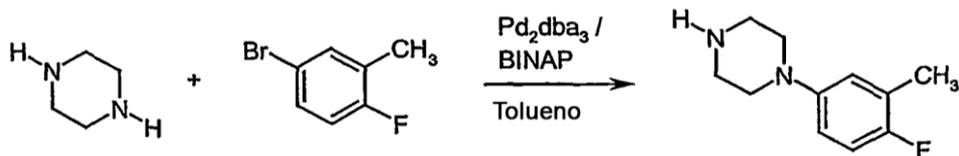
Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres, tales como éter dietílico, éter metil-terc.-butílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, 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, prefiriéndose cloruro de metileno.

Los compuestos de fórmula (IV) son conocidos o se pueden sintetizar a partir de los eductos correspondientes según procedimientos conocidos.

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

5

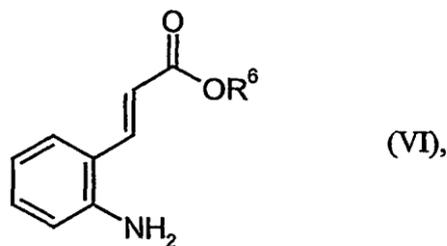
Reacción de Buchwald-Hartwig:



Los eductos necesarios son conocidos o se pueden sintetizar a partir de los eductos correspondientes según procedimientos conocidos.

10

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



en la que

R^6 presenta el significado antes indicado,

con trifenilfosfina y tetraclorocarbano.

15

La reacción se lleva a cabo generalmente en disolventes inertes, en presencia de una base, preferentemente a temperaturas comprendidas en el intervalo de temperatura ambiente a 50 °C y a presión normal.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, éteres, tales como éter dietílico, éter metil-terc.-butílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos, tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, prefiriéndose acetonitrilo.

20

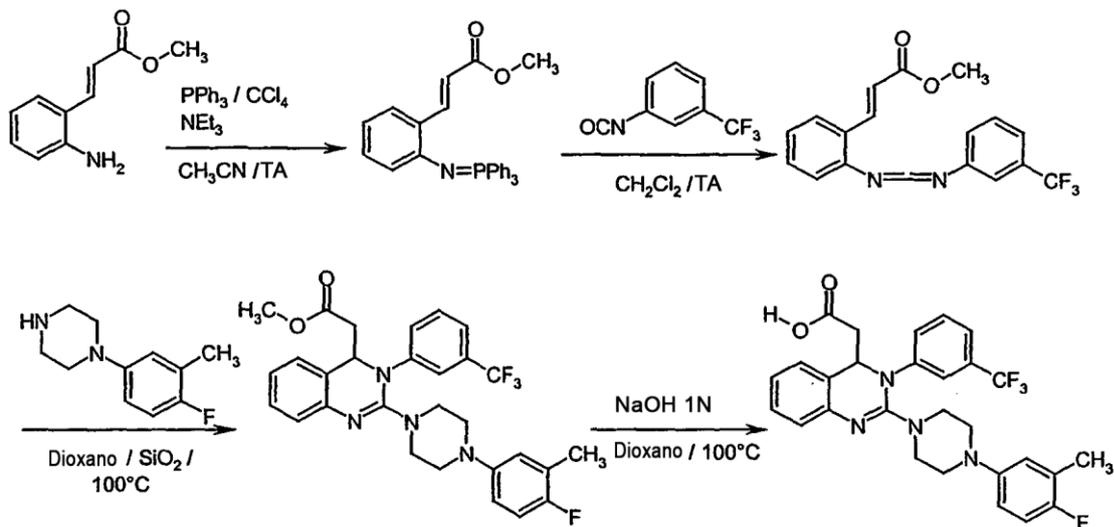
Las bases son, por ejemplo, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, tales como carbonato de cesio, carbonato sódico o potásico, o aminas, tales como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina o piridina, prefiriéndose trietilamina.

Los compuestos de fórmula (VI) son conocidos o se pueden sintetizar a partir de los eductos correspondientes según procedimientos conocidos.

25

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se puede ilustrar con el siguiente esquema de síntesis.

Esquema de síntesis:



Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención muestran un espectro de actividad sorprendente y no previsible. Muestran una actividad antiviral frente a los representantes del grupo de los *Herpesviridae* (herpesvirus), sobre todo frente a citomegalovirus (CMV), especialmente frente al citomegalovirus humano (HCMV).

Como indicaciones son de mencionar, por ejemplo:

1) Tratamiento y profilaxis de infecciones por HCMV en pacientes con SIDA (retinitis, neumonitis, infecciones gastrointestinales).

2) Tratamiento y profilaxis de infecciones por citomegalovirus en pacientes con trasplantes de médula ósea y de órganos, que con frecuencia contraen neumonitis y encefalitis causadas por HCMV así como infecciones gastrointestinales y sistémicas causadas por HCMV, que ponen en riesgo sus vidas.

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

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

5) Tratamiento de la infección por HCMV en pacientes inmunosuprimidos con cáncer y en tratamiento del cáncer.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, sobre todo de infecciones causadas por virus, en especial por los virus antes mencionados, y las enfermedades infecciosas causadas por ellos. Por una infección vírica se entiende en lo sucesivo tanto una infección con un virus como una enfermedad causada por una infección con un virus.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones, especialmente de las afecciones antes mencionadas.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades antes mencionadas.

Los compuestos de acuerdo con la invención se usan preferentemente para la preparación de medicamentos adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones causadas por un representante del grupo de los *Herpesviridae*, especialmente de un citomegalovirus, especialmente del citomegalovirus humano.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención y al menos uno o varios principios activos adicionales, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades antes mencionadas. Como principios activos adecuados para la combinación son de mencionar a modo de ejemplo y con preferencia: principios activos antivirales, tales como ganciclovir o aciclovir.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. Con este fin, se pueden administrar de manera adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o prótesis endovascular.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas para estas vías de administración.

- 5 Para la administración oral son adecuadas las formas de administración que funcionan según el estado de la técnica liberando los compuestos de acuerdo con la invención de forma rápida y/o modificada y que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos con, por ejemplo, cubiertas insolubles o resistentes al jugo gástrico o de disolución retardada que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, comprimidos subcutáneos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- 10 La administración parenteral se puede efectuar evitando un paso de absorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incorporando un paso de absorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuados como formas de administración, entre otros, los preparados para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.
- 15 Para las demás vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (inhaladores de polvo, nebulizadores, entre otros), gotas, soluciones y aerosoles nasales; comprimidos, películas/oblas o cápsulas de administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparados óticos u oftálmicos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas polvo/líquido), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos, leches, pastas, espumas, polvos de talco, implantes o prótesis endovasculares.
- 20 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden incorporar en las formas de administración indicadas. Esto se puede llevar a cabo de manera conocida en sí mezclándolos con coadyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados. Entre estos coadyuvantes se encuentran, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes tensioactivos (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.
- 25 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 y farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines antes mencionados.
- 30 En general, para obtener resultados eficaces, ha resultado ventajoso administrar en el caso de una administración intravenosa cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal; en el caso de una administración oral, la dosificación asciende a entre aproximadamente 0,01 y 50 mg/kg, preferentemente de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal.
- 35 Aún así, puede ser necesario, dado el caso, desviarse de las cantidades mencionadas en función del peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de preparado y el momento o intervalo al que se lleve a cabo la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente una cantidad menor a la mínima antes mencionada, mientras que en otros casos habrá que sobrepasar el límite superior mencionado. En caso de administrar cantidades mayores, puede ser recomendable distribuir las en varias dosis eficaces a lo largo del día.
- 40 Salvo que se indique lo contrario, los datos en porcentaje en los ensayos y ejemplos siguientes son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, las relaciones de dilución y los datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas:

- 45 aprox. aproximadamente
- BINAP 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
- CDCl₃ deuterocloroformo
- TLC cromatografía en capa fina
- DCI ionización química directa (en EM)
- 50 DCM diclorometano

	DIEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMF	dimetilformamida
	d. t.	del teórico
5	AE	acetato de etilo (éster etílico del ácido acético)
	EI	ionización por choque electrónico (en EM)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	p. f.	punto de fusión
	sat.	saturado
10	h	hora
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alta resolución
	conc.	concentrado
	EM-CL	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
	LDA	diisopropilamida de litio
15	min	minutos
	EM	espectroscopía de masas
	RMN	resonancia magnética nuclear
	Pd-C	paladio sobre carbono
	porc.	porcentual
20	RP-HPLC	HPLC de fase inversa
	TA	temperatura ambiente
	R _t	tiempo de retención (en HPLC)
	THF	tetrahidrofurano

Procedimientos generales de EM-CL y HPLC:

25 **Procedimiento 1 (HPLC):** Instrumento: HP 1100 con detector de haz de diodos; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de HClO₄/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % B, 0,5 min 2 % B, 4,5 min 90 % B, 6,5 min 90 % B; flujo: 0,75 ml/min; temp.: 30 °C; detección UV: 210 nm.

30 **Procedimiento 2 (HPLC, separación preparativa):** Columna: CromSil C18, 250 x 30; flujo 50 ml/min; tiempo de funcionamiento: 38 min; detección a 210 nm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 10 % B (3 min) -> 90 % B (31 min) -> 90 % B (34 min) -> 10 % B (34,01 min).

Procedimiento 3 (HPLC, separación de enantiómeros): Fases estacionarias quirales comerciales: Daicel Chiralpak AD con mezclas de eluyentes formadas por i-hexano y alcoholes, como etanol e isopropanol, con adición de dietilamina en una relación de 85:15:0,03 (v/v/v).

