



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 686**

51 Int. Cl.:
C07D 271/06 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02751158 .3**
96 Fecha de presentación : **24.07.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1417186**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2004**

54 Título: **Heterociclicarilsulfonamidas.**

30 Prioridad: **06.08.2001 DE 101 38 578**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2011

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

72 Inventor/es: **Wunberg, Tobias;**
Bender, Wolfgang;
Eckenberg, Peter;
Hallenberger, Sabine;
Henninger, Kerstin;
Keldenich, Jörg;
Kern, Armin;
Raddatz, Siegfried;
Reefschläger, Jürgen;
Schmidt, Günter;
Zimmermann, Holger;
Zumpe, Franz y
Radtke, Martin

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 359 686 T3

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

DESCRIPCIÓN

Heterociclarilsulfonamidas

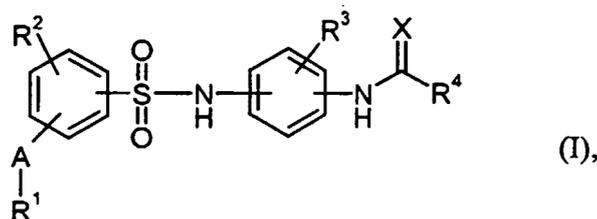
Descripción

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a procedimientos para su preparación y su uso como fármacos, particularmente como agentes antivíricos, particularmente contra citomegalovirus.

El compuesto 2,2-dimetil-N-[4-[[[4-(4-fenil-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-sulfonil]amino]fenil]-propanamida se conoce como antivíricamente eficaz por el documento WO 99/37291.

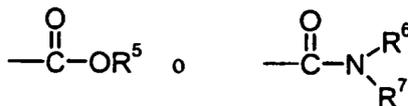
Un objetivo de la presente invención es preparar agentes alternativos o más eficaces contra citomegalovirus.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



en la que

R² y R³ son iguales o distintos y representan hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o un grupo de la fórmula

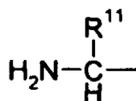


en las que

R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o distintos y representan respectivamente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que por su parte puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados del grupo compuesto de hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi,

20 A representa heteroarilo de cinco o seis miembros enlazado mediante un átomo de C con el anillo de fenilo contiguo con hasta tres heteroátomos de la serie S, N y/u O

R¹ representa el resto

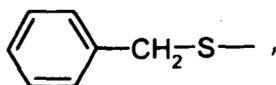


en el que

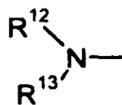
R¹¹ representa el grupo lateral de un aminoácido y el grupo amino en R¹ eventualmente puede estar sustituido una o varias veces con alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo, fenilo

o

R¹ representa un resto alquilo (C₁-C₅) de cadena lineal o ramificado, que a su vez puede estar sustituido con uno o varios grupos seleccionados entre fenilo, piperidinilo, piridinilo, tiazolilo, tienilo,



un grupo



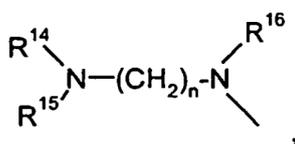
en el que

R^{12} y R^{13} son iguales o distintos y pueden representar hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilcarbonilo, un grupo protector de amino, fenilo

5 o

R^1 representa un resto o

R^1 representa un resto alquilo (C_1-C_5) de cadena lineal o ramificado, que por su parte está sustituido con un grupo



10 en el que

R^{14} , R^{15} , R^{16} son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6)

y

n puede adoptar los valores 2 ó 3,

o

15 R^1 representa piperidinilo o el resto R^{13} , en el que R^{12} y R^{13} tienen el significado previamente indicado,

n representa un número de 1 a 4 y el anillo puede estar sustituido hasta tres veces igual o diferentemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), halógeno-alquilo (C_1-C_6), amino, hidroxilo,

20 R^4 representa *terc*-butilo, que está sustituido eventualmente hasta tres veces igual o diferentemente con hidroxilo, flúor o cloro, o representa ciclopropilo o ciclobutilo, que están sustituidos de una a tres veces igual o independientemente con halógeno o alquilo (C_1-C_6), estando el alquilo (C_1-C_6) eventualmente sustituido con hidroxilo, flúor o cloro,

y en la que

X representa oxígeno o azufre,

y en la que los heterociclos nitrogenados pueden estar presentes también como *N*-óxidos,

25 así como sus tautómeros, estereoisómeros, mezclas estereoisoméricas y sus sales farmacológicamente aceptables.

Alquilo (C_1-C_6) representa en el ámbito de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo se mencionan: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

30 Cicloalquilo (C_3-C_6) representa en el ámbito de la invención un grupo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Alcoxi (C_1-C_6) representa en el ámbito de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo se mencionan: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *t*-butoxi, *n*-pentoxi y *n*-hexoxi. Se prefieren metoxi y etoxi.

35 Arilo (C_6-C_{10}) representa en el ámbito de la invención un resto aromático 6 a 10 átomos de carbono. Son restos arilo preferentes fenilo y naftilo.

Aralquilo representa en el ámbito de la invención arilo (C_6-C_{10}), que por su parte está unido a alquilo (C_1-C_4). Se prefiere bencilo.

Monoalquilamino (C_1-C_6) representa en el ámbito de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo de

cadena lineal, ramificado o cíclico, que presenta de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo se mencionan: metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, ciclopropilamino, *t*-butilamino, *n*-pentilamino, ciclopentilamino y *n*-hexilamino.

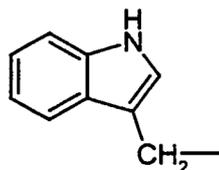
5 Dialquilamino (C₁-C₆) representa en el ámbito de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal, ramificados o cíclicos iguales o diferentes, que presentan respectivamente de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo se mencionan: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-*n*-propilamino, *N*-metil-*N*-ciclopropilamino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino, *N*-*t*-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-*n*-pentilamino y *N*-*n*-hexil-*N*-metilamino.

10 Heteroarilo representa en el ámbito de la invención un heteroaromático monocíclico con hasta 3 heteroátomos de la serie S, N y/o O, que está enlazado mediante un átomo de carbono del anillo del heteroaromático. Por ejemplo se mencionan: furan-2-ilo, furan-3-ilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo. Se prefieren oxadiazolilo, tiadiazolilo.

Halógeno representa en el ámbito de la invención en general flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo. Se prefieren particularmente flúor y cloro.

15 Un 1,2,4-oxadiazol de 3 ó 5 enlaces representa un oxadiazol, que está unido mediante el átomo de carbono del anillo 3 ó 5 a la fenilsulfonamida.

20 Por el grupo lateral de un aminoácido se entiende en el ámbito de la invención por ejemplo hidrógeno (glicina), metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), 2-metil-propan-1-ilo (leucina), 1-metil-propan-1-ilo (isoleucina), un grupo propan-1,3-diilo que está unido con el átomo de nitrógeno del grupo amino (prolina), un grupo 2-hidroxiopropan-1,3-diilo que está unido con el átomo de nitrógeno del grupo amino (hidroxiprolina), un grupo de la fórmula



25 (triptófano), un grupo bencilo (fenilalanina), un grupo metiltioetilo (metionina), hidroximetilo (serina), *p*-hidroxibencilo (tirosina), 1-hidroxi-etan-1-ilo (treonina), mercaptometilo (cisteína), carbamoilmetilo (asparagina), carbamoiletilo (glutamina), carboximetilo (ácido aspártico), carboxietilo (ácido glutámico), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 3-guanidinopropan-1-ilo (arginina), imidazol-4-ilmetilo (histidina), 3-ureidopropan-1-ilo (citrulina), mercaptoetilo (homocisteína), hidroxietilo (homoserina), 4-amino-3-hydroxibutan-1-ilo (hidroxilisina), 3-amino-propan-1-ilo (ornitina).

30 Grupo protector de amino representa en el ámbito de la presente invención un grupo protector, que hace insensible al grupo amino frente a algunas condiciones de reacción, pero que puede eliminarse fácilmente de nuevo en otras condiciones de reacción, véase T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed., John Wiley, New York, 1999. Son grupos protectores de amino preferentes carbamatos, por ejemplo *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) o benciloxicarbonilo (Cbz- / Z-) u otros derivados de oxicarbonilo.

Como sales son preferentes en el ámbito de la invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención.

35 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser sales de adición de ácidos de las sustancias de acuerdo con la invención con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Son particularmente preferentes por ejemplo sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalindisulfónico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o ácido benzoico.

40 Pero como sales pueden también mencionarse sales con bases habituales, tales como, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio o de potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio o de magnesio) o sales de amonio, derivadas de amoniaco o de aminas orgánicas, tales como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, dihidroabietilamina, 1-efenamina o metilpiperidina, o derivadas de aminoácidos naturales, tales como, por ejemplo, glicina, lisina, arginina o histidina.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en formas estereoisoméricas, que se comportan como imagen e imagen especular (enantiómeros) o que no se comportan como imagen e imagen especular (diastereómeros). La invención se refiere tanto a los enantiómeros como a los diastereómeros o a sus mezclas respectivas. Las formas racémicas pueden separarse del mismo modo que los diastereómeros de una manera conocida en los constituyentes estereoisoméricamente uniformes.

Además, la invención también comprende profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. Como "profármacos" se califican de acuerdo con la invención los derivados de los compuestos de la fórmula general (I), que por sí mismos pueden ser biológicamente menos activos o incluso inactivos, sin embargo, después de la aplicación en condiciones fisiológicas se convierten en la correspondiente forma biológicamente activa (por ejemplo de forma metabólica, solvóticamente o de otra manera).

5 Las definiciones de restos generales previamente citadas o indicadas en intervalos preferentes sirven tanto para los productos finales de la fórmula (I) como de forma correspondiente para las sustancias de partida o los productos intermedios necesarios respectivamente para la preparación.

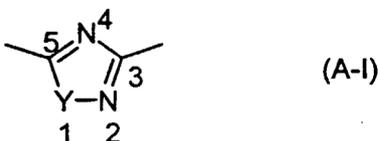
10 Las definiciones de restos indicadas individualmente en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes de restos se sustituyen independientemente de las combinaciones indicadas respectivamente de los restos discrecionalmente también con definiciones de restos de otras combinaciones.

La invención se refiere preferentemente a compuestos de la fórmula general (I),

en la que

R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan hidrógeno o halógeno,

15 A representa el resto (A-I)

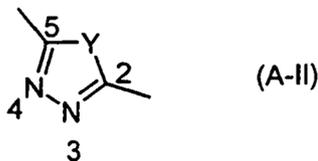


que está unido mediante uno de los átomos de carbono de las posiciones 3 ó 5 con el anillo de fenilo contiguo, y en el que

Y representa oxígeno,

20 o

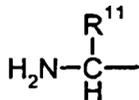
A representa el resto (A-II)



que está unido mediante uno de los átomos de carbono de las posiciones 2 ó 5 con el anillo de fenilo contiguo, y en el que

25 Y representa oxígeno,

R^1 representa el resto

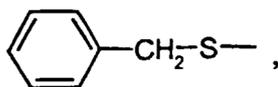


en el que

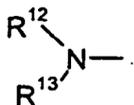
30 R^{11} representa el grupo lateral de un aminoácido, y el grupo amino en R^1 puede estar eventualmente sustituido una o varias veces con alquilo (C_1-C_6), alquilcarbonilo, un grupo protector de amino, fenilo,

o

R^1 representa un resto alquilo (C_1-C_5) de cadena lineal o ramificado, que por su parte puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre fenilo, piperidinilo, piridinilo, tiazolilo, tienilo,



un grupo

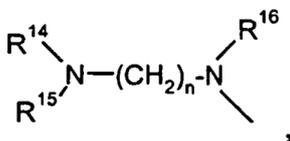


en el que

- 5 R¹² y R¹³ son iguales o distintos y pueden representar hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo, un grupo protector de amino, fenilo

o

R¹ representa un resto alquilo (C₁-C₅) de cadena lineal o ramificado, que por su parte está sustituido con un grupo



10

en el que

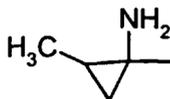
R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ son iguales o distintos y representan hidrógeno o metilo

y

n puede adoptar los valores 2 ó 3,

15 o

R¹ representa piperidin-3-ilo o el resto



R⁴ representa *terc*-butilo, que eventualmente está sustituido hasta tres veces, igual o diferentemente, con hidroxilo, flúor o cloro, o

- 20 representa ciclopropilo o ciclobutilo, que está sustituido en posición α con respecto al grupo carbonilo o el grupo tiocarbonilo con metilo, que por su parte está sustituido eventualmente con hidroxilo, flúor o cloro,

y en la que

X representa oxígeno,

y en la que los heterociclos nitrogenados pueden estar presentes también como *N*-óxidos,

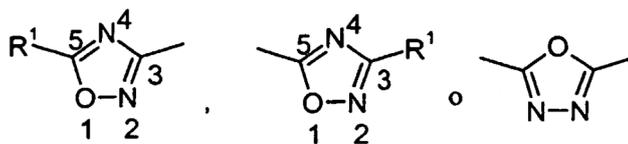
- 25 así como sus tautómeros, estereoisómeros, mezclas estereoisoméricas y sus sales farmacológicamente aceptables.