35 **Procedimiento 4 (EM-CL):** Instrumento: Micromass TOF-MUX-Interface 4 inyecciones paralelas, Waters 600; columna: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 2,1 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + 0,05 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,05 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 100 % A -> 0,2 min 100 % A -> 2,9 min 30 % A -> 3,1 min 10 % A -> 4,5 min 10 % A; horno: temperatura ambiente; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

40 **Procedimiento 5 (EM-CL):** Instrumento: Micromass Quattro LCZ, HP1100; columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico, eluyente B: agua + 0,1 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 10 % A -> 4,0 min 90 % A -> 6,0 min 90 % A; horno: 40 °C; flujo: 0,5 ml/min; detección UV: 200-400 nm.

Procedimiento 6 (EM-CL): Instrumento: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; columna: Symmetry C 18, 150 mm x 2,1 mm, 5,0 μ m; eluyente C: agua, eluyente B: agua + 0,3 g de ácido clorhídrico al 35 %, eluyente A: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 2 % A -> 2,5 min 95 % A -> 5 min 95 % A; horno: 70 °C; flujo: 1,2 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 5 **Procedimiento 7 (HPLC):** Instrumento: HP 1100 con detector de haz de diodos; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml de HClO₄/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % B, 0,5 min 2 % B, 4,5 min 90 % B, 9 min 90 % B; flujo: 0,75 ml/min; horno: 30 °C; detección UV: 210 nm.

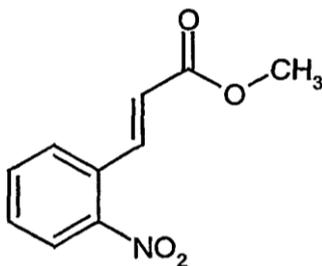
Compuestos de partida

Protocolo general [A]: Esterificación de ácidos 2-nitrocínámicos con metanol

- 10 Se disponen 517,7 mmoles de ácido 2-nitrocínámico en 600 ml de metanol, después se añaden 20 gotas de ácido sulfúrico concentrado y se calienta durante 72 horas a reflujo. Una vez concluida la reacción (control de la reacción mediante TLC), se enfría la solución de reacción con un baño de hielo. Los cristales generados se filtran con succión. La lejía madre se concentra ligeramente y los cristales generados se filtran con succión. Ambas fracciones se reúnen y se recristalizan en metanol a TA.

15 Ejemplo 1A

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



A partir de 100,0 g (517,7 mmoles) de ácido 2-nitrocínámico se obtienen según el protocolo general [A] 72,6 g (68 % d. t.) de producto.

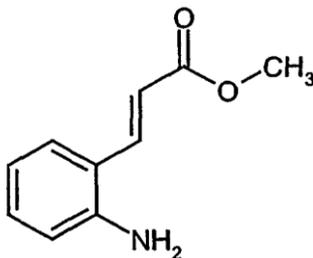
- 20 HPLC (procedimiento 1): R_t = 4,21 min

Protocolo general [B]: Reducción del grupo nitro de los derivados del ácido 2-nitrocínámico

- 25 En un matraz de dos bocas de 250 ml se disponen bajo argón en 60 ml de etanol absoluto 25 mmoles del nitrocompuesto y 125 mmoles de cloruro de estaño(II) dihidrato. Esta suspensión se agita durante 30 minutos a reflujo, generándose una solución transparente. Después se deja enfriar la solución a temperatura ambiente y se vierte sobre agua helada. El pH se ajusta a pH 7-8 con hidrogenocarbonato sódico sólido o con una solución saturada de carbonato sódico. A continuación se añaden 60 ml de acetato de etilo, y las sales de estaño precipitadas se eliminan por filtración a través de tierra de diatomeas con un grosor de capa de aproximadamente 1 cm. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan una vez con una solución saturada de cloruro sódico, se secan mediante sulfato sódico y el disolvente se concentra aproximadamente a la mitad. Ahora se añade carbón activado en una cantidad equivalente al 1 % del peso del nitrocompuesto y se calienta durante 30 minutos a reflujo (decoloración de la solución). El carbón activado se elimina por filtración y el disolvente se concentra. El residuo se seca al alto vacío y, sin purificación adicional, se lleva a cabo la reacción directa en la etapa siguiente.

30 Ejemplo 2A

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



A partir de 15,00 g (72,34 mmoles) del nitrocompuesto se obtienen según el protocolo general [B] 12,05 g (94 % d. t.) de producto.

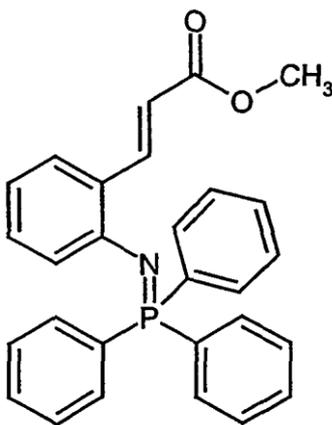
HPLC (procedimiento 5): $R_t = 3,29$ min

Protocolo general [C]: Síntesis de los iminofosforanos mediante la reacción de Appel de las anilinas sustituidas

- 5 En un matraz de una sola boca de 50 ml se disuelven 10,0 mmoles del éster del ácido 2-aminocinámico, 20,0 mmoles de trifetilfosfina, 100,0 mmoles de tetraclorocarbono y 100,0 mmoles de trietilamina en 20 ml de acetonitrilo. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (control de la reacción mediante TLC o HPLC analítica), se elimina el disolvente al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexano/ acetato de etilo = 7:3.

10 **Ejemplo 3A**

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



A partir de 2,00 g (11,28 mmoles) del compuesto amino se obtienen con 5,92 g (22,57 mmoles) de trifetilfosfina según el protocolo general [C] 4,42 g (90 % d. t.) de producto.

- 15 HPLC (procedimiento 6): $R_t = 2,00$ min

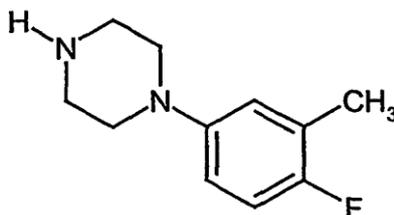
EM (ESIpos): $m/z = 428$ (M+H)⁺

Protocolo general [D]: Síntesis de fenilpiperazinas mediante la reacción de Buchwald-Hartwig

- 20 Para la preparación de la reacción el matraz de reacción se caldea a conciencia al alto vacío y, al airearlo, se rellena con argón. En el matraz se disponen 1,0 equivalentes de compuesto de bromarilo y 6,0 equivalentes de piperazina en tolueno absoluto (solución del compuesto de bromo 0,2 a 0,3 M). Después se añaden 0,01 equivalente de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, así como 0,03 equivalentes de BINAP. La mezcla de reacción se agita durante 16 h a reflujo. A continuación, la preparación se extrae una vez con agua, la fase orgánica se extrae dos veces con ácido clorhídrico 1 N, la fase acuosa se ajusta a pH 8 con sosa cáustica 1 N y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan mediante sulfato sódico, se filtran, el disolvente se elimina al vacío y el producto se seca durante la noche al alto vacío.

25 **Ejemplo 4A**

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



- 30 A partir de 5,0 g (26,5 mmoles) de 4-fluoro-3-metil-1-bromobenceno se obtienen según el protocolo general [D] 4,52 g (83 % d. t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 3,54$ min

EM (ESI pos): $m/z = 195$ (M+H)⁺

Protocolo general [E]: Reacción del iminofosforano con un isocianato y reacción siguiente con una amina para dar el derivado de dihidroquinazolina

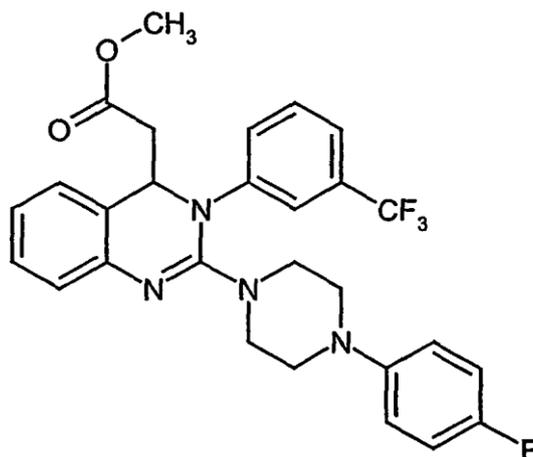
5 Se disuelve 1,0 equivalente del iminofosforano en 20 ml de diclorometano (solución 0,1-0,2 M). Después se añaden 1,05 equivalentes de un isocianato sustituido y se agita a TA hasta que finalice la reacción. La reacción se controla por TLC o HPLC analítica.

10 Se añaden a la solución así obtenida de la carbodiimida en diclorometano 1,0 equivalente de amina, así como una punta de espátula de gel de sílice, y se agita a temperatura ambiente hasta que finalice la reacción. Una vez concluida la reacción (control de la reacción por TLC o HPLC), la preparación se concentra y se purifica por HPLC preparativa en fase inversa.

15 En ciertas circunstancias, la RMN indica también una proporción variable del producto de reacción no ciclado. En estos casos se suspende la mezcla de producto ciclado y no ciclado en dioxano, se añade una punta de espátula de gel de sílice y se agita a reflujo durante 30 min a 16 h. El gel de sílice se elimina por filtración y la solución se usa para reacciones posteriores.