La invención se refiere de forma particularmente preferente a compuestos de la fórmula general (I),

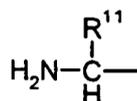
en la que

R² y R³ representan hidrógeno,

A representa uno de los restos



R¹ representa el resto

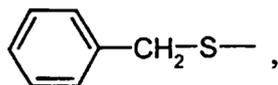


en el que

5 R¹¹ representa el grupo lateral de un aminoácido, y el grupo amino en R¹ puede estar sustituido eventualmente una o varias veces con metilo, alquilcarbonilo, un grupo protector de amino, fenilo

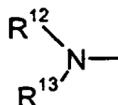
o

R¹ representa un resto alquilo (C₁-C₅) de cadena lineal o ramificado, que por su parte puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre fenilo, piperidinilo, piridinilo, tiazolilo, tienilo,



10

un grupo

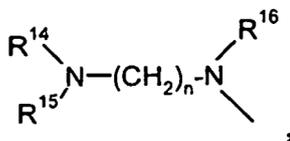


en el que

15 R¹² y R¹³ son iguales o distintos y pueden representar hidrógeno, metilo, alquilcarbonilo, un grupo protector de amino, fenilo

o

R¹ representa un resto alquilo (C₁-C₅) de cadena lineal o ramificado, que por su parte está sustituido con un grupo



20 en el que

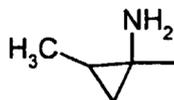
R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ son iguales o distintos y representan hidrógeno o metilo

y

n puede adoptar los valores 2 ó 3

o

25 R¹ representa piperidin-3-ilo o el resto



R⁴ representa *tert*-butilo, que está sustituido eventualmente hasta tres veces, igual o diferentemente, con hidroxilo, flúor o cloro, o representa ciclopropilo o ciclobutilo, que está sustituido en posición α con respecto al grupo carbonilo o el grupo tiocarbonilo con metilo, que por su parte está sustituido eventualmente con hidroxilo, flúor o cloro,

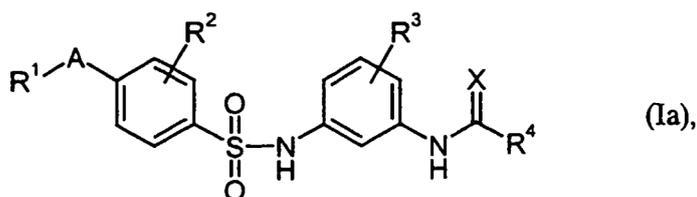
5 y en la que

X representa oxígeno,

y en la que los heterociclos nitrogenados pueden estar presentes también como *N*-óxidos,

así como sus tautómeros, estereoisómeros, mezclas estereoisoméricas y sus sales farmacológicamente aceptables.

En una realización preferente, la invención se refiere a compuestos de la fórmula general (Ia)



10

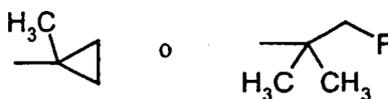
en la que

R¹, R², R³, R⁴, A y X tienen los significados previamente indicados.

En otra realización preferente, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula general (I),

en los que

15 R⁴ representa uno de los restos

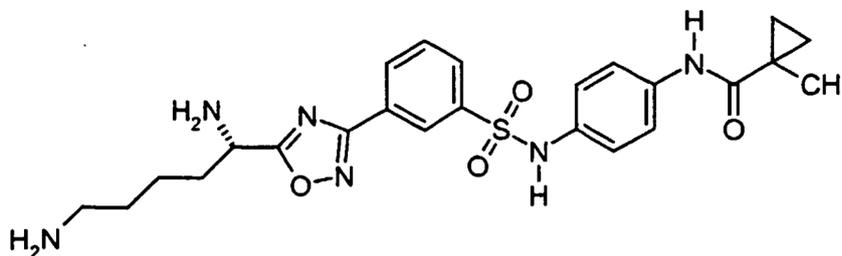


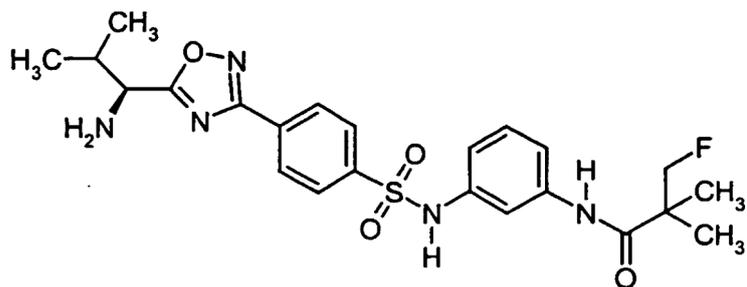
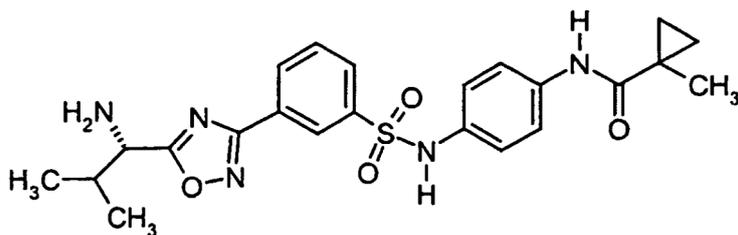
En otra realización preferente, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula general (I),

en los que

A representa un 1,2,4-oxadiazol enlazado por la posición 3.

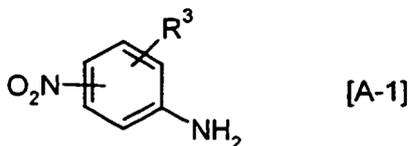
20 Son compuestos muy particularmente preferentes de la presente invención las sulfonamidas, que están seleccionadas entre el grupo de los siguientes compuestos:





La invención se refiere además a procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), caracterizados porque se hacen reaccionar

[A] nitro-anilinas de la fórmula general [A-1]



5

en la que

R³ tiene el significado indicado previamente

con compuestos de la fórmula general [A-2]



10

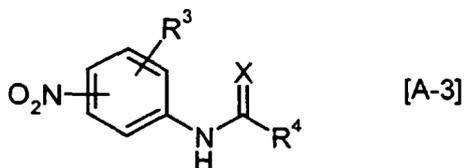
en la que

X y R⁴ tienen uno de los significados indicados previamente,

y

Q representa un grupo saliente, por ejemplo halógeno, preferentemente cloro o bromo,

en disolventes inertes en presencia de una base dando compuestos de la fórmula general [A-3]



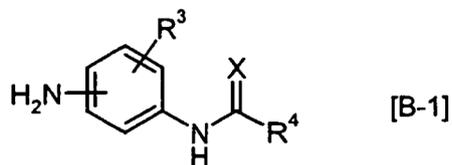
15

en la que

X, R³ y R⁴ tienen uno de los significados previamente indicados,

y

[B] los nitro-aromáticos de la fórmula general [A-3], por ejemplo en presencia de catalizadores de metales de transición e hidrógeno, se reducen en disolventes inertes a aminas aromáticas de la fórmula general [B-1]



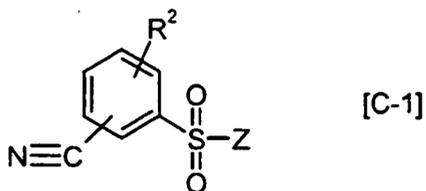
5

en la que

X, R³ y R⁴ tienen uno de los significados previamente indicados,

y

10 [C] aminas de la fórmula general [B-1] se hacen reaccionar con derivados de ácido sulfónico de la fórmula general [C-1]

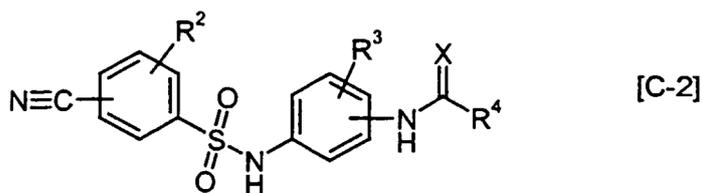


en la que

R² tiene el significado previamente indicado

y

15 Z representa un grupo saliente, por ejemplo halógeno, preferentemente cloro o bromo, en disolventes inertes, en presencia de una base, dando compuestos de la fórmula general [C-2]

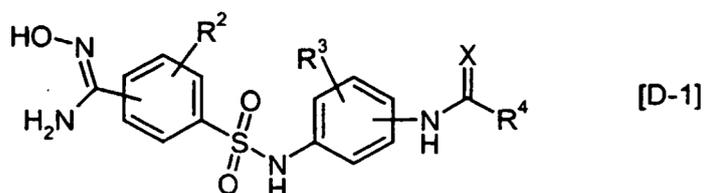


en la que

X, R², R³ y R⁴ tienen uno de los significados previamente indicados,

20 y

[D] los nitrilos de la fórmula general [C-2] se hacen reaccionar en disolventes próticos polares, por ejemplo alcoholes, a temperatura elevada, preferentemente la temperatura de ebullición del disolvente, en presencia de una base con hidroxilamina dando amidoximas de la fórmula general [D-1]



25 en la que

X, R², R³ y R⁴ tienen uno de los significados previamente indicados,

y

[E] amidoximas de la fórmula general [D-1] se acilan con un ácido carboxílico de la fórmula general [E-1]



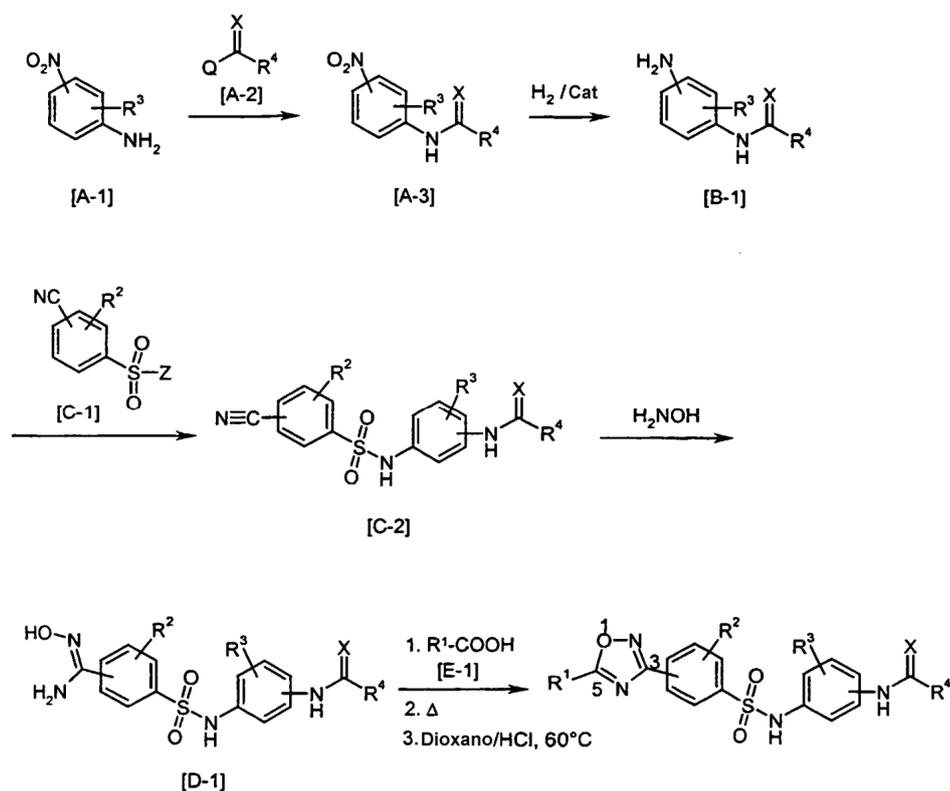
5 en la que

R¹ tiene el significado previamente indicado y los grupos amino contenidos en R¹ están presentes en forma protegida con grupos protectores conocidos por la química de péptidos, tales como, por ejemplo, el grupo protector Boc,

10 en presencia de un agente de condensación, por ejemplo hexafluorofosfato de benzotriazolil-N-oxitris(dimetilamino)fosfonio- (PyBOP), u otros reactivos de activación conocidos por la química de péptidos, así como cloruros de ácido, y una base en un disolvente aprótico polar, por ejemplo, tetrahidrofurano, la amidoxima acilada se aísla como producto en bruto y a continuación en un disolvente polar con punto de ebullición elevado, por ejemplo DMF, a temperatura elevada se cicla hasta el 1,2,4-oxadiazol.

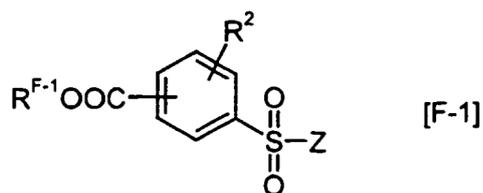
15 El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de 1,2,4-oxadiazoles enlazados por la posición 3 se explica a modo ilustrativo mediante el siguiente esquema de fórmula:

Esquema 1:



La invención se refiere además a procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), caracterizados porque se hacen reaccionar

20 [F] sulfonylhalogenuros de la fórmula general [F-1]

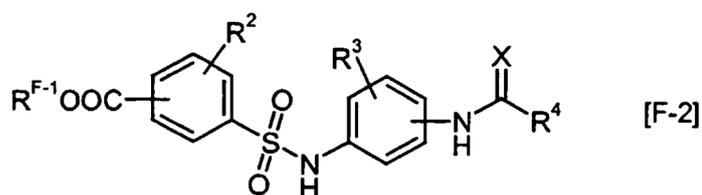


en la que

R^2 y Z tienen el significado previamente indicado,

y

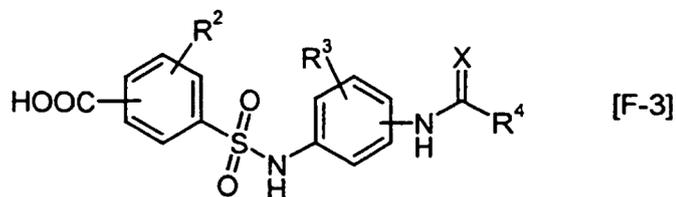
- 5 R^{F-1} representa alquilo (C_1-C_4), aralquilo o un grupo protector de ácido carboxílico, en presencia de una base con anilinas de la fórmula general [B-1] dando sulfonamidas de la fórmula general [F-2]



en la que

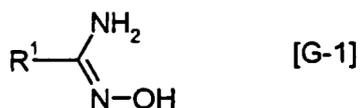
R^{F-1} , R^2 , R^3 , R^4 y X tienen el significado previamente indicado,

- 10 y a continuación a partir de los compuestos de la fórmula general [F-2] el grupo R^{F-1} por ejemplo se escinde en presencia de aniones hidroxilo y se transforma en sulfonamidas de la fórmula general [F-3]



y

[G] amidoximas de la fórmula general [G-1]

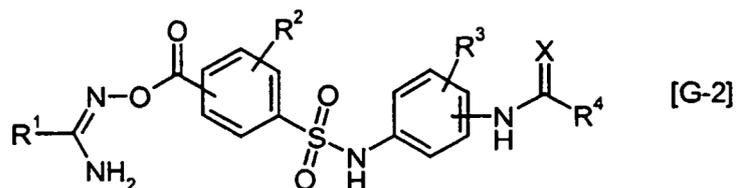


15

en la que

R^1 tiene el significado previamente indicado

se condensan con compuestos de la fórmula general [F-3] hasta compuestos de la fórmula general [G-2]

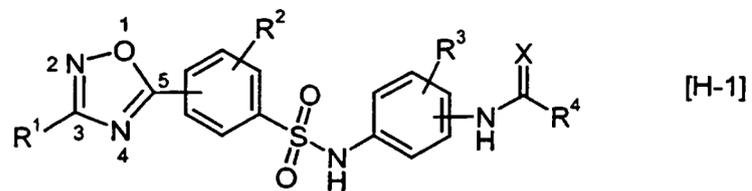


20 en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X tienen el significado previamente indicado

y

[H] compuestos de la fórmula general [G-2] se ciclan térmicamente hasta los 1,2,4-oxadiazoles enlazados por la posición 5 de acuerdo con la invención de la fórmula general [H-1]

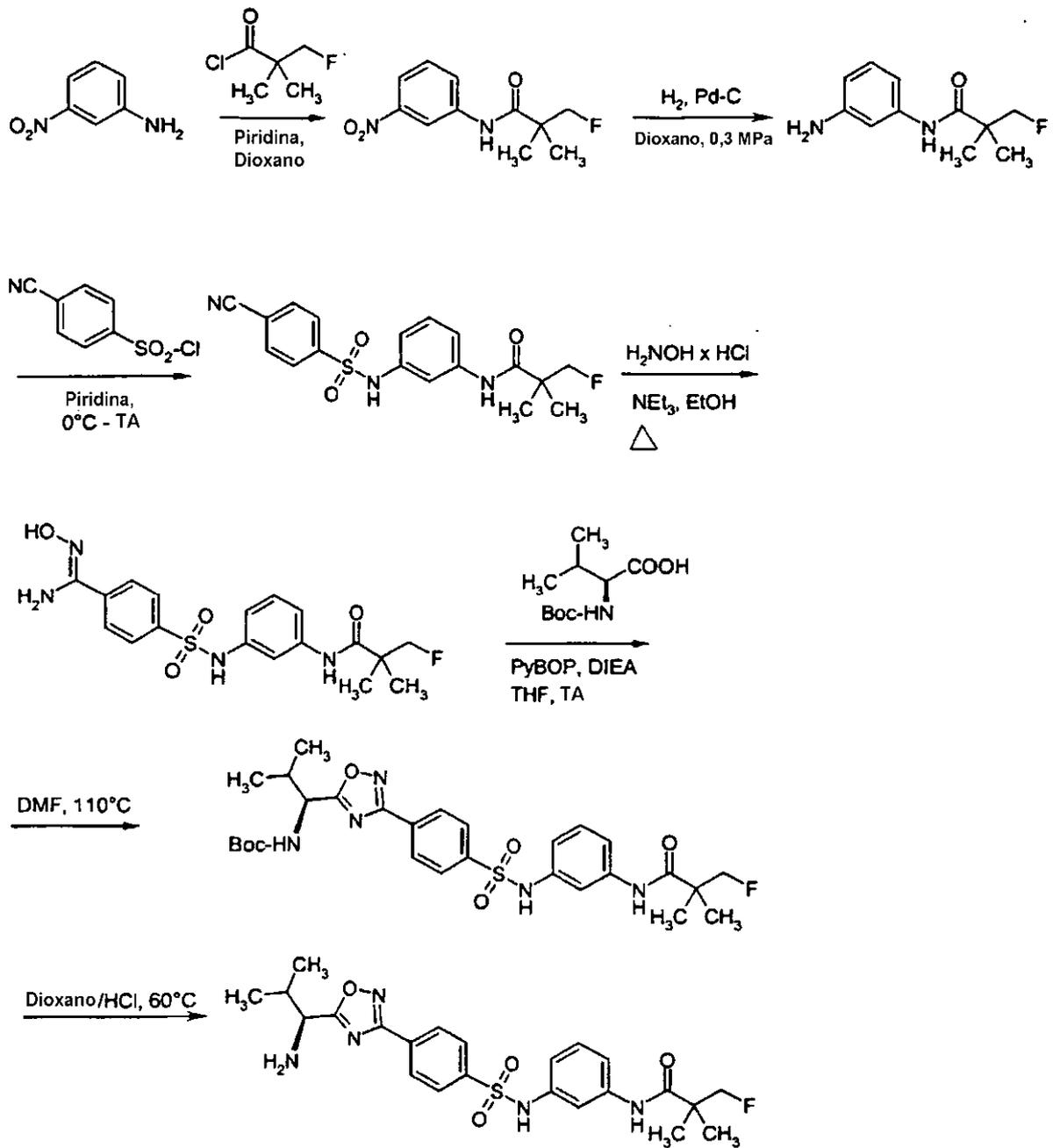


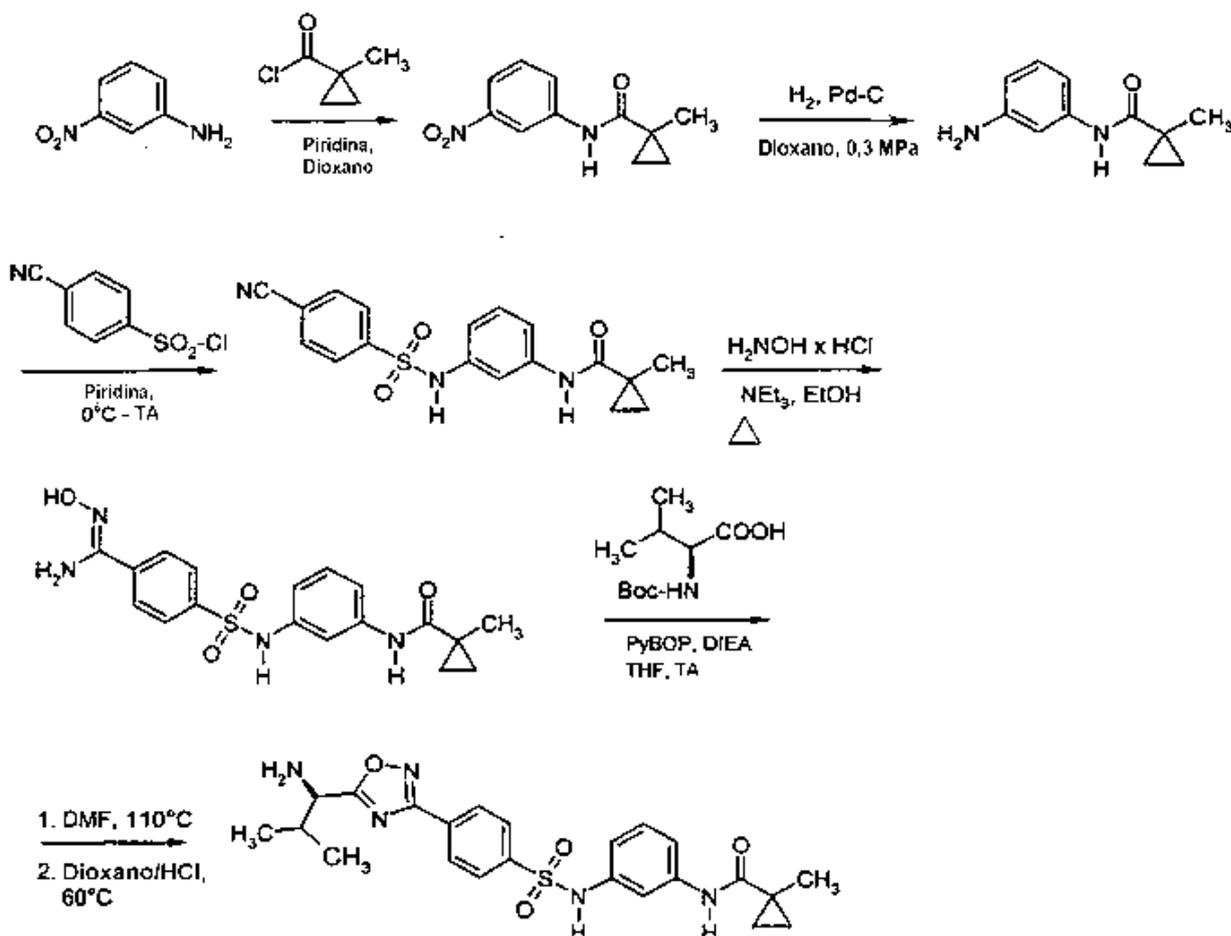
5 en la que

R¹, R², R³, R⁴ y X tienen el significado previamente indicado.

El procedimiento de acuerdo con la invención se explica a modo ilustrativo mediante los siguientes esquemas de fórmula 5:

Esquema 2:



Esquema 3:

Como disolventes son apropiados para todas las etapas del procedimiento los disolventes inertes habituales, que no se modifican en las condiciones de reacción. A esto pertenecen preferentemente disolventes orgánicos, tales como éter, por ejemplo dietiléter, glicolmono- o -dimetiléter, dioxano o tetrahydrofurano, o alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, *iso*-propanol, *n*-butanol o *terc*-butanol, o hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, ciclohexano o fracciones de petróleo o hidrocarburos de halógeno tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetraclorocarbano, o dimetilsulfóxido, dimetilformamida, hexametiltriámina de ácido fosfórico, acetato de etilo, piridina, trietilamina o picolina. Del mismo modo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados, eventualmente también con agua. Son particularmente preferentes cloruro de metileno, tetrahydrofurano, dioxano y dioxano/agua y particularmente los disolventes mencionados en la sección del texto "Reglamentación de trabajo generales".

Como bases son apropiadas las aminas orgánicas, tales como tri-alkilaminas (C_1-C_6), por ejemplo trietilamina, o heterociclos, tales como piridina, metilpiperidina, piperidina o *N*-metilmorfolina. Se prefieren trietilamina y piridina.

Las bases se utilizan en general en una cantidad de 0,1 moles a 5 moles, preferentemente de 1 mol a 3 moles respectivamente con relación a 1 mol de los compuestos de las fórmulas generales [A-1], [B-1], [C-2], [D-1] y [E-1].

Como grupo protector de ácido carboxílico son apropiados los que hacen al grupo de ácido carboxílico insensible frente a determinadas condiciones de reacción, pero que puede eliminarse fácilmente de nuevo en otras condiciones de reacción, véase T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., John Wiley, New York, 1999. Son grupos protectores de ácido carboxílico preferentes los ésteres, tales como alquiléster o aralquiléster, particularmente benciléster y derivados.

Las reacciones pueden llevarse a cabo a presión normal, pero también a presión elevada o disminuida (por ejemplo de 0,05 a 0,3 MPa (de 0,5 a 3 bar)). En general se trabaja a presión normal.

Las reacciones se llevan a cabo en un intervalo de temperaturas de 0°C a 150°C, preferentemente de 0°C a 30°C y a presión normal. La reacción de los compuestos [G-2] a [H-1] se realiza a temperatura elevada, preferentemente a temperaturas por encima de 100°C.

5 Las reducciones pueden llevarse a cabo en general mediante hidrógeno en disolventes orgánicos inertes, tales como dimetilformamida, alcoholes, éteres o ésteres de ácido acético, o sus mezclas, con catalizadores tales como níquel Raney, paladio, paladio sobre carbón o platino, o con hidruros o boranos, o con reductores inorgánicos, tales como, por ejemplo, cloruro de cinc (II) en disolventes inorgánicos, eventualmente en presencia de un catalizador. Se prefiere paladio sobre carbón.

10 La reacción puede llevarse a cabo a presión normal o elevada (por ejemplo, de 0,1 a 0,5 MPa (de 1 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal. Las hidrogenaciones se llevan a cabo preferentemente a presión elevada, en general a 0,3 MPa (3 bar).

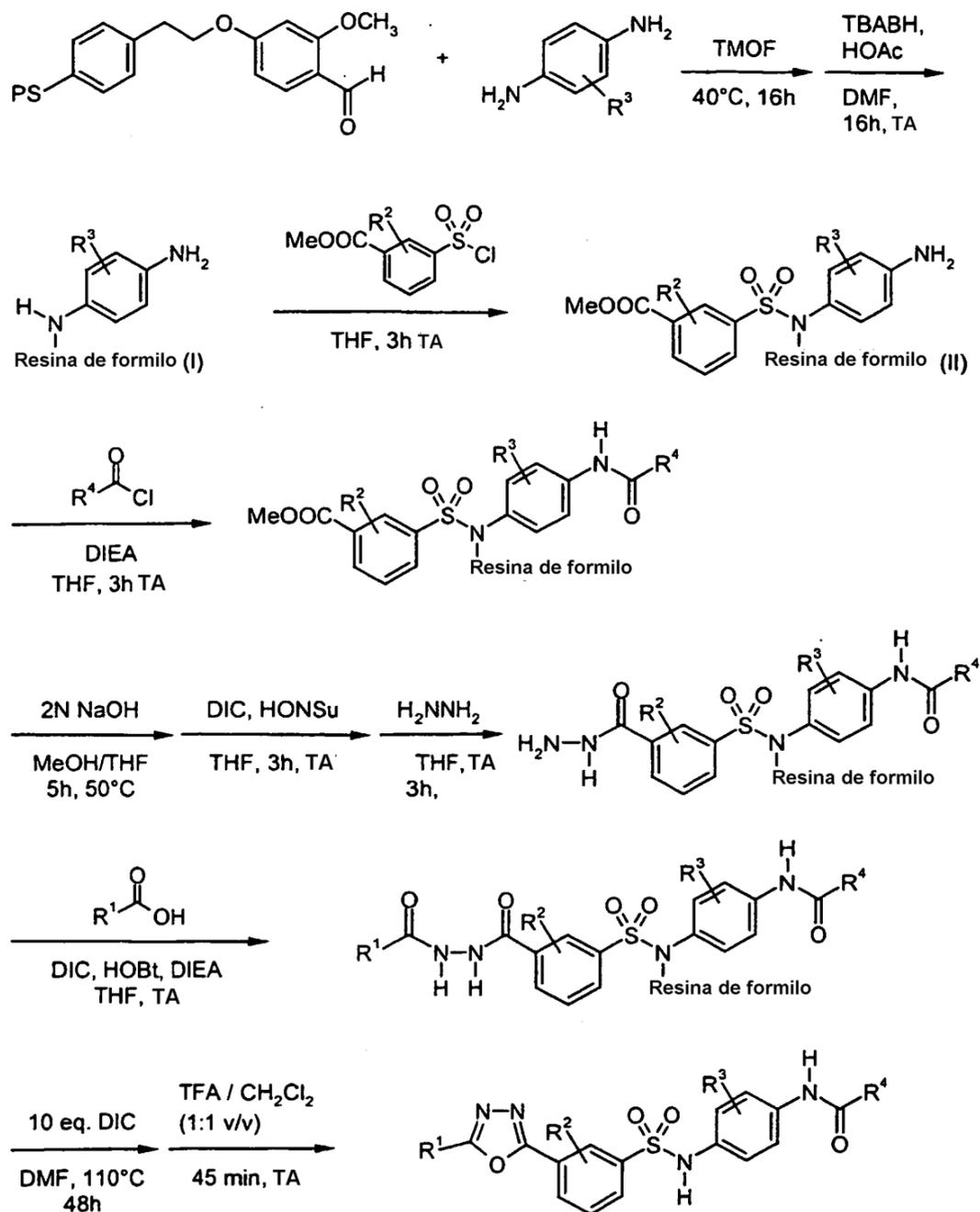
Las reducciones se llevan a cabo en general en un intervalo de temperaturas de 0°C a +60°C, preferentemente de +10°C a +40°C.