Ejemplo 5A

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



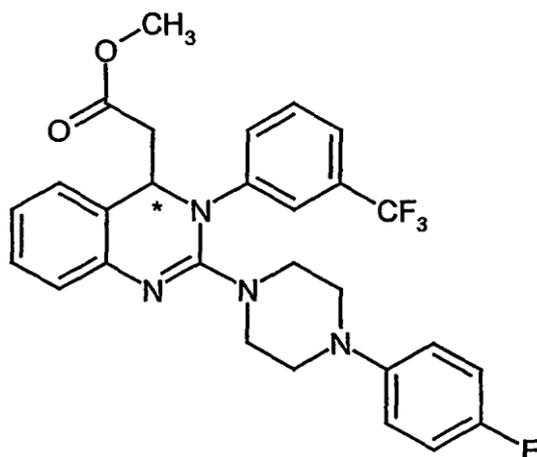
20 A partir de 5,0 g (11,43 mmoles) del iminofosforano del ejemplo 3A, 2,25 g (12,0 mmoles) de trifluoro-m-tolilisocianato y 2,06 g (11,43 mmoles) de N-(4-fluorofenil)-piperazina se obtienen según el protocolo general [E] 3,31 g (39 % d. t.) de producto.

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

EM (ESI pos): $m/z = 527$ (M+H)⁺

Ejemplo 6A

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

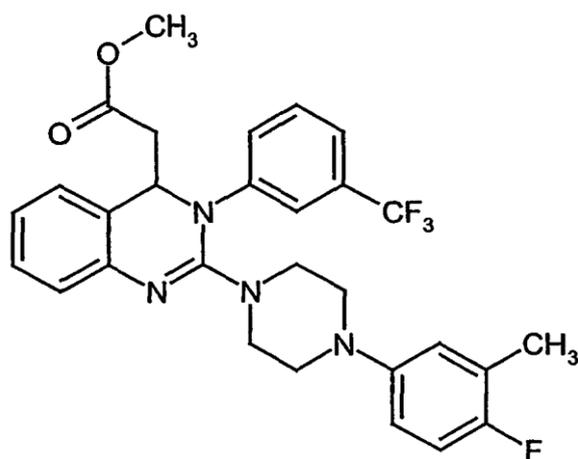


A partir de 300 mg del éster metílico del ejemplo 5A se obtienen, tras separar los enantiómeros (según el procedimiento 3), 125 mg del enantiómero A.

$\alpha_D^{20} = +196,6$ (C = 0,53, CHCl₃)

5 **Ejemplo 7A**

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



10

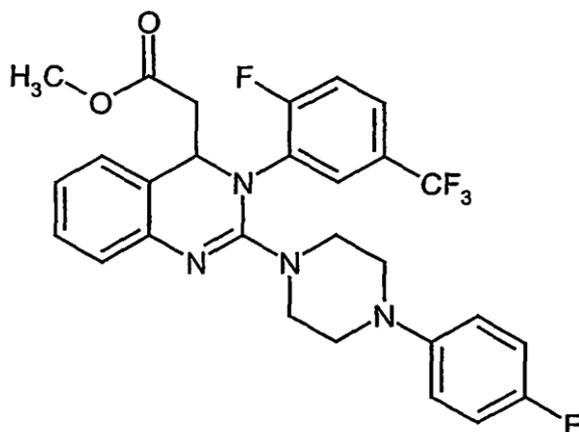
A partir de 200 mg (0,46 mmoles) del iminofosforano del ejemplo 3A, 90 mg (0,48 mmoles) de trifluoro-*m*-tolilisocianato y 89 mg (0,46 mmoles) de la fenilpiperazina del ejemplo 4A se obtienen según el protocolo general [E] y tras la purificación cromatográfica (procedimiento 2) 112 mg (43 % d. t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,96$ min

EM (ESI pos): $m/z = 541$ (M+H)⁺

Ejemplo 8A

Éster metílico del ácido {2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-quinazolin-4-il}-acético



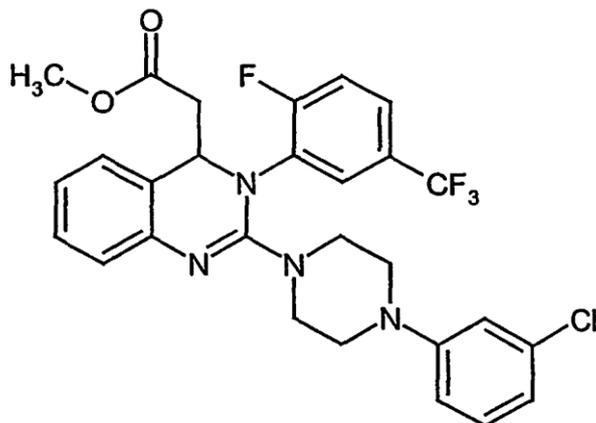
A partir de 150 mg (0,34 mmoles) del iminofosforano del ejemplo 3A, 74 mg (0,34 mmoles) de 2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilisocianato y 61 mg (0,34 mmoles) de N-(4-fluorofenil)-piperazina se obtienen según el protocolo general [E] y tras la purificación cromatográfica (procedimiento 2) 34 mg (17 % d. t.) de producto.

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

EM (ESI pos): $m/z = 545$ (M+H)⁺

Ejemplo 9A

Éster metílico del ácido {2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-quinazolin-4-il}-acético



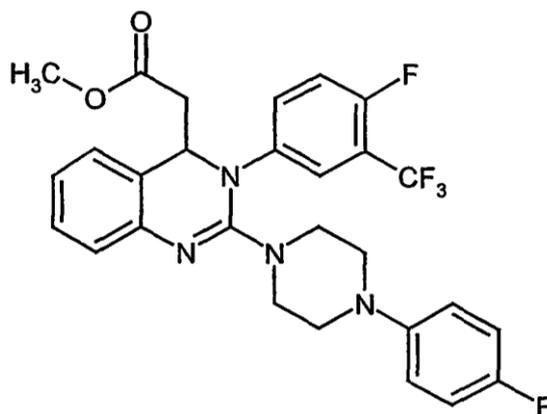
10 A partir de 150 mg (0,34 mmoles) del iminofosforano del ejemplo 3A, 74 mg (0,34 mmoles) de 2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilisocianato y 67 mg (0,34 mmoles) de N-(3-clorofenil)-piperazina se obtienen según el protocolo general [E] y tras la purificación cromatográfica (procedimiento 2) 95 mg (50 % d. t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,91$ min

EM (ESI pos): $m/z = 561$ (M+H)⁺

15 **Ejemplo 10A**

Éster metílico del ácido {2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-3-[4-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-quinazolin-4-il}-acético



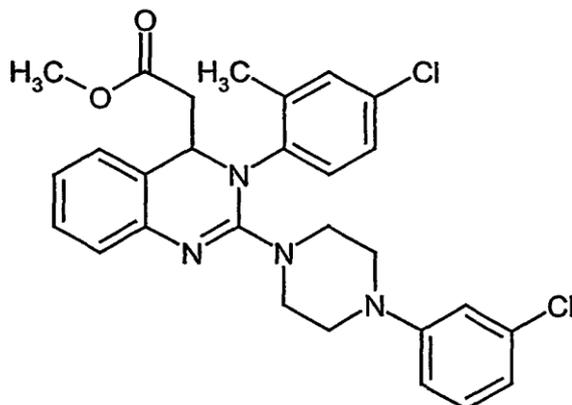
A partir de 150 mg (0,34 mmoles) del iminofosforano del ejemplo 3A, 74 mg (0,34 mmoles) de 4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenilisocianato y 61 mg (0,34 mmoles) de N-(4-fluorofenil)-piperazina se obtienen según el protocolo general [E] y tras la purificación cromatográfica (procedimiento 2) 111 mg (54 % d. t.) de producto.

5 HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,87$ min

EM (ESI pos): $m/z = 545$ (M+H)⁺

Ejemplo 11A

Éster metílico del ácido {2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-[2-metil-4-clorofenil]-3,4-dihidro-quinazolin-4-il}-acético



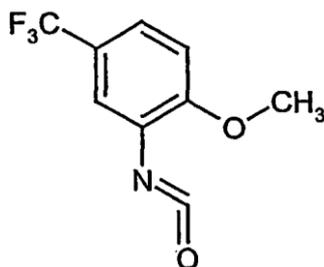
10 A partir de 150 mg (0,34 mmoles) del iminofosforano del ejemplo 3A, 60 mg (0,36 mmoles) de 4-cloro-2-metilfenilisocianato y 67 mg (0,34 mmoles) de N-(3-clorofenil)-piperazina se obtienen según el protocolo general [E] y tras la purificación cromatográfica (procedimiento 2) 97 mg (46 % d. t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 5,03$ min

EM (ESI pos): $m/z = 523$ (M+H)⁺

Ejemplo 12A

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



5

Se disuelven 3 g (15,69 mmoles) de 2-metoxi-5-trifluorometilnilina en 100 ml de diclorometano y se añaden 6,73 g (31,39 mmoles) de 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno. Se añaden gota a gota a 0-5 °C 2,24 g (11,3 mmoles) de éster clorometílico del ácido clorofórmico disueltos en 50 ml de diclorometano y se agitan 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 una solución de hidrogenocarbonato sódico. Después del secado mediante sulfato de magnesio y eliminación del disolvente por destilación se obtiene el producto. El isocianato se hace reaccionar a continuación en las reacciones posteriores sin purificación adicional.

Rendimiento: 3 g (88 % d. t.)

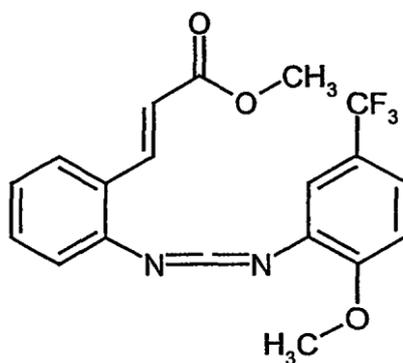
Protocolo general [G]: Reacción del iminofosforano con un isocianato para dar una carbodiimida

10

Se disuelve 1,0 equivalente del iminofosforano en 20 ml de diclorometano (solución 0,1-0,2 M). Después se añaden 1,05 equivalentes de un isocianato y se agita a TA hasta que haya finalizado la reacción. La reacción se controla por TLC o HPLC analítica. A continuación se elimina el disolvente al vacío y el producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con mezclas de ciclohexano/ diclorometano.