15 Como disolventes para la acilación son apropiados disolventes orgánicos habituales, que no cambian en las condiciones de reacción. A estos pertenecen preferentemente éteres, tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter, o hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o hidrocarburos de halógeno tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetileno, tricloroetileno o clorobenceno, o acetato de etilo, o trietilamina, piridina, dimetilformamida, acetonitrilo o acetona. Del mismo modo es posible emplear mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren
20 diclorometano, tetrahidrofurano y piridina.

La acilación se lleva a cabo en los disolventes previamente citados a temperaturas de 0°C a +150°C, preferentemente a temperatura ambiente hasta +100°C y a presión normal.

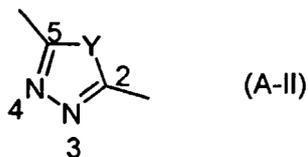
25 Los compuestos de las fórmulas generales [A-1], [A-2], [C-1], [E-1], [F-1] y [G-1] son conocidos de por sí o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos de la bibliografía. Otros compuestos de la fórmula general (I), en los que A representa un 1,3,4-oxadiazol, pueden prepararse por ejemplo como se indica a continuación de acuerdo con el esquema 4 en un soporte polimérico, por ejemplo resina de formilo (empresa Nova), 0,78 mmol/g, a partir de ahora denominada "resina de formilo", con el sistema IRORI de acuerdo con el procedimiento "Split & Mix":

Esquema 4:



Los procedimientos mostrados de acuerdo con el esquema 4 permiten por tanto la preparación de otros compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) en la que

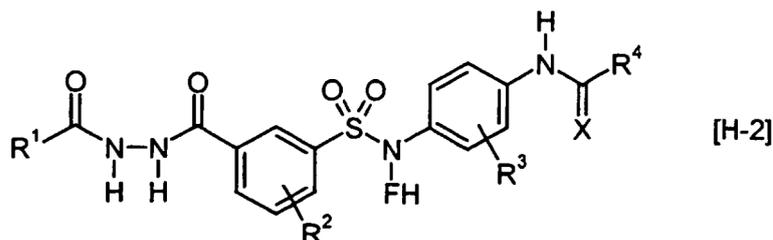
- 5 X representa oxígeno
 y
 A representa el resto (A-II)



que está unido mediante uno de los átomos de carbono de las posiciones 2 ó 5 con el anillo de fenilo contiguo y en el que

Y representa oxígeno,

5 ciclando hidrazidas de la fórmula general [H-2]



en la que X, R¹, R², R³, R⁴ tienen uno de los significados previamente indicados

y

FH representa hidrógeno, un grupo protector de amino o un soporte polimérico,

10 con disociación de agua dando los compuestos de la fórmula general (I).

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) muestran un espectro de acción sorprendente no previsible. Muestran un efecto antivírico frente a representantes del grupo de los Herpes viridae, particularmente frente al citomegalovirus humano (HCMV). Son apropiados por lo tanto para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades, que son causadas por Herpes viridae, particularmente de enfermedades causadas por

15 citomegalovirus humanos.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden emplearse a causa de sus propiedades especiales para la fabricación de medicamentos, que son apropiados para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades, particularmente de enfermedades víricas.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención representan a causa de sus propiedades valiosos principios activos para el tratamiento y la profilaxis de infecciones por citomegalovirus humanos y enfermedades causadas por los mismos. Como campos de indicación pueden mencionarse, por ejemplo:

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

25 2) tratamiento y profilaxis de infecciones por citomegalovirus en pacientes de trasplantes de médula ósea y órganos, que enferman a menudo con peligro de muerte de una neumonía, encefalitis por HCMV, así como de infecciones gastrointestinales y sistémicas por HCMV.

3) tratamiento y profilaxis de infecciones por HCMV en recién nacidos y niños de corta edad.

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

5) tratamiento de la infección por HCMV en pacientes inmunosuprimidos en cáncer y terapia de cáncer.

30 Los nuevos principios activos pueden utilizarse en solitario y según necesidad también en combinación con otros principios activos antivíricos, tales como, por ejemplo, ganciclovir o aciclovir.

Descripciones de ensayos biológicos:

Efecto *in vitro*:

Ensayos de citopatogenia anti-HCMV (anti-citomegalovirus humano) y anti-MCMV (anti-citomegalovirus murino):

35 Los compuestos de ensayo se utilizaron como soluciones 50 milimolar (mM) en dimetilsulfóxido (DMSO).

5 Ganciclovir, foscarnet y cidofovir sirvieron como compuestos de referencia. Tras la adición de respectivamente 2 µl de soluciones madre de DMSO 50, 5, 0,5 y 0,05 mM a respectivamente 98 µl de medio de cultivo celular en la fila 2 A-H en determinación doble se llevaron a cabo diluciones 1:2 con respectivamente 50 µl de medio hasta la fila 11 de la placa de 96 pocillos. Los pocillos en las filas 1 y 12 contenían respectivamente 50 µl de medio. En los pocillos se pipetearon entonces respectivamente 150 µl de una suspensión de 1×10^4 células (fibroblastos pulmonares humanos [HELFL]) (fila 1 = control celular) o en las filas 2-12 una mezcla de células HELFL infectadas por HCMV y no infectadas (M.O.I. = 0,001 - 0,002), es decir, 1-2 células infectadas frente a 1000 células no infectadas. La fila 12 (sin sustancia) sirvió como control de virus. Las concentraciones de ensayo finales estaban en 250 - 0,0005 µM. Las placas se incubaron durante 6 días a 37°C/CO₂ al 5%, es decir, hasta que en los controles de virus todas las células estuvieron infectadas (100% de efecto citopatógeno [CPE]). Los pocillos se fijaron y tiñeron entonces por adición de una mezcla de formalina y colorante Giemsa (30 minutos), se lavaron con agua bidestilada y se secaron a 50°C en un armario desecador. Después se valoraron visualmente las placas con un microscopio proyector (multiplicador de placa de la empresa Technomara).

15 Los siguientes datos pudieron averiguarse a partir de las placas de ensayo:

CE_{50} (HCMV) = concentración de sustancia en µM que inhibe el CPE (efecto citopático) el 50% en comparación con el control de virus no tratado;

IS (índice de selectividad) = CC_{50} (HELFL) / CE_{50} (HCMV).

20 El ensayo anti-MCMV se llevó a cabo a diferencia del procedimiento descrito anteriormente para HCMV con las siguientes modificaciones: una suspensión de virus sin células se mezcló con una suspensión células concentrada (células de ratón 3T3) y se incubó durante 15 minutos para la adsorción de los virus, antes de diluir a $1,3 \times 10^5$ células/ml con medio con una multiplicidad de infección (M.O.I.) final de 0,05 - 0,1 y se distribuyó con respectivamente 150 µl en los pocillos. El tiempo de incubación ascendió a 5 días.

25 Los datos eficaces representativos para los compuestos de acuerdo con la invención están representados en la Tabla 1:

Tabla 1

Ejemplo Nº	HELFL CC_{50} [µM]	HCMV CE_{50} [µM]	IS HCMV	3T3 CC_{50} [µM]	MCMV CE_{50} [µM]	IS MCMV
1	>250	0,028	>8929	18	0,035	514
2	118	0,35	337	2,5	0,05	50
3	>250	0,074	3378	63	0,074	851

Efecto *in vivo*:

Ensayo de mortalidad por MCMV:

30 **Animales:**

Se adquirieron ratones hembra inmunocompetentes de 2-3 semanas de edad (12-14 g), cepa Balb/C AnN o CD1, de criadores comerciales (Bomholtgaard, Iffa, Credo). Los animales no se mantuvieron de forma estéril.

Cultivo de virus:

35 El citomegalovirus murino (MCMV), cepa Smith, se sometió a pases *in vivo* repetidamente en ratones hembra CD1. 21 días después de la infección intraperitoneal (2×10^4 Unidades Formadoras de Colonias / 0,2 ml/ratón) se extirparon las glándulas salivales, se recogieron en el volumen triple de Medio Esencial Mínimo (MEM) + suero de fetal bovino (FKS) al 10% y se homogeneizaron con ayuda de un Ultrathurax. Se añadió DMSO al 10% v/v, se preparó una alícuota de 1 ml y se conservó la suspensión de virus a -140°C. Tras dilución en serie de factor diez del aislado de glándulas salivales se realizó la determinación del título en cultivo celular sobre células NIH 3T3 tras tinción con solución de Giemsa así como la determinación de la dosis mortal *in vivo* en ratones Balb/C de 2-3 semanas de edad.

Infección vírica de los animales de experimentación, tratamiento y valoración:

45 Se infectaron ratones hembra Balb/C inmunocompetentes de 2-3 semanas de edad (12-14 g) por vía intraperitoneal con 3×10^5 UFP / 0,2 ml/ratón. Comenzando 6 horas después de la infección se trataron los ratones durante un periodo de tiempo de 5 días dos veces diarias (8:00 y 16:00 horas) por vía oral con sustancia. La dosis ascendió a 3,

10, 30 ó 90 mg/kg de peso corporal, el volumen de aplicación, a 10 ml/kg de peso corporal. La formulación de las sustancias se realizó en forma de una suspensión de tilosa al 0,5% con DMSO al 2%. En el periodo de tiempo de 4-8 días tras la infección mueren los animales de control tratados con placebo. La valoración se realiza mediante la averiguación del porcentaje de los animales supervivientes tras el tratamiento con la sustancia en comparación con el grupo de control tratado con placebo.

Modelo de Xenoinjerto de HCMV Gelfoam®:

Animales:

Se adquirieron ratones hembra inmunodeficientes de 3-4 semanas de edad (16-18 g), Fox Chase SCID o Fox Chase SCID-NOD en criadores comerciales (Bornholtgaard, Jackson). Los animales se mantuvieron en condiciones estériles (incluidos cama y alimento) en aisladores.

Cultivo de virus:

El citomegalovirus humano (HCMV), cepa DavisSmith, se cultivó *in vitro* en fibroblastos de prepucio embrionarios humanos (células NHDF). Tras la infección de las células NHDF con una multiplicidad de infección (M.O.I) de 0,01 se recogieron las células infectadas por virus 5-7 días más tarde y se conservaron en presencia de Medio Esencial Mínimo (MEM), suero fetal bovino (FKS) al 10% con DMSO al 10% a -140°C. Tras una dilución en serie de factor diez de las células infectadas por virus se realizó la determinación del título en placas de 24 pocillos de células NHDF confluentes tras tinción vital con rojo neutro.

Preparación de las esponjas, trasplante, tratamiento y valoración:

En primer lugar se humectan esponjas de colágeno de tamaño 1 x 1 x 1 cm (Gelfoam®; empresa Peasel & Lorey, N° de Cat 407534; K. T. Chong y col., Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, pág. 439) con solución salina tamponada con fosfato (PBS), se eliminan las burbujas de aire encerradas mediante desgasificación y después se conservan en MEM + FKS al 10%. 1×10^6 células NHDF infectadas por virus (infección con HCMV-Davis M.O.I = 0,01) se desprenden 3 horas después de la infección y se aplican por goteo en 20 µl de MEM, FKS al 10 % sobre una esponja húmeda. 12-13 horas más tarde se incuban las esponjas infectadas con 25 µl de PBS / BSA al 0,1%/DTT 1 mM con 5 ng/µl de factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF). Para el trasplante se anestesian los ratones inmunodeficientes con Avertin, se elimina el pelaje dorsal con ayuda de una rasuradora en seco, la epidermis se abre 1-2 cm, se descarga y las esponjas húmedas se trasplantan bajo la piel del dorso. La herida de la operación se cierra con adhesivo tisular. 24 horas después del trasplante se trataron los ratones durante un periodo de tiempo de 8 días dos veces diarias (8.00 y 16.00 horas) por vía peroral con sustancia. La dosis ascendió a 10 ó 30 mg/kg de peso corporal, el volumen de aplicación, a 0 ml/kg de peso corporal. La formulación de las sustancias se realizó en forma de una suspensión de tilosa al 0,5% con DMSO al 2%. 10 días después del trasplante y 16 horas después de la última aplicación de sustancia se sacrificaron los animales sin dolor y se retiró la esponja. Las células infectadas por virus se liberaron de la esponja mediante digestión con collagenasa (330 U / 1,5 ml) y se conservaron en presencia de MEM, suero fetal bovino al 10%, DMSO al 10% a -140°C. La valoración se realiza tras dilución seriada de las células infectadas por virus de factor diez mediante determinación del título en placas de 24 pocillos de células NHDF confluentes tras tinción vital con rojo neutro. Se averiguó el número de partículas víricas infecciosas tras tratamiento con sustancia en comparación con el grupo de control tratado con placebo.

El ensayo descrito a continuación sirve para el examen de las sustancias de acuerdo con la invención desde el punto de vista de su potencial de efectos secundarios con relación a una inducción de enzimas citocromo P450.

Examen de la inducción de enzimas citocromo P450 en cultivos celulares hepáticos humanos:

Se cultivaron hepatocitos humanos primarios con una densidad celular de $2,5 \times 10^5$ células entre dos capas de colágeno en placas de microtitulación de 24 pocillos a 37°C con CO₂ al 5% durante 8 días. El medio de cultivo celular se cambió diariamente.

Tras 48 h en cultivo se trataron los hepatocitos durante 5 días en determinación doble con diferentes concentraciones de las sustancias de ensayo en comparación con los inductores rifampicina (50 µM) y fenobarbital (2 mM). Las concentraciones finales de las sustancias de ensayo fueron de 0,1 - 10 µg/ml.

A partir de los cultivos celulares se determinó el efecto inductivo de las sustancias de ensayo sobre las enzimas citocromo (CYP) P450 1A2, 2B6, 2C19 y 3A4 por adición de los sustratos 7-etoxiresorufina (CYP1A2), [¹⁴C]S-mefenitoina (CYP2B6 y 2C19) y [¹⁴C]testosterona (CYP3A4) el día 8. A partir de las actividades enzimáticas así medidas de células tratadas con CYP1A2, 2B6, 2C19 y 3A4 en comparación con células no tratadas se averiguó el potencial inductivo de las sustancias de ensayo.

Los nuevos principios activos pueden convertirse de manera conocida en las formulaciones habituales, tales como comprimidos, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, con el Uso de vehículos o disolventes farmacéuticamente apropiados inertes no tóxicos. En este sentido, el compuesto

terapéuticamente eficaz debe estar presente respectivamente en una concentración de aproximadamente el 0,5 al 90% en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que son suficientes para alcanzar el margen de maniobra de dosificación indicado.

5 Las formulaciones se preparan por ejemplo mediante extensión de los principios activos con disolventes y/o vehículos, eventualmente mediante Uso de emulsionantes y/o dispersantes, pudiendo emplearse por ejemplo en el caso del uso de agua como diluyente eventualmente disolventes orgánicos como disolvente auxiliar.

La administración se realiza de manera habitual, preferentemente por vía oral, parenteral o tópica, particularmente perlingual o intravenosa.

10 Para el caso de la administración parenteral pueden utilizarse soluciones de los principios activos mediante Uso de vehículos líquidos apropiados.

En general se ha visto que es ventajoso administrar en la administración intravenosa cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces, y en la administración oral la dosificación asciende a aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg, preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

15 A pesar de esto, eventualmente puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas, y de hecho dependiendo del peso corporal o del tipo de la vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de su formulación y del momento o intervalo en el que se realiza la administración. De este modo, en algunos casos puede ser suficiente trabajar con menos de la cantidad mínima mencionada previamente, mientras que en otros casos debe sobrepasarse el límite superior previamente mencionado. En el caso de la
20 administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir las mismas en varias tomas individuales a lo largo del día.

Abreviaturas:

	Aloc-Cl	éster alílico de ácido clorofórmico
	DCM	diclorometano
25	DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropilcarbodiimida
	DIEA	diisopropiletilamina
	DMF	dimetilformamida
	eq.	equivalente
	HOAc	ácido acético
30	HOBt	hidroxibenzotriazol
	HONSu	<i>N</i> -hidroxisuccinimida
	MTP	placa de microtitulación
	PS-	resina de poliestireno
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazolil- <i>N</i> -oxi-tris(dimetilamino)fosfonio
35	Rt	tiempo de retención
	TA	temperatura ambiente
	TBABH	borohidruro de tetrabutilamonio
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
40	TMOF	trimetilortoformiato

Norma de trabajo general para la transformación de compuestos de la fórmula [A-1] con compuestos de la fórmula [A-2] (AAV 1):

45 1,0 eq de [A-1] se disuelven en dioxano (solución 0,2 M), se mezclan con 2,5 eq. de piridina, se enfría la solución a 5°C y después se añaden por goteo 1,1 eq. de [A-2], en la que Q representa preferentemente cloro, como solución 1,0 M. La preparación se sigue agitando durante 30 min a 5°C, a continuación se retira la refrigeración y se agita después durante 16 h a temperatura ambiente. La preparación se añade a H₂O, el producto precipitado se aspira, se lava con H₂O y se seca a alto vacío.

Norma de trabajo general para la hidrogenación de compuestos de la fórmula [A-3] (AAV 2):

50 0,14 mol de los compuestos [A-3] se disuelven en 500 ml de DMF o etanol y se mezclan en atmósfera de argón con una suspensión de 6,0 g de Pd-C al 10%. A continuación se hidrogena a 0,3 MPa (3 bar) de presión de hidrógeno. En cuanto la reacción está completada (control mediante DC o HPLC) se separa por filtración el catalizador Pd-C y el disolvente se elimina al vacío. Los productos en bruto de la fórmula general [B-1] se hacen reaccionar posteriormente sin más purificación.

Norma de trabajo general para la sulfonilación de los compuestos de la fórmula general [B-1] (AAV 3):

55 En atmósfera de argón se disuelven 1,0 eq. de los compuestos [B-1] en dioxano (solución 0,2 M) y se mezclan con

2,5 eq. de piridina. Después de agitarse durante 30 min a temperatura ambiente se añaden 1,1 eq. de los compuestos de la fórmula general [C-1], en la que Z representa preferentemente cloro, disueltos en dioxano (solución 1,0 M) y la mezcla se agita durante 16 h a temperatura ambiente. A continuación se añade la solución sobre H₂O y se extrae tres veces con DCM. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaHCO₃, se seca mediante Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío. El residuo [C-2] se seca a alto vacío y se hace reaccionar posteriormente sin más purificación.

Norma de trabajo general para la síntesis de compuestos de la fórmula general [D-1] a partir de compuestos de la fórmula general [C-2] (AAV 4):

Los compuestos de la fórmula [C-2] (1,0 eq.) se disuelven en etanol (solución 0,1 M), la solución se mezcla con clorhidrato de hidroxilamina (1,5 eq.) así como trietilamina (1,6 eq.), se calienta a reflujo a continuación durante 4 h y se sigue agitando durante 16 h a temperatura ambiente. El disolvente se elimina al vacío, el residuo se recoge en etilacetato y se extrae tres x con agua, la fase orgánica se seca mediante MgSO₄, se filtra y se libera del disolvente al vacío. El residuo [D-1] se seca a alto vacío.

Norma de trabajo general para la transformación de los compuestos con la fórmula general [D-1] con compuestos [E-1] (AAV 5):

1,0 eq. de los compuestos de la fórmula general [D-1], 1,05 eq. de ácido carboxílico [E-1] y 1,1 eq. de PyBOP se disponen en THF (solución 0,1 M), la suspensión se mezcla con 1,1 eq. de *N,N*-diisopropiletilamina y la solución resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente. A continuación se diluye la preparación con 10 ml de DCM y se extrae respectivamente una vez con HCl 1 N, solución saturada de NaHCO₃ así como solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca mediante Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío. El producto bruto se sigue transformando directamente.

Norma de trabajo general para la síntesis de un 1,2,4-oxadiazol a partir del producto bruto obtenido de acuerdo con AAV 5 (AAV 6):

1,0 mmol de producto bruto obtenido de acuerdo con AAV 5 se recogen en 10 ml de DMF y la solución se calienta a 110°C. En cuanto la transformación está completa (control mediante TLC o HPLC, durante aproximadamente 2-16 h) se diluye la preparación con DCM y se extrae dos veces con H₂O. Las fases acuosas unidas se extraen dos veces con DCM, las fases orgánicas se unen y se secan mediante Na₂SO₄, se filtran y el disolvente se elimina al vacío. Los compuestos así obtenidos de la fórmula general (I) se purifican mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/etilacetato) o mediante HPLC preparativa.

Norma de trabajo general para la escisión de un grupo protector Boc (AAV 7):

1,0 mmol de la amina protegida con Boc se recogen en 10 ml de una mezcla de TFA/CH₂Cl₂ o TFA/dioxano (1:1 v/v), y la solución se agita a TA. En cuanto la transformación está completa (aproximadamente 45 min), el disolvente se elimina al vacío, el residuo se recoge en DCM y se extrae dos veces con solución saturada de NaHCO₃. Las fases acuosas unidas se extraen dos veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se unen y se secan mediante Na₂SO₄, se filtran y el disolvente se elimina al vacío. El producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/etilacetato) o mediante HPLC preparativa.

Normas de trabajo generales para las síntesis con Uso de soportes poliméricos:

Norma de trabajo general para la síntesis de los 1,3,4-oxadiazoles de acuerdo con el esquema 4:

Las reacciones de acuerdo con el esquema 4 se llevaron a cabo en un soporte polimérico con el sistema IRORI según el procedimiento "Split & Mix" habitual para el químico de fase sólida con 4 cloruros de ácido carboxílico, 24 ácidos carboxílicos así como los dos isómeros meta o para de la fenilendiamina o del cloruro de ácido sulfónico. A este respecto se llevaron a cabo las dos primeras etapas en un matraz, las etapas restantes en las Mini-Kan de IRORI (100 mg de resina por Kan).

Síntesis de las resinas de partida (I) y (II) para las síntesis en el soporte polimérico de modo correspondiente al esquema 4:

Aminación reductora de resina de formilo (empresa Nova Biochem, 0,78 mmol/g):

En un matraz se suspende la resina de formilo (1,0 eq.) en TMOF/DMF (100 ml por 12,5 g de resina) y se mezcla con la diamina (6,0 eq.). La suspensión se agita durante 16 h a 40°C y a continuación se mezcla con una solución recién preparada de TBABH (4,0 eq.) y HOAc (16,0 eq.) en DMF. Tras 8 h a TA se elimina por filtrado el disolvente y la resina se mezcla de nuevo con la solución de reducción. Tras otras 16 h a TA se aspira el disolvente y la resina (I) se lava respectivamente 2 x con 200 ml de HOAc al 50%, DMF, THF así como DCM y se seca a alto vacío.

Sulfonilación de fenilendiamina unida a polímero:

La resina (I) (1,0 eq.) se recoge en THF y se mezcla con el cloruro de ácido sulfónico (1,5 eq.). La suspensión se

agita durante 16 h a TA y se aspira el disolvente. A continuación se lava la resina (II) respectivamente 2 x con 100 ml de HOAc al 50 %, DMF, THF así como DCM y se seca a alto vacío.

Preparación de resina para el sistema IRORI:

- 5 Las resinas del tipo II se distribuyen como suspensión (por 3,0 g de resina: 30 ml de DMF/DCM 2:1 v/v) en respectivamente 96 Mini-Kan (1 ml de suspensión por Kan), se lavan respectivamente tres veces con DCM y las Kan se secan a alto vacío.

Secuencia de reacción (IRORI):

Acilación con cloruros de ácido:

- 10 Las Kan se ordenan, se recogen en THF y se mezclan con 5,0 eq. de DIEA así como con 5,0 eq. de cloruro de ácido, se someten a vacío brevemente y se agitan durante 3 h a TA. Después se separan las soluciones de reacción, las Kan se unen y se lavan (respectivamente 2 x HOAc al 50%, DMF, THF, DCM).

Síntesis de hidrazida:

- 15 Las Kan unidas se recogen en una mezcla 2 N de NaOH / MeOH / THF (5:7:15 v/v), se someten a vacío brevemente y se agitan durante 5 h a 50°C. A continuación se lavan las Kan (respectivamente 2 x HOAc al 50%, DMF, THF, DCM) y se secan al vacío. Después se recogen las Kan con THF, se mezclan con 5 eq. de DIC así como con 10 eq. de HONSu y se agitan durante 3 h a TA. Se elimina por filtrado, se lava 2 x con THF y a continuación se recoge de nuevo con THF y se mezcla con 3 eq. de hidrato de hidrazina. Tras otras 3 h a TA se aspira y las Kan se lavan con respectivamente 2 x de HOAc al 50%, DMF, THF, DCM.

Acilación con ácidos carboxílicos / DIC / HOBt:

- 20 Los ácidos carboxílicos (3 eq.) se mezclan en THF con 3 eq. de DIC, 6 eq. de DIEA así como con 6 eq. de HOBt. Tras 60 min de activación a TA se pasa la solución a las Kan anteriormente ordenadas y se agita durante 16 h a TA. A continuación se unen las Kan, se lavan (respectivamente 2 x HOAc al 50%, DMF, THF, DCM) y se secan al vacío.

Ciclación al 1,3,4-oxadiazol:

- 25 Las Kan unidas se recogen en DMF, se mezclan con DIC (10 eq.), se someten a vacío brevemente y se agitan durante 48 h a 110°C. A continuación se lavan las Kan (respectivamente 2 x HOAc al 50%, DMF, THF, DCM) y se secan al vacío.

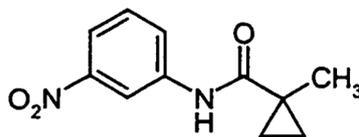
Escisión del soporte polimérico:

- 30 Tras la organización en bloques de escisión de IRORI se cortan las Kan, la resina se distribuye en bloques FlexChem y los productos se escinden con respectivamente 1,0 ml de TFA/DCM (1:1 v/v) durante 45 min a TA en una MTP de pocillos profundos. La resina se lava posteriormente con 1 ml de DCM y el disolvente se concentra por evaporación.