Ejemplo 13A

1-Metoxi-2-metil-4-(trifluorometil)benceno - éster metílico del ácido (2E)-3-{2-[(iminometileno)-amino]fenil}acrílico



15

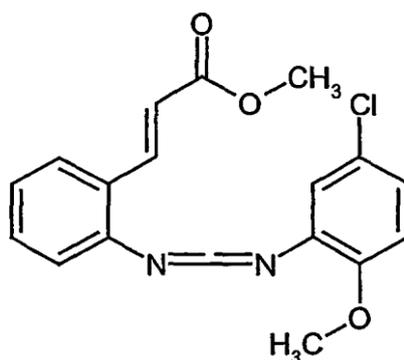
A partir de 2,0 g (4,57 mmoles) del iminofosforano del ejemplo 3A y 1,04 g (4,8 mmoles) del isocianato del ejemplo 12A se obtienen según el protocolo general [G] y tras la cromatografía con ciclohexano/ diclorometano (2:1 v/v, después 1:1 v/v) 0,79 g (38 % d. t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 5,52$ min

20

Ejemplo 14A

1-Metoxi-2-metil-4-clorobenceno - éster metílico del ácido (2E)-3-{2-[(iminometileno)-amino]fenil}acrílico



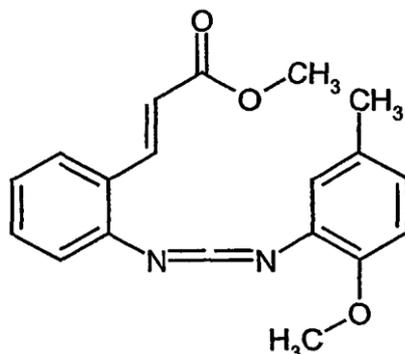
25

A partir de 2,0 g (4,57 mmoles) del iminofosforano del ejemplo 3A y 0,88 g (4,8 mmoles) de 2-metoxi-5-clorofenilisocianato se obtienen según el protocolo general [G] y tras la cromatografía con ciclohexano/ diclorometano (2:1 v/v, después 1:1 v/v) 0,67 g (34 % d. t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 5,53$ min

Ejemplo 15A

1-Metoxi-2-metil-4-metilbenceno - éster metílico del ácido (2E)-3-{2-[(iminometilen)-amino]fenil}acrílico



5

A partir de 2,0 g (4,57 mmoles) del iminofosforano del ejemplo 3A y 0,78 g (4,8 mmoles) de 2-metoxi-5-metilfenilisocianato se obtienen según el protocolo general [G] y tras la cromatografía con ciclohexano/ diclorometano (2:1 v/v, después 1:1 v/v) 0,85 g (57 % d. t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 5,45$ min

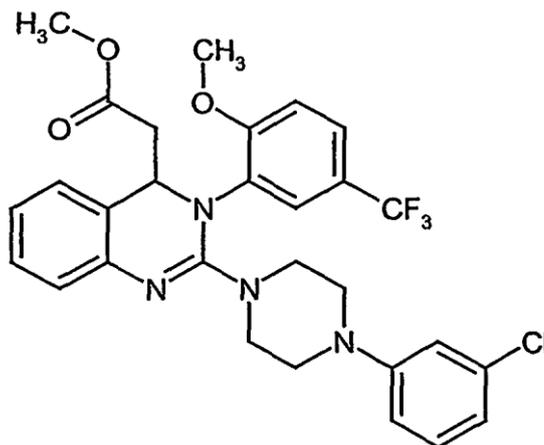
Protocolo general [H]: Reacción de una carbodiimida con una fenilpiperazina para dar quinazolina

10

Se disuelve 1,0 equivalente de la carbodiimida en dioxano (solución 0,1-0,25 m). Después se añade 1,0 equivalente de la fenilpiperazina, se añade gel de sílice a la preparación y la mezcla se agita a reflujo del disolvente. La reacción se controla por TLC o HPLC analítica. A continuación, se elimina el disolvente al vacío y el producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice con mezclas de ciclohexano/ acetato de etilo o por HPLC preparativa (procedimiento 2).

Ejemplo 16A

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



15

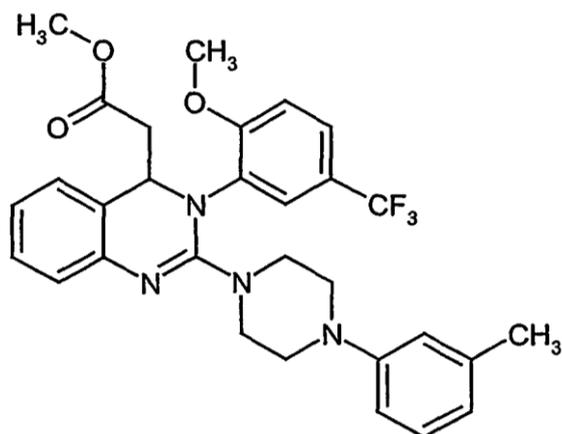
A partir de 160 mg (0,43 mmoles) de la carbodiimida del ejemplo 13A y 83,6 mg (0,43 mmoles) de 3-clorofenilpiperazina se obtienen según el protocolo general [H] 148 mg (61 % d. t.) de producto.

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

Ejemplo 17A

20

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

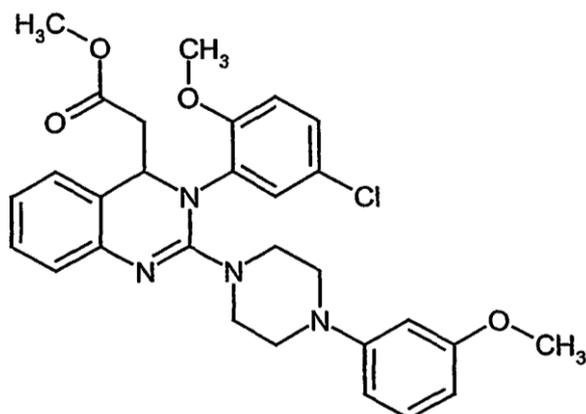


A partir de 150 mg (0,40 mmoles) de la carbodiimida del ejemplo 13A y 70 mg (0,40 mmoles) de 3-metilfenilpiperazina se obtienen según el protocolo general [H] 159 mg (72 % d. t.) de producto.

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

5 **Ejemplo 18A**

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

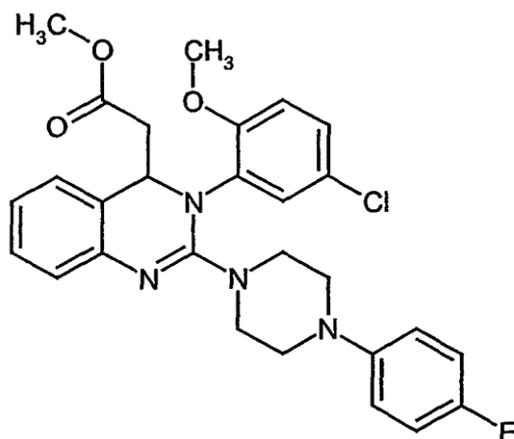


A partir de 100 mg (0,29 mmoles) de la carbodiimida del ejemplo 14A y 56 mg (0,29 mmoles) de 3-metoxifenilpiperazina se obtienen según el protocolo general [H] 115 mg (74 % d. t.) de producto.

10 HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,7$ min

Ejemplo 19A

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

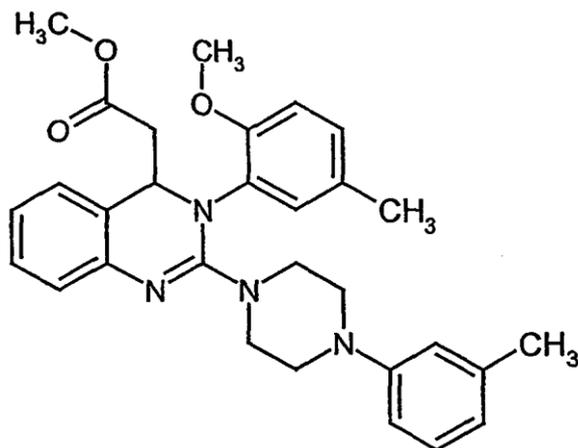


A partir de 100 mg (0,29 mmoles) de la carbodiimida del ejemplo 14A y 53 mg (0,29 mmoles) de 4-fluorofenilpiperazina se obtienen según el protocolo general [H] 108 mg (71 % d. t.) de producto.

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

Ejemplo 20A

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

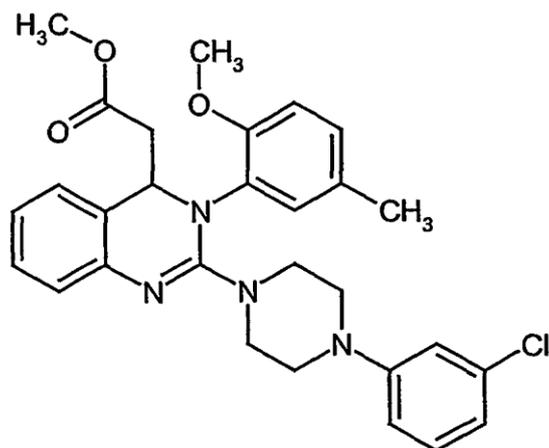


A partir de 160 mg (0,50 mmoles) de la carbodiimida del ejemplo 15A y 87 mg (0,50 mmoles) de 3-metilfenilpiperazina se obtienen según el protocolo general [H] 205 mg (83 % d. t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,93$ min

Ejemplo 21A

- 10 Éster metílico del ácido {2-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-metilfenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}-acético



A partir de 160 mg (0,50 mmoles) de la carbodiimida del ejemplo 15A (WTB3297) y 98 mg (0,50 mmoles) de 3-clorofenilpiperazina se obtienen según el protocolo general [H] 207 mg (80 % d. t.) de producto.