Compuestos de partida:

Ejemplo I

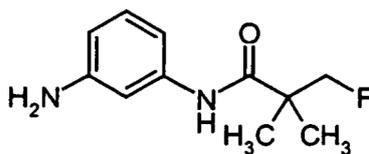
1-metil-*N*-(3-nitrofenil)-ciclopropanamida



- 35 Este compuesto se prepara de acuerdo con AAV 1 a partir de 80,0 g de 3-nitroanilina. Rendimiento: 107 g (81 % del valor teórico)

Ejemplo II

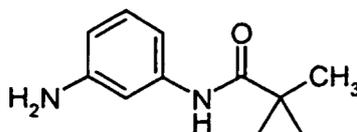
3-fluor-2,2-dimetil-*N*-(3-aminofenil)-propanamida



Este compuesto se prepara de acuerdo con AAV 1 y AAV2 a partir de 3-nitroanilina sin purificación de la etapa intermedia. Rendimiento: 85 % del valor teórico (mediante 2 etapas)

Ejemplo III

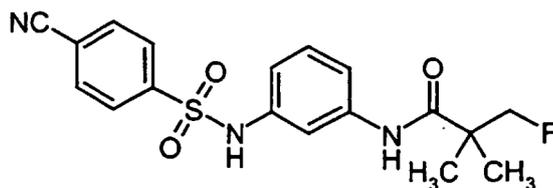
- 5 1-metil-N-(3-aminofenil)-ciclopropanamida



Este compuesto se prepara de acuerdo con AAV 2 a partir de 107 g del compuesto del ejemplo I. Rendimiento: 80 g (87 % del valor teórico)

Ejemplo IV

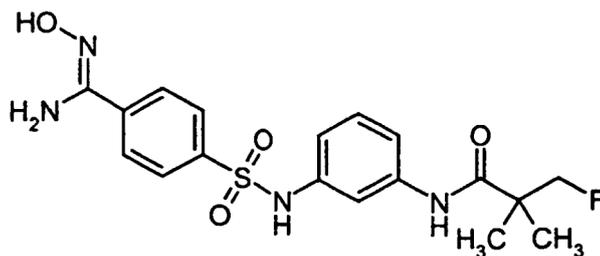
- 10 3-fluor-2,2-dimetil-N-(3-[(4-metilfenil)sulfonylamino]fenil)-propanamida



Este compuesto se prepara de acuerdo con AAV 3 a partir de 18,68 g del compuesto del ejemplo II. Rendimiento: 19,96 g (78 % del valor teórico)

Ejemplo V

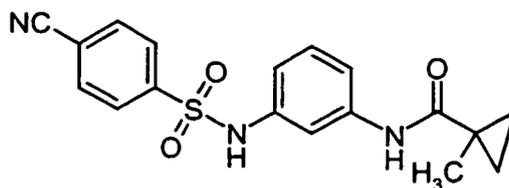
- 15 N-(3-[(4-[amino(hydroxyimino)metil]fenil)sulfonylamino]fenil)-3-fluor-2,2-dimetilpropanamida



Este compuesto se prepara de acuerdo con AAV 3 a partir de 10,0 g del compuesto del ejemplo IV. Rendimiento: 10,5 g (97 % del valor teórico)

Ejemplo VI

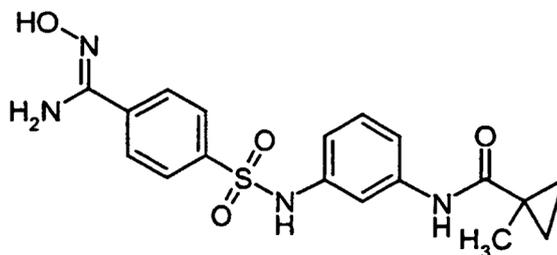
- 20 N-(3-[(4-cianofenil)sulfonylamino]fenil)-1-metilciclopropanocarboxamida



Este compuesto se prepara de acuerdo con AAV 3 a partir de 80,0 g del compuesto del ejemplo III. Rendimiento: 159 g de producto bruto (>100 % del valor teórico)

Ejemplo VII

N-{3-[[4-[amin(hidroxiimino)metil]fenil]sulfonylamino]fenil}-1-metilciclopropanocarboxamida



5

Este compuesto se prepara de acuerdo con AAV 3 a partir de 158 g del compuesto del ejemplo VI. Rendimiento: 148 g (83 % del valor teórico)

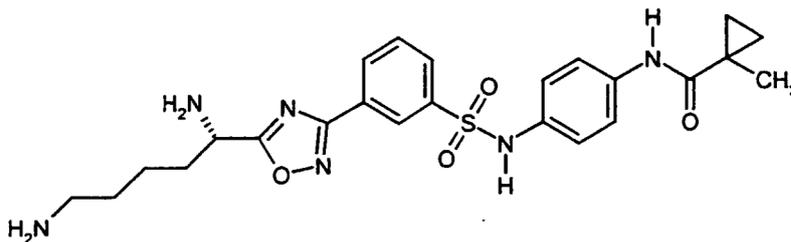
Ejemplos de realización:

Los ejemplos de realización citados en lo sucesivo para 1,2,4-oxadiazoles enlazados por la posición 3 se prepararon a partir de los compuestos del tipo del ejemplo V de acuerdo con AAV 5, AAV 6 y AAV 7.

10

Ejemplo 1

N-{4-[[3-{5-[(1*S*)-1,5-diaminopentil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]sulfonylamino]fenil}-1-metilciclopropanocarboxamida



15

100 mg (0,257 mmol) de la amidoxima, que se prepara de modo análogo al del ejemplo IV y V, 93,6 mg (0,27 mmol) de Boc-Lys (Boc)-OH y 147 mg (0,27 mmol) de PyBOP se presentan en 3 ml de THF, la suspensión se mezcla a temperatura ambiente con 36,6 mg (56,66 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y la solución clara resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente. A continuación se diluye la preparación con 15 ml de CH₂Cl₂ y se extrae respectivamente una vez con 10 ml de HCl 1 N, solución saturada de NaHCO₃ así como solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca mediante Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío. El producto bruto (184 mg) se recoge en 7 ml de DMF y la solución se agita durante 2,5 h a 110°C. A continuación se diluye la preparación con 15 ml de CH₂Cl₂ y la fase orgánica se extrae dos veces con respectivamente 10 ml de H₂O. Las fases acuosas unidas se extraen dos veces con respectivamente 10 ml de CH₂Cl₂, se unen las fases orgánicas y se secan mediante Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío. El producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice 60 con ciclohexano/etilacetato 1:1 v/v. Rendimiento: 141 mg (79%), sólido blanco.

20

25 Para la escisión de los grupos protectores Boc se disuelve el producto en 5 ml de una solución de TFA/DCM (1:1 v/v) y la mezcla de reacción se agita durante 30 min a TA. A continuación se elimina el disolvente al vacío, se recoge el residuo en 3 ml de NaOH 1 N, con HCl 1 N se ajusta a pH = 9 y el producto bruto se pasa a una columna de cromatografía con un intercambiador iónico débilmente ácido (Amberlite IRC50, malla 20-50), se lava la columna con mezclas de MeOH/H₂O (1:9 -> 3:6) y a continuación el producto se eluye con NH₃ al 5% en MeOH/H₂O (5:95 v/v). El disolvente se elimina al vacío, el residuo se recoge en 1 ml de H₂O y se liofiliza. Rendimiento: 15,7 mg (18%), liofilizado blanco.

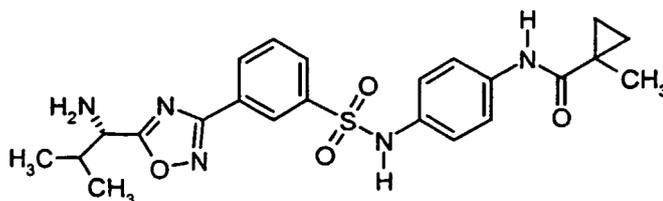
30

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO): δ = 0,47-0,60 (m, 2 H), 0,90-1,01 (m, 2 H), 1,22-1,53 (m, 4 H), 1,36 (s, 3 H), 1,65-1,90 (m, 2 H), 2,63 (t, 2H), 4,12 (t, 1 H), 6,80 (d, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,59 (t, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H)

Ejemplo 2

N-{3-[[4-{5-[(1*S*)-1-amino-2-metilpropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]sulfonylamino]fenil}-1-metilciclopropanocarboxamida

35



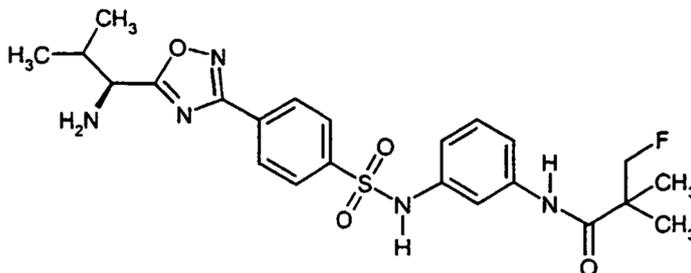
En 15 ml de THF se disponen 183 mg (1,42 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, 294 mg (1,35 mmol) de Boc-Val-OH y 737 mg (1,42 mmol) de PyBOP, se agitan durante 30 min a temperatura ambiente, entonces se mezclan con 500 mg (1,29 mmol) de la amidoxima y la solución se agita durante 16 h a temperatura ambiente. A continuación se diluye la preparación con 30 ml de CH₂Cl₂ y se extrae respectivamente una vez con 20 ml de HCl 1 N, solución saturada de NaHCO₃ así como solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca mediante Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío. El producto bruto (1,18 g) se recoge en 45 ml de DMF y la solución se agita durante 8 h a 110°C. A continuación se elimina el disolvente al vacío, el residuo se disuelve en 20 ml de una solución de TFA/DCM (1:1 v/v) y la mezcla de reacción se agita durante 45 min a TA. A continuación se elimina el disolvente al vacío, el residuo se recoge en 30 ml de DCM, la fase orgánica se extrae dos veces con respectivamente 30 ml de CH₂Cl₂, se unen las fases orgánicas y se secan mediante Na₂SO₄, se filtran y el disolvente se elimina al vacío. El producto se purifica mediante HPLC preparativa (CromSil C18, 250 x 30, caudal 50 ml/min, duración: 38 min, detección a 210 nm, gradiente ACN al 10% (3 min) → ACN al 90% (31 min) → ACN al 90% (34 min) → ACN al 10% (34,01 min)).

15 Rendimiento: 394 mg (65%), sólido blanco.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 0,56-0,62 (m, 2 H), 0,87 (d, 3 H), 0,94 (d, 3 H), 1,01-1,08 (m, 2 H), 1,96-2,12 (m, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 7,11 (t, 1 H), 7,27 (d, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,94 (d, 2 H), 8,16 (d, 2 H), 9,17 (s, 1 H)

Ejemplo 3

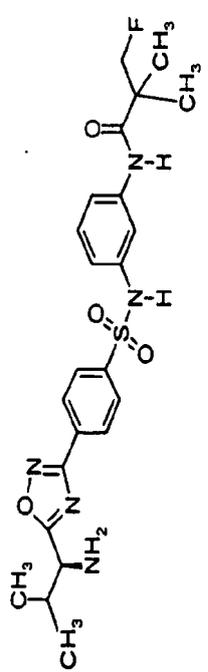
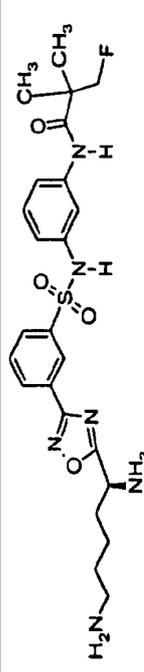
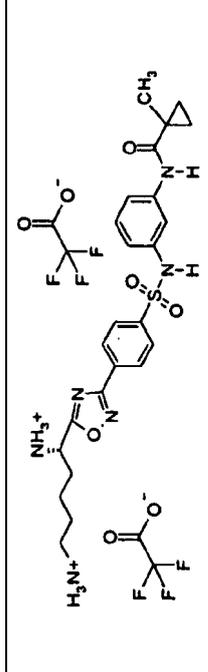
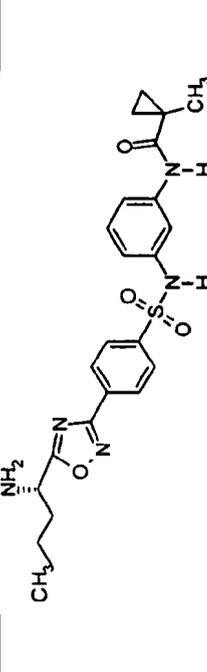
20 *N*-(3-[[4-{{5-[(1*S*)-1-amino-2-metilpropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)sulfonil]amino}fenil)-3-fluoro-2,2-dimetilpropanamida



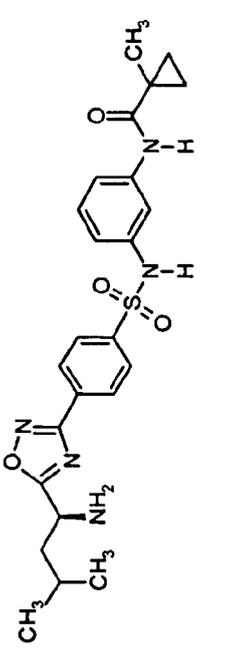
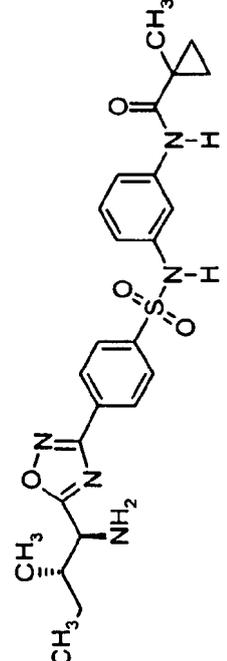
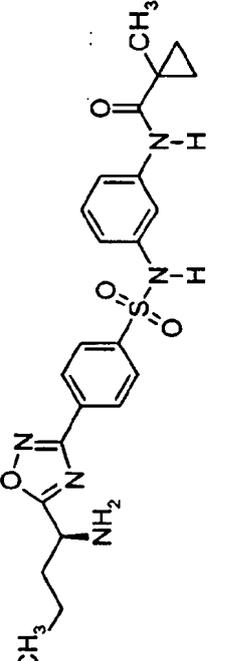
En 50 ml de THF se disponen 522 mg (4,04 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, 838 mg (3,86 mmol) de Boc-Val-OH y 2,1 g (4,04 mmol) de PyBOP, se agitan durante 45 min a temperatura ambiente, entonces se mezclan con 1,5 g (3,67 mmol) de la amidoxima y la solución se agita durante 16 h a temperatura ambiente. A continuación se concentra la preparación al vacío, el residuo se recoge con 200 ml de EtOAc y se extrae tres veces con H₂O. La fase orgánica se seca mediante Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío. El producto bruto (1,8 g) se absorbe en 45 ml de DMF y la solución se agita durante 4 h a 110°C. A continuación se diluye la preparación con 100 ml de EtOAc y se extrae tres veces con H₂O. La fase orgánica se seca mediante Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se elimina al vacío. El producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice 60 con ciclohexano/etilacetato 1:1 v/v. Rendimiento: 1498 mg (86%), sólido blanco.

Para la escisión de los grupos protectores Boc se disuelve el producto en 10 ml de dioxano y se mezcla con 10 ml de HCl 4 N en dioxano. Tras 2 h a 60°C se elimina el disolvente al vacío, el residuo se mezcla con 100 ml de solución saturada de NaHCO₃ y se extrae dos veces con respectivamente 200 ml de EtOAc. La fase orgánica se seca mediante Na₂SO₄ y se elimina al vacío el disolvente. El producto se seca a alto vacío y se presenta para análisis puro. Rendimiento: 910 mg (73%), sólido blanco

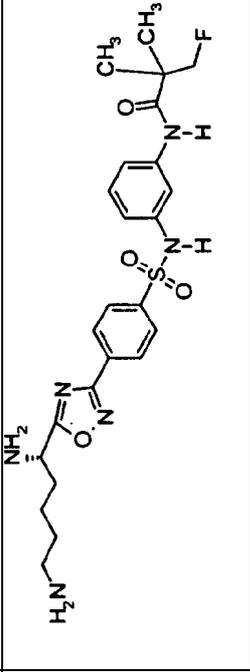
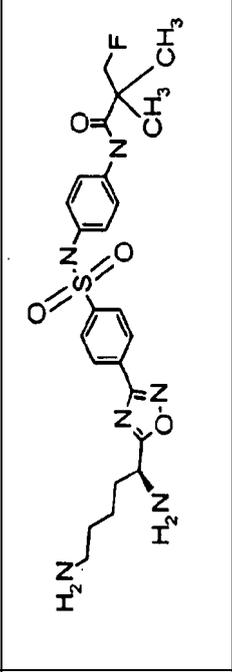
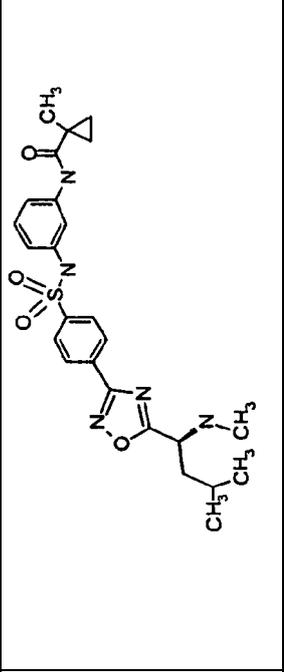
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 0,86 (d, 3 H), 0,93 (d, 3 H), 1,20 (s, 6 H), 1,96-2,11 (m, 1 H), 3,94 (d, 1 H), 4,47 (d, 2 H), 6,89 (d, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,94 (d, 2 H), 8,26 (d, 2 H), 9,34 (s, 1 H)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
4		489,47	4,03	1	490
6		518,61	2,61	3	519
6		726,65	3,59	1	499
7		483,59	2,765	2	484

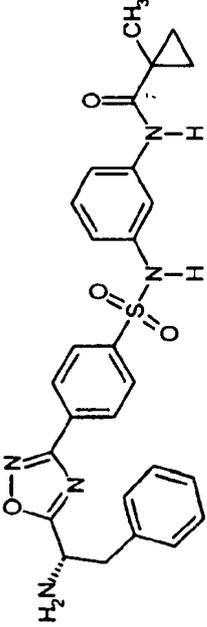
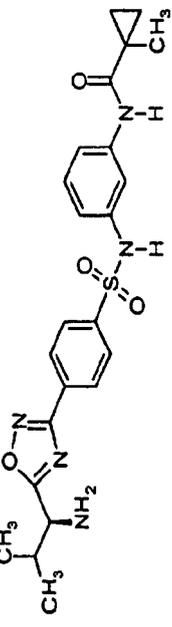
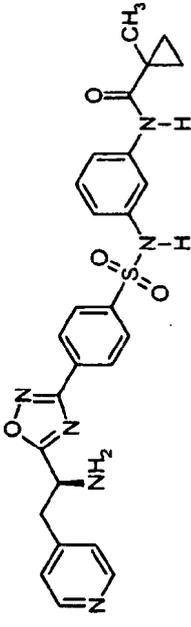
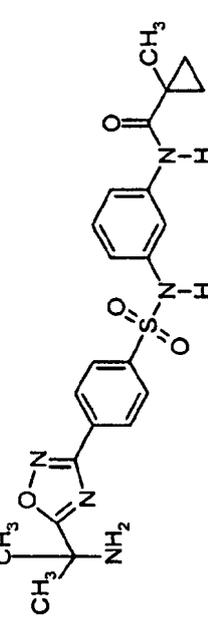
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
8		483,59	1,872	2	484
9		483,59	1,879	2	484
10		469,56	1,841	2	470

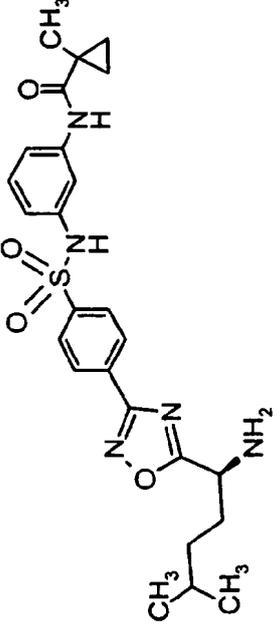
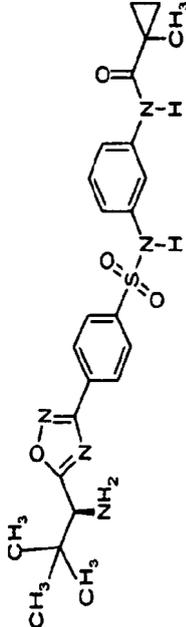
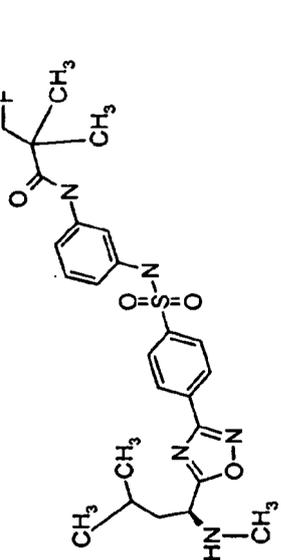
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
11		518,61	3,71	1	519
12		518,61	3,76	1	519
13		497,62	3,15	3	498,1

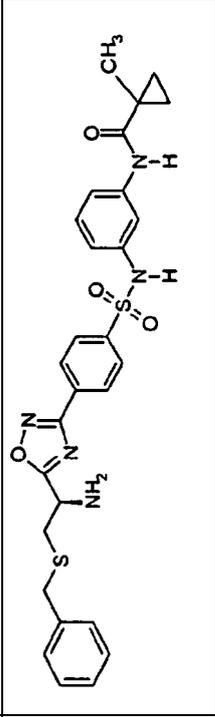
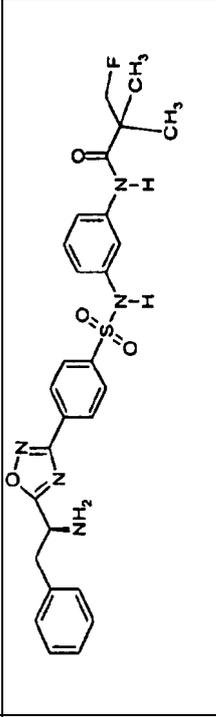
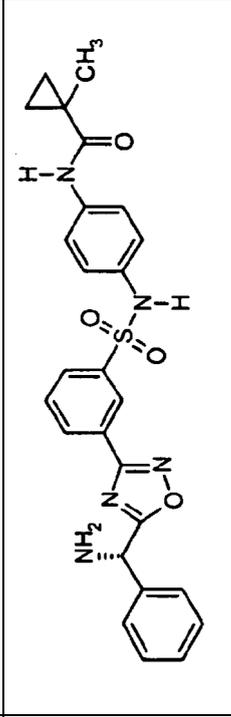
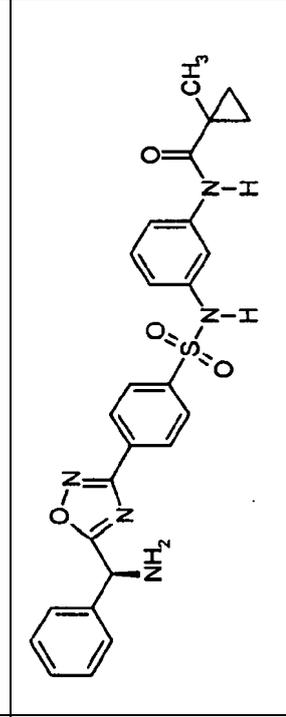
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
14		517,61	2,96	4	518
16		518,61	3,76	1	519
16		518,60	2,25	4	519
17		455,54	1,706	2	456

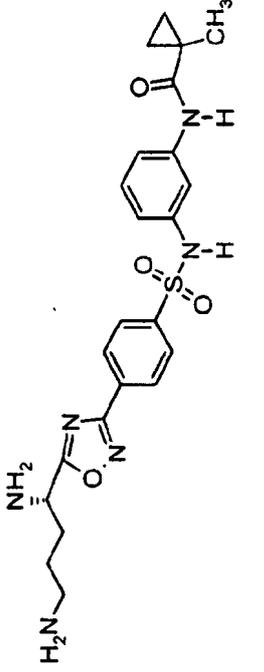
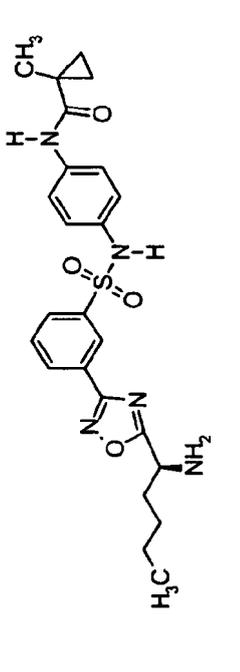
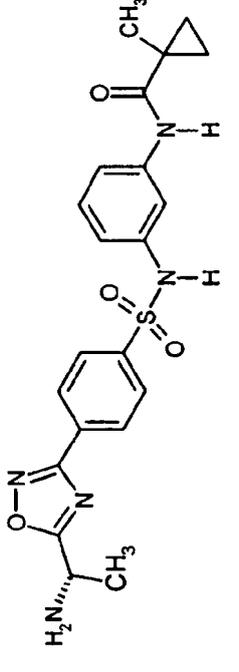
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
18		497,62	3,023	3	498
19		483,59	2,84	4	484
20		518,00	4,26	1	518

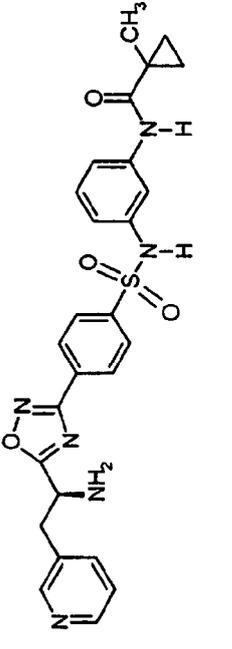
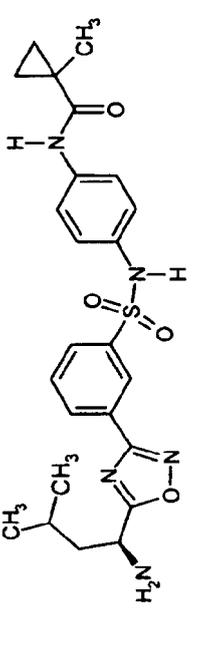
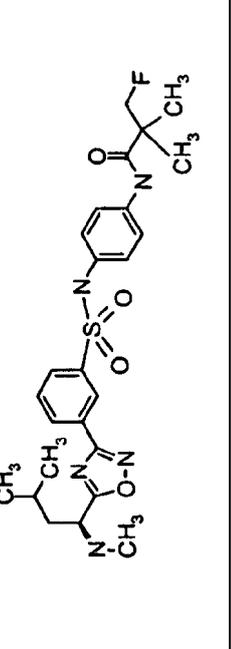
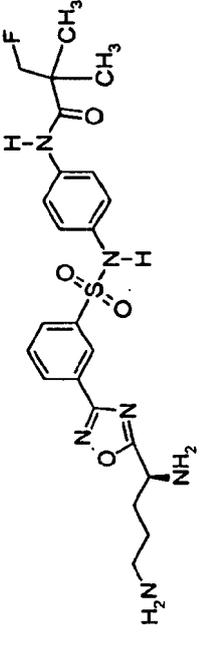
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
21		563,70	3,24	3	564
22		537,61	4,19	1	538
23		503,58	4,06	1	504
24		503,58	1,897	2	504

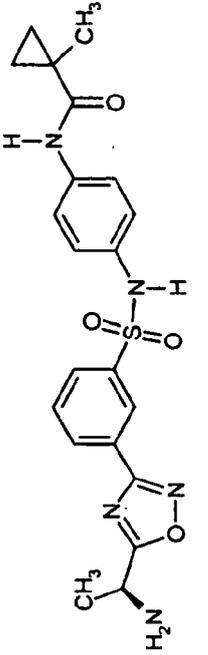
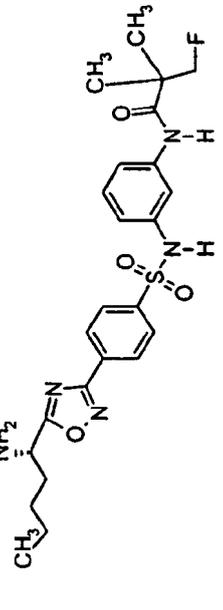
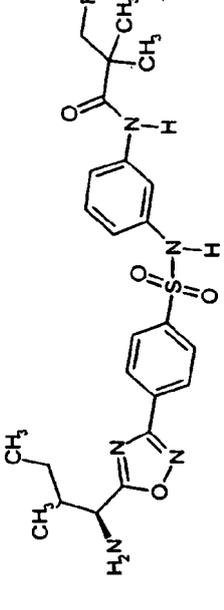
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
26		484,58	2,068	2	485
26		483,59	2,744	2	484
27		441,41	2,49	3	442