- 15 HPLC (procedimiento 1): $R_t = 5,04$ min

Ejemplos de realización

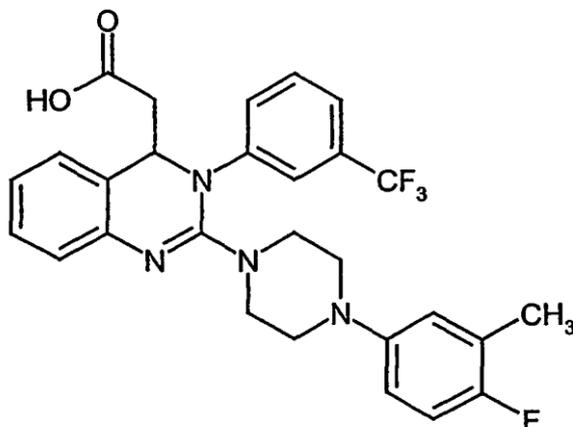
Protocolo general [F]: Saponificación de los ésteres del ácido quinazolilacético

- 20 Se disuelve 1,0 equivalente del éster del ácido quinazolilacético en dioxano y se añaden 5,0 equivalentes de sosa cáustica 1 N. Se agita durante 16 horas a 100 °C y, una vez finalizada la reacción (control de la reacción por HPLC analítica), se concentra la preparación. El residuo se suspende en agua y se ajusta a pH 5 con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado generado se elimina por filtración, se lava con un poco de agua y éter dietílico y se seca al alto vacío a temperatura ambiente. Si la pureza del producto no es lo suficientemente alta, éste se purifica mediante HPLC preparativa en fase

inversa (procedimiento 2).

Ejemplo 1

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



- 5 A partir de 98 mg (0,181 mmoles) del éster metílico del ejemplo 7A se obtienen según el protocolo general [F] 66,4 mg (61 % d. t.) de producto.

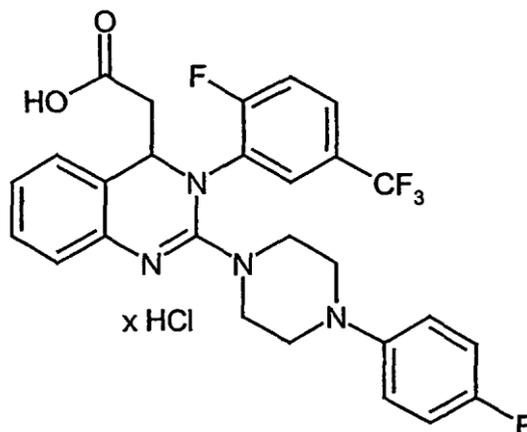
HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,69$ min

EM (ESI pos): $m/z = 527$ (M+H)⁺

- 10 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,57-7,56 (m, 3H), 7,37 (dt, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,64-6,60 (m, 1H), 5,36-5,32 (m, 1H), 3,70-3,53 (m, 4H), 3,10-2,96 (m, 5H), 2,67 (dd, 1H), 2,18 (d, 3H).

Ejemplo 2

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



- 15 A partir de 30 mg (0,055 mmoles) del éster metílico correspondiente se obtienen según el protocolo general [F] 20 mg (56 % d. t.) de producto.

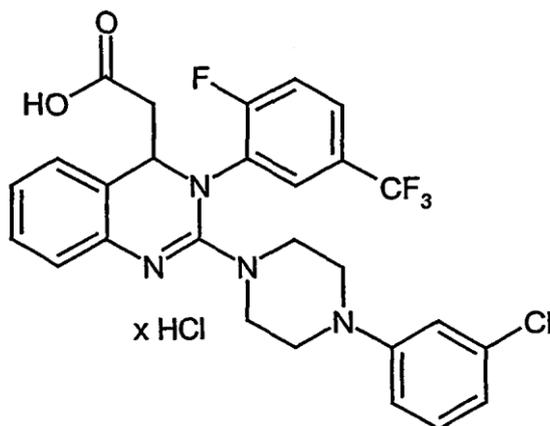
HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,5$ min

EM (ESI pos): $m/z = 531$ (M+H)⁺

- 20 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8,11 (d, 1H); 7,59-7,56 (m, 1H); 7,31-7,23 (m, 3H); 7,12 (d, 1H); 7,04 (t, 1H); 6,96 (t, 2H); 6,83-6,79 (m, 2H); 5,12 (t, 1H); 3,59-3,48 (m, 4H); 2,92-2,80 (m, 5H), 2,59 (dd, 1H).

Ejemplo 3

Hidrocloruro del ácido {2-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}-acético



5

A partir de 90 mg (0,16 mmoles) del éster metílico correspondiente se obtienen según el protocolo general [F] 24 mg (26 % d. t.) de producto.

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

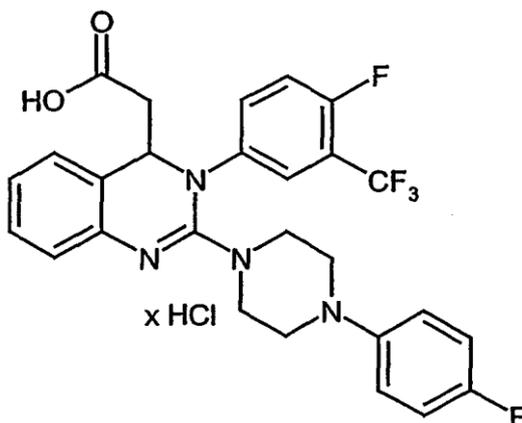
EM (ESI pos): $m/z = 547$ (M+H)⁺

10

¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,87 (d, 1H); 7,50-7,48 (m, 1H); 7,26-7,21 (m, 2H); 7,17 (t, 1H); 7,14-7,12 (m, 1H); 7,05 (dd, 1H); 6,97 (dt, 1H); 6,84 (t, 1H); 6,80-6,77 (m, 2H); 5,01 (dd, 1H); 3,57-3,42 (m, 4H); 3,05-2,99, 2,97-2,85 (2x m, 4H); 2,79 (dd, 1H); 2,53 (dd, 1H).

Ejemplo 4

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



15

A partir de 95 mg (0,17 mmoles) del éster metílico correspondiente se obtienen según el protocolo general [F] 27 mg (26 % d. t.) de producto.

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

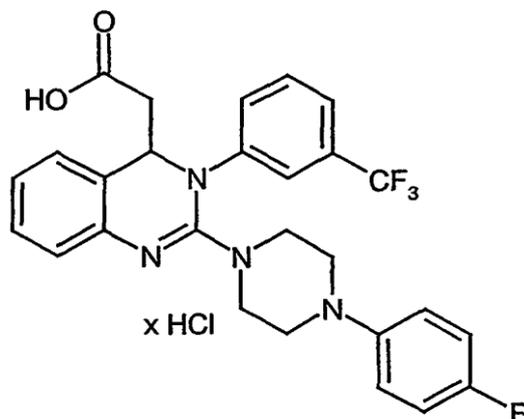
EM (ESI pos): $m/z = 531$ (M+H)⁺

20

¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,64-7,62 (m, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,36-7,31 (m, 1H); 7,24-7,16 (m, 2H); 7,11 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,01-6,95 (m, 3H); 6,91-6,87 (m, 2H); 5,12 (dd, 1H); 3,59-3,49 (m, 4H); 3,01-2,85 (m, 4H); 2,70 (dd, 1H); 2,53 (dd, 1H).

Ejemplo 5

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



- 5 A partir de 3,31 g (6,29 mmoles) del éster metílico del ejemplo 5A se obtienen según el protocolo general [F] 2,68 g (83 % d. t.) de producto.

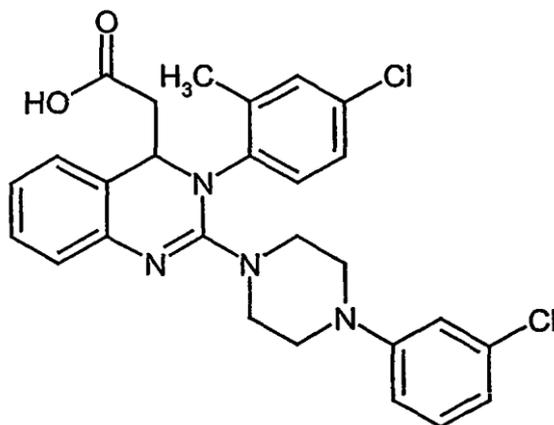
HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,62$ min

EM (ESI pos): $m/z = 513$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,57 (s, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,37-7,34 (t, 2H); 7,21 (t, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,00-6,92 (m, 3H); 6,89-6,86 (m, 2H); 5,19 (m, 1H); 3,60-3,49 (m, 4H); 3,01-2,87 (m, 4H); 2,72 (dd, 1H); 2,54 (dd, 1H).

10 **Ejemplo 6**

Ácido {2-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]-3-[4-cloro-2-metilfenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}-acético



A partir de 90 mg (0,172 mmoles) del éster metílico correspondiente se obtienen según el protocolo general [F] 71 mg (70 % d. t.) de producto.

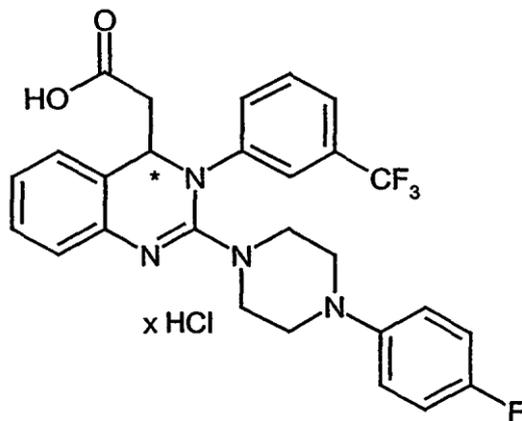
- 15 HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,75$ min

EM (ESI pos): $m/z = 509$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,72-7,63 (m, 2H); 7,41-7,34 (m, 2H); 7,21-7,14 (m, 6H); 6,80-6,72 (m, 4H); 5,10-5,06 (m, 1H); 3,59 (s, 4H); 3,13-2,91 (m, 5H); 2,74-2,68 (m, 1H); 1,68 (s, 3H).

Ejemplo 7

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



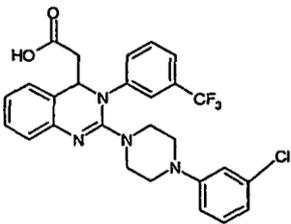
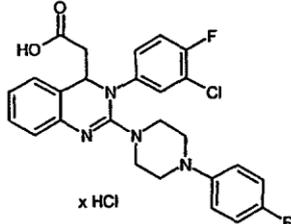
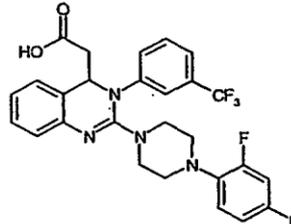
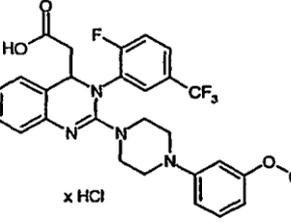
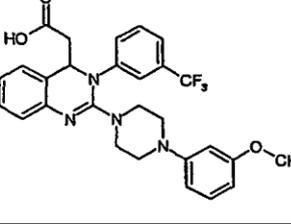
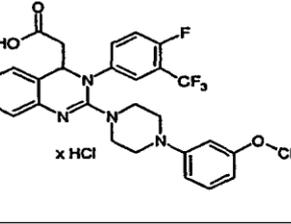
5 A partir de 120 mg (0,23 mmoles) del éster metílico del ejemplo 6A se obtienen según el protocolo general [F] 100 mg (81 % d. t.) de producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,62$ min

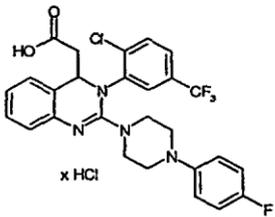
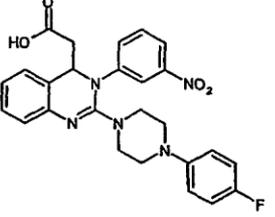
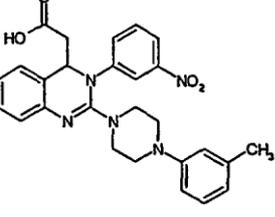
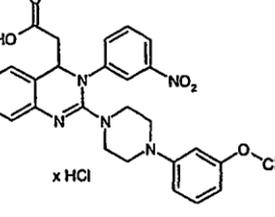
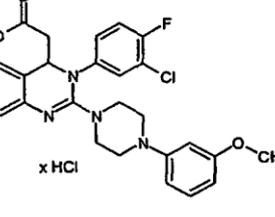
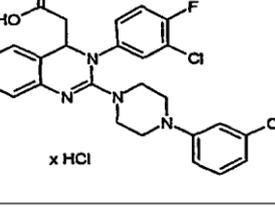
EM (ESI pos): $m/z = 513$ (M+H)⁺

Los ejemplos 8 a 25 de la tabla 1 se pueden preparar según el protocolo general [F].

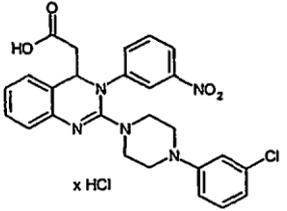
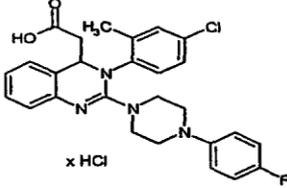
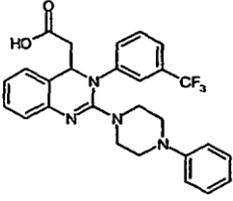
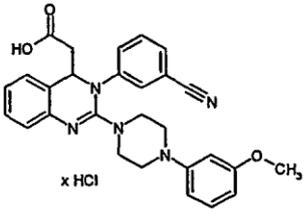
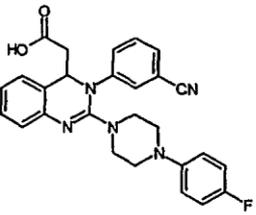
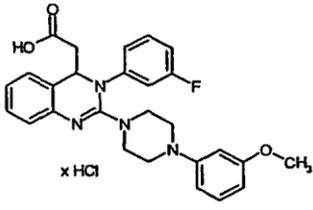
Tabla 1

Ej. nº	Estructura	PM	Rt[min]	Procedimiento de HPLC	EM
8		529,0	3,22	4	529 (M+H)
9		533,4	4,63	1	497 (M-HCl+H)
10		530,5	3,21	4	531 (M+H)
11		579,0	3,40	5	542 (M-HCl+H)
12		524,5	3,13	4	525 (M+H)
13		579,0	4,54	1	543 (M-HCl+H)

(continuación)

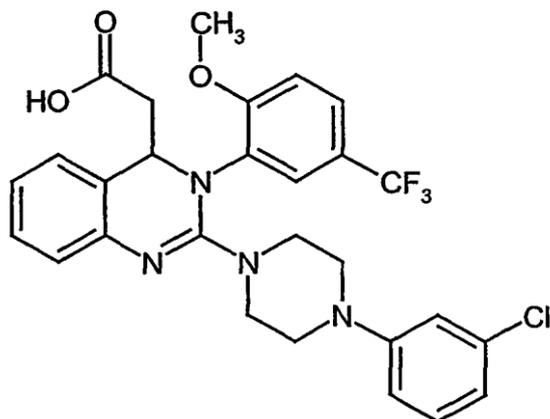
Ej. nº	Estructura	PM	Rt[min]	Procedimiento de HPLC	EM
14		583,4	4,58	1	547 (M-HCl+H)
15		489,5	4,26	1	490 (M+H)
16		508,5	3,23	4	509 (M+H)
17		538,0	4,27	1	502 (M-HCl+H)
18		545,4	4,61	1	509 (M-HCl+H)
19		549,9	4,81	1	513 (M-HCl+H)

(continuación)

Ej. n°	Estructura	PM	Rt[min]	Procedimiento de HPLC	EM
20		542,4	4,46	1	506 (M-HCl+H)
21		529,4	4,57	1	493 (M-HCl+H)
22		494,5	3,12	4	495 (M+H)
23		518,0	4,19	1	482 (M-HCl+H)
24		469,5	4,18	1	470 (M+H)
25		511,0	4,46	1	475 (M-HCl+H)

Ejemplo 26

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



A partir de 135 mg (0,24 mmoles) del éster metílico del ejemplo 16A se obtienen según el protocolo general [F] y tras la purificación por HPLC preparativa 106 mg (80 % d. t.) de producto.

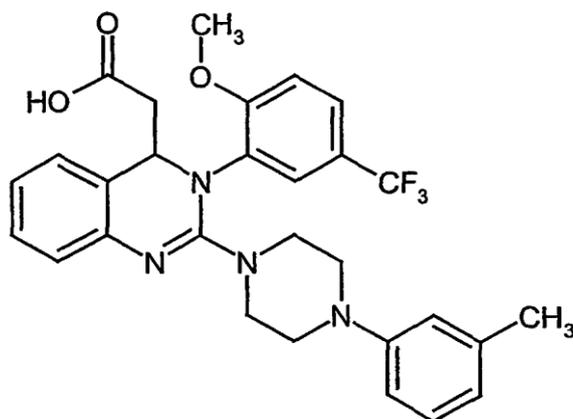
HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,82$ min

5 EM (ESI pos): $m/z = 559$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8,21 (s, 0,5H); 7,77 (sb, 0,5H); 7,52 (d, 1H); 7,22-7,07 (m, 5H); 6,98 (t, 1H); 6,79-6,76 (m, 2H); 6,71 (d, 1H); 4,96 (t, 1H); 3,76 (sb, 3H); 3,49-3,33 (m, 6H); 2,98-2,92 (m, 2H); 2,84-2,78 (m, 2H).

Ejemplo 27

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



10

A partir de 120 mg (0,2 mmoles) del éster metílico del ejemplo 17A se obtienen según el protocolo general [F] y tras la purificación por HPLC preparativa 55 mg (47 % d. t.) de producto.

HPLC (procedimiento 7): $R_t = 4,57$ min

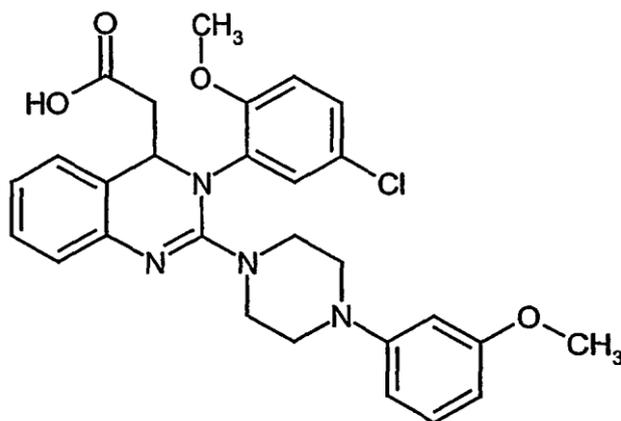
EM (ESI neg): $m/z = 537$ (M-H)⁻

15

¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8,23 (s, 0,4H); 7,77 (sb, 0,4H); 7,52 (d, 1H); 7,22-7,04 (m, 5H); 6,96 (t, 1H); 6,65-6,62 (m, 2H); 6,58 (d, 1H); 4,96 (t, 1H); 3,76 (sb, 3H); 3,49-3,33 (m, 4H); 2,92-2,68 (m, 5H); 2,56-2,51 (m, 1H).

Ejemplo 28

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



5 A partir de 120 mg (0,2 mmoles) del éster metílico del ejemplo 18A se obtienen según el protocolo general [F] y tras la purificación por HPLC preparativa 55 mg (47 % d. t.) de producto.

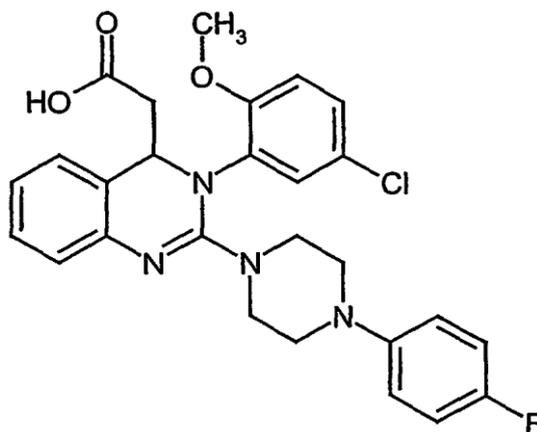
HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,40$ min

EM (ESI neg): $m/z = 519$ (M-H)⁻

10 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8,21 (s, 0,5H); 7,41 (sb, 0,5H); 7,22-7,16 (m, 3H); 7,11-7,06 (m, 2H); 6,98 (t, 1H); 6,95 (t, 1H); 6,71 (d, 1H); 6,41-6,37 (m, 2H); 6,34 (t, 1H); 4,93 (t, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,66 (sb, 3H); 3,48-3,42 (m, 4H); 2,97-2,75 (m, 5H); 2,54-2,48 (m, 1H).

Ejemplo 29

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



15 A partir de 94 mg (0,18 mmoles) del éster metílico del ejemplo 19A se obtienen según el protocolo general [F] y tras la purificación por HPLC preparativa 6 mg (7 % d. t.) de producto.

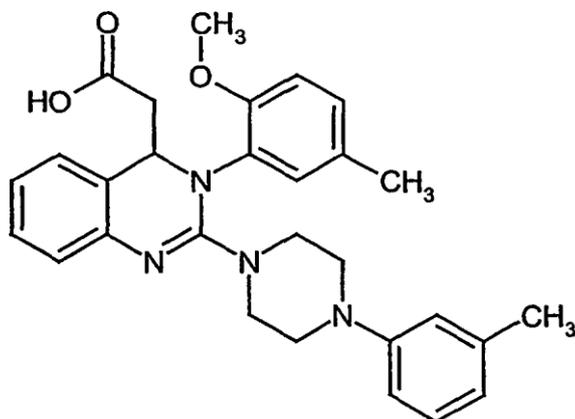
HPLC (procedimiento 7): $R_t = 4,43$ min

EM (ESI pos): $m/z = 509$ (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8,11 (s, 0,5H); 7,23-7,09 (m, 4H); 7,13-6,96 (m, 6,5H); 6,87-6,82 (m, 2H); 4,84 (t, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,48-3,42 (m, 4H); 2,93-2,87 (m, 2H); 2,83-2,77 (m, 1H); 2,47 (dd, 1H). Otro protón se encuentra presumiblemente debajo de la señal H₂O del disolvente (aprox. 2,4-2 ppm).

Ejemplo 30

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



5 A partir de 181 mg (0,36 mmoles) del éster metílico del ejemplo 20A se obtienen según el protocolo general [F] y tras la purificación por HPLC preparativa 158 mg (86 % d. t.) de producto.

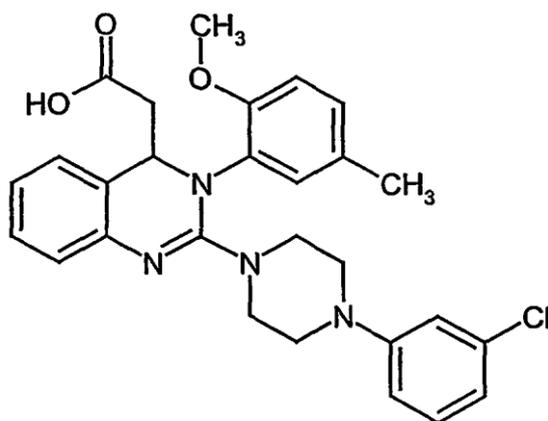
HPLC (procedimiento 7): $R_t = 4,63$ min

EM (ESI pos): $m/z = 485$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8,31 (s, 0,5H); 7,21-6,98 (m, 6H); 6,87-6,83 (m, 1H); 6,65-6,62 (m, 2H); 6,57 (d, 1H); 4,96-4,92 (m, 1H); 3,62 (s_b, 3H); 3,47-3,38 (m, 4H); 2,93-2,87 (m, 2H); 2,23 (s, 3H). Las señales de protones adicionales se encuentran presumiblemente debajo de la señal H₂O del disolvente (aprox. 2,8-2,5 ppm).

Ejemplo 31

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



15 A partir de 182 mg (0,36 mmoles) del éster metílico del ejemplo 21A se obtienen según el protocolo general [F] y tras la purificación por HPLC preparativa 160 mg (88 % d. t.) de producto.

HPLC (procedimiento 7): $R_t = 4,78$ min

EM (ESI pos): $m/z = 505$ (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8,27 (s, 0,5H); 7,21-7,10 (m, 4,5H); 7,05-6,97 (m, 2H); 6,88-6,84 (m, 1H); 6,79-6,76 (m, 2H); 6,71 (d, 1H); 4,95-4,90 (m, 1H); 3,64 (s_b, 3H); 3,46-3,36 (m, 4H); 3,00-2,93 (m, 2H); 2,83-2,76 (m, 2H); 2,21 (s, 3H). Las señales de protones adicionales se encuentran presumiblemente debajo de la señal H₂O del disolvente (aprox. 2,8-2,5 ppm).

B. Evaluación de la eficacia fisiológica

El efecto *in vitro* de los compuestos de acuerdo con la invención se puede demostrar en los ensayos siguientes:

Ensayos de citopatogenicidad contra HCMV (contra citomegalovirus humano)

5 Los compuestos de ensayo se usan en forma de soluciones 50 milimolar (mM) en dimetilsulfóxido (DMSO). Ganciclovir[®], Foscarnet[®] y Cidofovir[®] sirven de compuestos de referencia. Tras añadir 2 µl, respectivamente, de las soluciones madre 50, 5, 0,5 y 0,05 mM en DMSO a 98 µl, respectivamente, de medio de cultivo celular en la fila 2 A-H en determinación
 10 doble se realizan diluciones 1:2 con 50 µl, respectivamente, de medio hasta la fila 11 de la placa de 96 pocillos. Los pocillos de las filas 1 y 12 contienen, respectivamente, 50 µl de medio. Después se pipetea en los pocillos respectivamente 150 µl de una suspensión de 1×10^4 células (fibroblastos de prepucio [NHDF]) (fila 1 = control celular) o, en las filas 2 a 12, una mezcla de células NHDF infectadas con HCMV y no infectadas (m.o.i. (multiplicidad de infección) = 0,001 - 0,002), es decir, 1 a 2 células infectadas por 1.000 células no infectadas. La fila 12 (sin sustancia) sirve de control del virus. Las concentraciones de ensayo finales se encuentran entre 250 y 0,0005 µM. Las placas se incuban durante 6 días a 37 °C/5 % de CO₂, es decir, hasta que en los controles de virus estén infectadas todas las células (efecto citopatógeno [CPE] del 100 %). Los pocillos se fijan y se tiñen por adición de una mezcla de formalina y colorante de Giemsa (30 minutos), se lavan con agua bidestilada y se secan en el armario de secado a 50 °C. Después, las placas se evalúan visualmente con un microscopio de luz transmitida (Plaque Multiplier de la empresa Technomara).

A partir de las placas de ensayo se pueden determinar los datos siguientes:

CC₅₀ (NHDF) = concentración de sustancia en µM a la que no se aprecian efectos citostáticos visibles en las células en comparación con el control celular no tratado;

20 CE₅₀ (HCMV) = concentración de sustancia en µM que inhibe el ECP (efecto citopatógeno) en un 50 % en comparación con el control de virus no tratado;

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

En la tabla A se exponen los datos representativos del efecto *in vitro* de los compuestos de acuerdo con la invención:

Tabla A

Ejemplo nº	CC ₅₀ NHDF [µM]	CE ₅₀ HCMV [µM]	IS HCMV
1	17	0,027	630
2	39	0,06	650
6	22	0,4	63
19	24	0,4	60
23	188	0,76	247
26	31	0,019	1650
27	188	0,13	1446
28	63	0,025	2520
29	125	0,07	1786
30	250	0,25	1000
31	63	0,14	450

25

La adecuación de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de las infecciones causadas por HCMV se puede mostrar en el siguiente modelo animal:

Modelo de xenoinjerto Gelfoam[®] de HCMVAnimales:

30 Se adquieren de criadores comerciales (Taconi M+B, Jackson, EE.UU.) ratones hembra inmunodeficientes de 3 a 4 semanas de edad (16 a 18 g), Fox Chase SCID o Fox Chase SCID-NOD o SCID-beige. Los animales se mantienen en condiciones estériles (incluida la arena y el pienso) en cámaras de aislamiento.

Cultivo del virus:

35 El citomegalovirus humano (HCMV), cepa Davis o AD169, se cultiva *in vitro* sobre fibroblastos de prepucio embrionarios humanos (células NHDF). Tras infectar las células NHDF con una multiplicidad de infección (M.O.I.) de 0,01 a 0,03, las células infectadas con el virus se cosechan entre 5 y 10 días después y se conservan a -40 °C en presencia de medio esencial mínimo (MEM) y 10 % de suero bovino fetal (SBF) con 10 % de DMSO. Tras realizar diluciones seriadas en pasos

de diez de las células infectadas por virus se determina el título en placas de 24 pocillos con células NHDF confluentes tras efectuar una coloración vital con rojo neutro.

Preparación de las esponjas, trasplante, tratamiento y valoración:

5 En primer lugar se humedecen esponjas de colágeno de 1x1x1 cm (Gelfoam®; empresa Peasel & Lorey, nº de pedido 407534; K.T. Chong y col., Abstracts of 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, pág. 439) con solución salina tamponada con fosfato (PBS), se eliminan las burbujas de aire atrapadas por desgaseado y después se conservan en MEM + 10 % de SBF. Tres horas después de la infección se desprenden 1×10^6 células NHDF infectadas con virus (infección con HCMV-Davis o HCMV AD169 M.O.I. = 0,03) y se aplican gota a gota en 20 µl de MEM, 10 % de SBF, sobre una esponja húmeda. Aproximadamente 16 horas después, las esponjas infectadas se incuban con 10 25 µl de PBS / 0,1 % de BSA / DTT 1 mM con 5 ng/µl del factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF). Para el trasplante, los ratones inmunodeficientes se anestesian con avertina o con una mezcla de ketamina/ xilacina/ acepromacina, el pelo de la espalda se elimina con la ayuda de una rasuradora, se practica una incisión de 1 a 2 cm en la epidermis, se descarga y se trasplantan las esponjas húmedas debajo de la piel de la espalda. La herida quirúrgica se cierra con adhesivo tisular. Los ratones pueden ser tratados por primera vez 6 horas después del trasplante (el día de la intervención quirúrgica se tratan una vez). En los días siguientes, y durante un periodo de tiempo de 8 días, se administra la sustancia por vía oral tres veces al día (7:00 h y 14:00 h y 19:00 h), dos veces al día (8:00 h y 18:00 h) o una vez al día (14:00 h). La dosis diaria asciende, por ejemplo, a 3 ó 10 ó 30 ó 60 ó 100 mg/kg de peso corporal, y el volumen de administración, a 10 ml/kg de peso corporal. La formulación de las sustancias se efectúa en forma de una suspensión al 0,5 % en tilosa con 2 % de DMSO o una suspensión al 0,5 % en tilosa. Nueve días después del trasplante y 16 horas después de la última administración de la sustancia se sacrifican los animales sin dolor y se extraen las esponjas. Las células infectadas con virus se liberan de la esponja por digestión con colagenasa (330 U/1,5 ml) y se conservan a -40 °C en presencia de MEM, 10 % de suero bovino fetal y 10 % de DMSO. La valoración se lleva a cabo tras realizar una dilución seriada en pasos de diez de las células infectadas por virus, determinando el título en placas de 24 pocillos con células NHDF confluentes tras efectuar una coloración vital con rojo neutro. Se halla el número de partículas infecciosas presentes después del tratamiento con las sustancias en comparación con el grupo control tratado con placebo.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden incorporar en las formas farmacéuticas de la siguiente manera:

Comprimido:

Composición:

30 100 mg del compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

Preparación:

35 La mezcla formada por el principio activo, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de PVP en agua. Tras el secado, los gránulos se mezclan durante 5 min con el estearato de magnesio. Esta mezcla se comprime en una prensa habitual para comprimidos (formato del comprimido véase anteriormente). Como valor orientativo para la compresión se usa una fuerza de compresión de 15 kN.

Suspensión de administración oral:

Composición:

40 1.000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1.000 mg de etanol (al 96 %), 400 mg de Rhodigel (goma de xantano de la empresa FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una dosis eficaz de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención equivale a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

45 El Rhodigel se suspende en etanol, y el principio activo se añade a la suspensión. Se añade el agua bajo agitación. Se agita durante aproximadamente 6 h hasta que haya concluido el hinchamiento del Rhodigel.

Solución de administración intravenosa:

Composición:

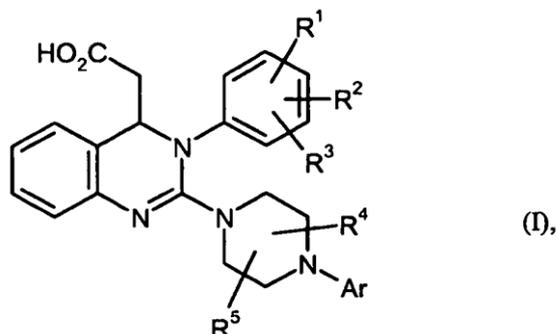
1 mg del compuesto del ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyección.

Preparación:

El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve bajo agitación junto con polietilenglicol 400 en el agua. La solución se esteriliza por filtración (diámetro de los poros 0,22 μm) y se envasa en condiciones asépticas en botellas de infusión esterilizadas por calor. Éstas se cierran con tapones de infusión y caperuzas con borde levantado.

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto de fórmula



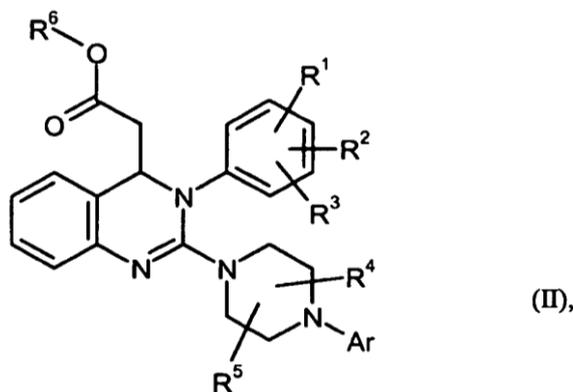
en la que

- 5 Ar representa arilo C₆-C₁₄, en el que arilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, formilo, carboxilo, alquil-C₁-C₆-carbonilo, alcoxi-C₁-C₆-carbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquil-C₁-C₆-amino, aminocarbonilo y nitro,
- 10 en los que alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por halógeno, amino, alquil-C₁-C₆-amino, hidroxilo y arilo C₆-C₁₄, o dos de los sustituyentes de arilo forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano y un tercer sustituyente, presente dado el caso, se selecciona independientemente de ello del grupo mencionado,
- R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,
- 15 R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,
- R³ representa alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,
- o uno de los restos R¹, R² y R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo y los otros dos forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano,
- 20 R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆,
- R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆,
- o
- los restos R⁴ y R⁵ están unidos en el anillo de piperazina a átomos de carbono exactamente opuestos y forman un puente de metileno sustituido, dado el caso, con 1 a 2 grupos metilo,
- 25 o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

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

- Ar representa fenilo, en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por metilo, metoxi, flúor y cloro,
- R¹ representa hidrógeno, metilo, metoxi, flúor o cloro,
- 30 R² representa hidrógeno,
- R³ representa metilo, isopropilo, terc.-butilo, ciano, flúor, cloro, nitro o trifluorometilo,
- R⁴ representa hidrógeno
- y
- R⁵ representa hidrógeno.

- 3.- Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque** R¹ representa hidrógeno, metilo, metoxi o flúor.
- 4.- Compuesto según la reivindicación 3, **caracterizado porque** R¹ representa metilo o metoxi.
- 5.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** R¹ está unido al anillo de fenilo a través de la posición orto respecto al punto de unión del anillo de fenilo.
- 5 6.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 y 3 a 5, **caracterizado porque** R² representa hidrógeno.
- 7.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 y 3 a 6, **caracterizado porque** R³ representa trifluorometilo, cloro, metilo, isopropilo o terc.-butilo.
- 8.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** R³ representa trifluorometilo, cloro o metilo.
- 10 9.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** R¹ está unido al anillo de fenilo a través de la posición orto respecto al punto de unión del anillo de fenilo y R³ está unido al anillo de fenilo a través de la posición meta opuesta a R¹ respecto al punto de unión del anillo de fenilo.
- 10.- Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** se hace reaccionar un compuesto de fórmula



- 15 en la que
- r, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ A presentan el significado indicado en la reivindicación 1 y
- R⁶ representa alquilo, preferentemente metilo o etilo,
- con una base.
- 11.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
- 20 12.- Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
- 13.- Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones víricas.
- 25 14.- Uso según la reivindicación 13, **caracterizado porque** la infección vírica es una infección con el citomegalovirus humano (HCMV) o con otro representante del grupo *Herpesviridae*.
- 15.- Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con un principio activo adicional.
- 16.- Medicamento según la reivindicación 15, **caracterizado porque** el principio activo adicional es un principio activo antiviral.
- 30 17.- Medicamento según la reivindicación 16, **caracterizado porque** el principio activo antiviral es ganciclovir o aciclovir.
- 18.- Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente adecuado.
- 19.- Medicamento según la reivindicación 15 para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones víricas.