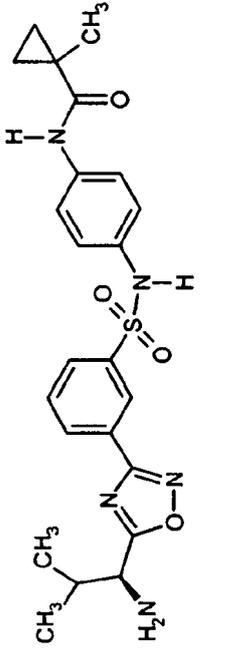
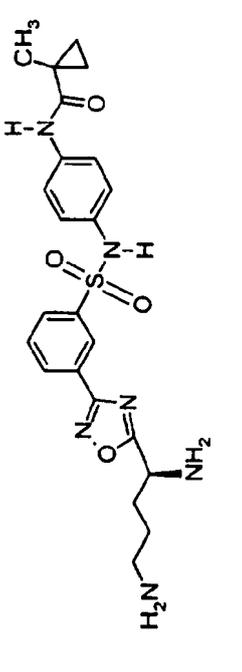
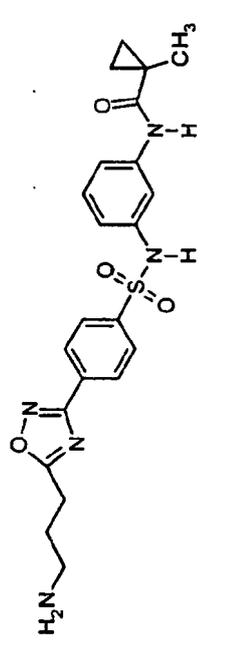
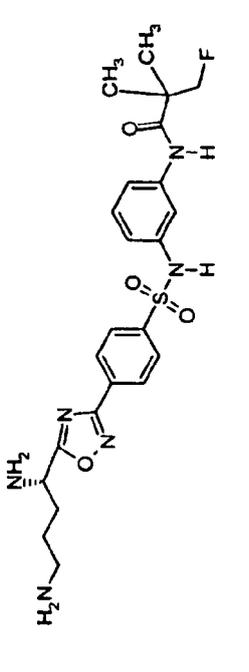
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
31		518,60	1,507	2	519
32		483,59	4,17	1	484
33		518,00	4,17	1	518
34		504,58	3,68	1	505

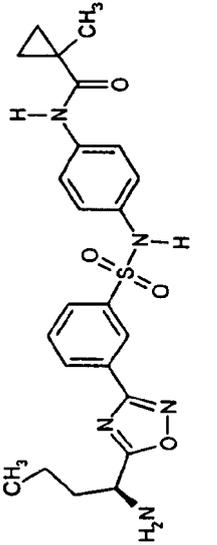
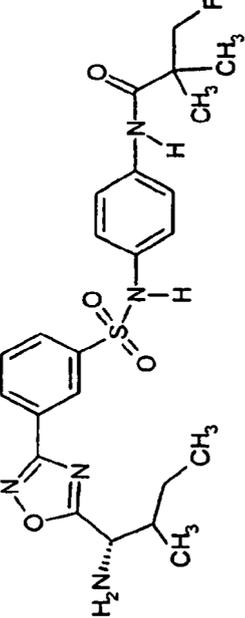
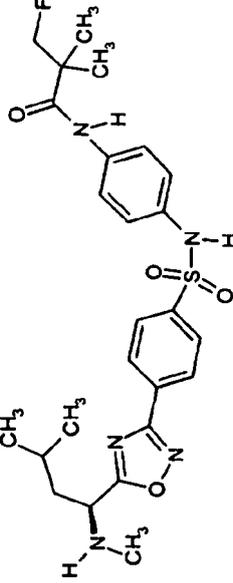
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
35		441,51	3,89	1	442
36		503,60	4,19	1	504
37		503,60	4,13	1	504

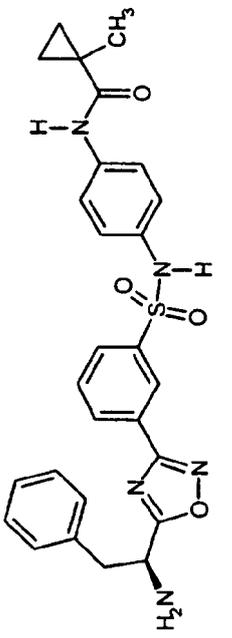
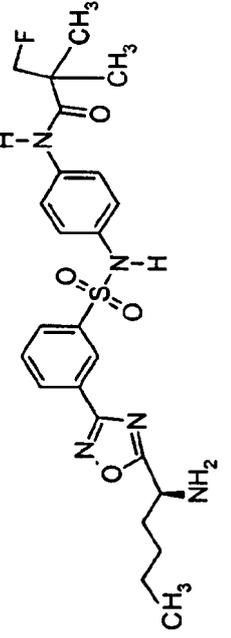
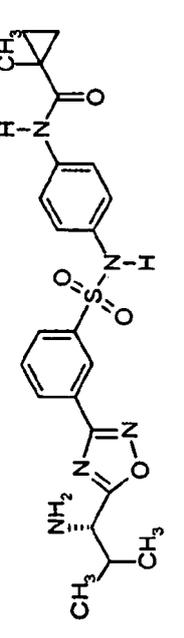
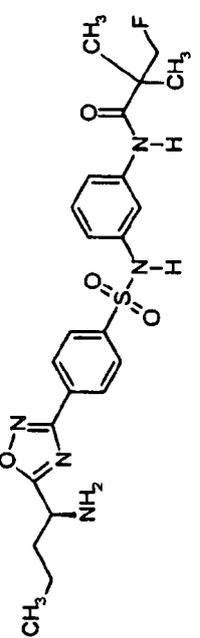
(continuación)

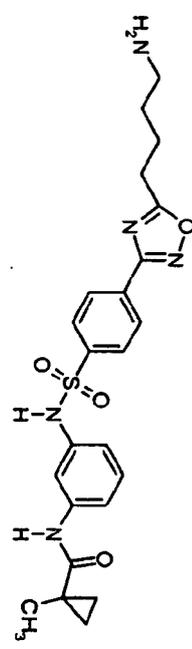
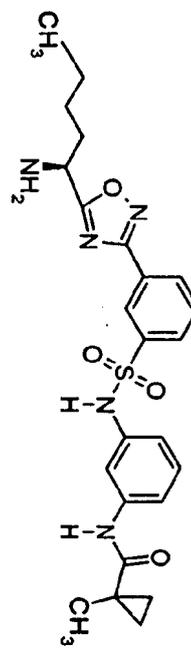
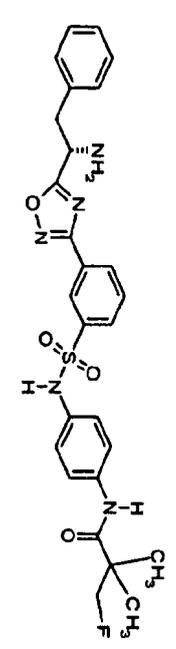
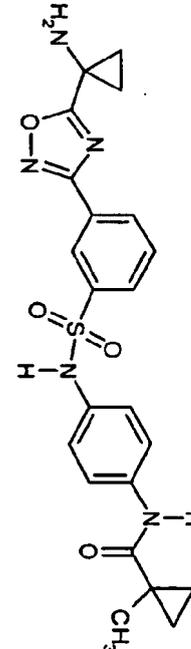
Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
38		483,60	4,15	1	484
39		484,58	1,986	2	485
40		455,54	2,52	2	456
41		504,58	3,65	1	505

(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
42		469,56	4,07	1	470
43		503,60	4,18	1	504
44		517,62	4,24	1	518

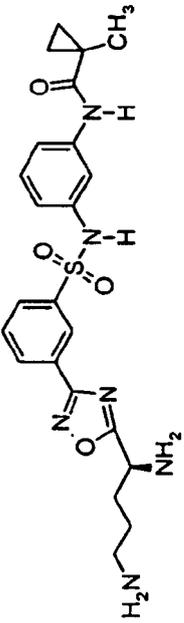
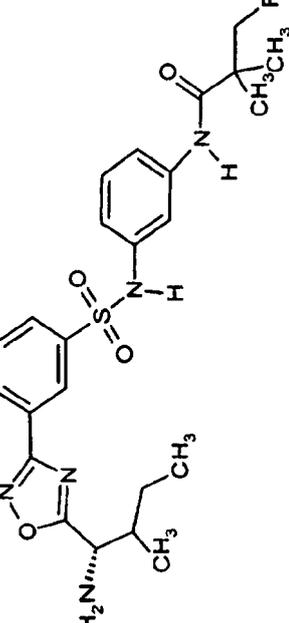
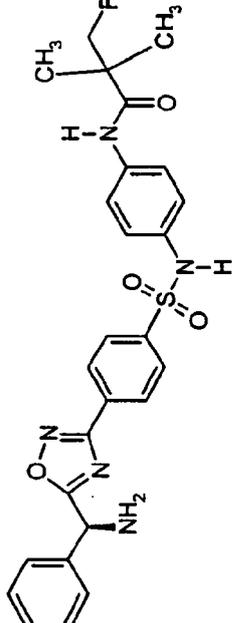
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
45		517,61	4,2	1	518
46		503,60	4,17	1	504
47		469,56	3,99	1	470
48		489,57	4,02	1	490

Ejemplo	Estructura	PM	R _t de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H) ⁺
49		469,56	3,86	1	470
50		483,59	2,799	2	484
51		537,61	4,14	1	538
52		453,52	3,91	1	454

(continuación)

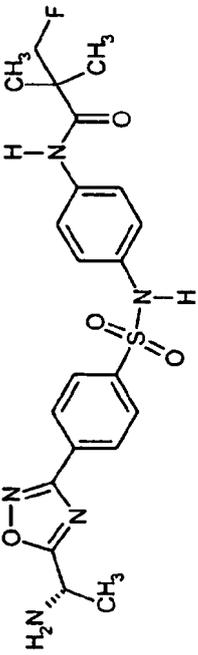
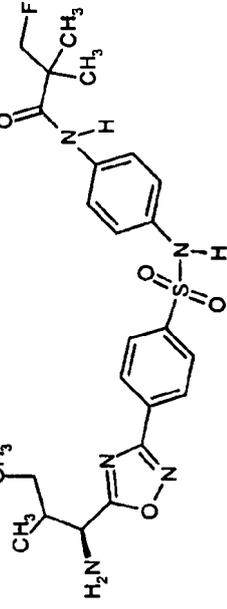
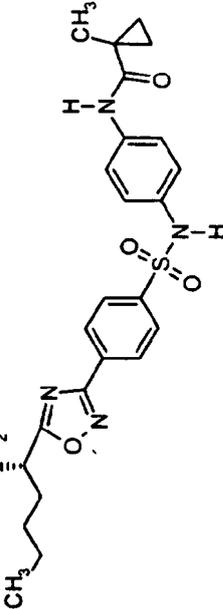
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
53		484,58	2,049	2	485
54		503,60	4,22	1	504
55		523,59	4,05	1	524

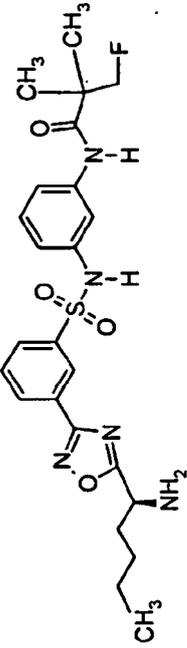
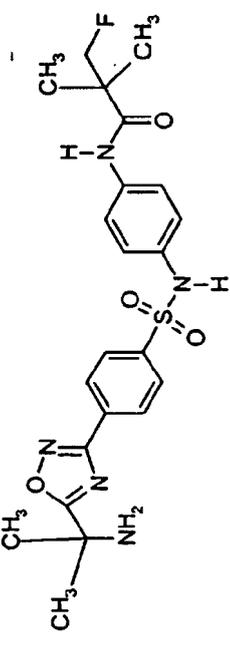
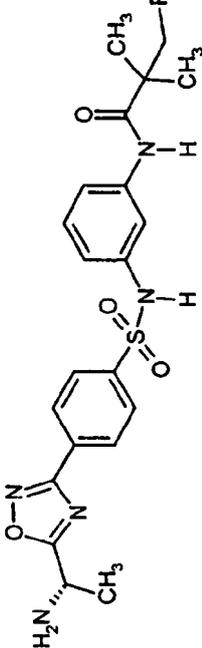
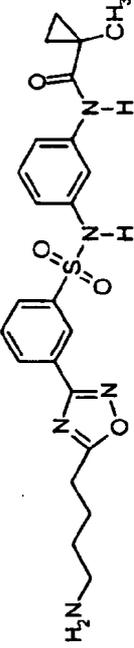
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
56		503,60	3,99	1	504
57		455,54	2,565	2	456
58		503,60	2,765	2	504
69		427,48	2,417	2	428

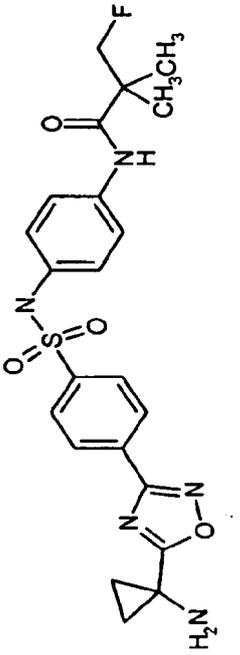
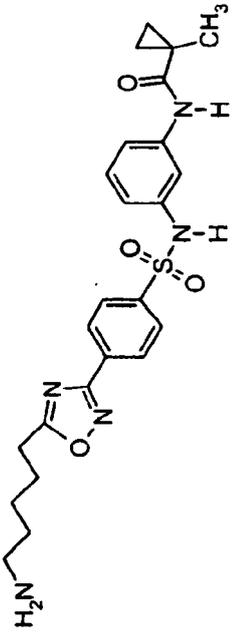
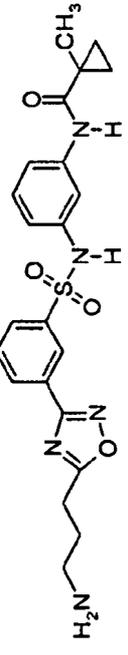
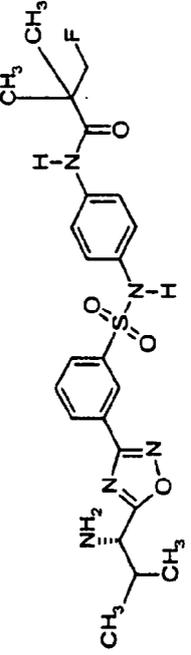
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
60		461,52	3,82	1	462
61		503,60	4,18	1	504
62		483,59	2,749	2	484

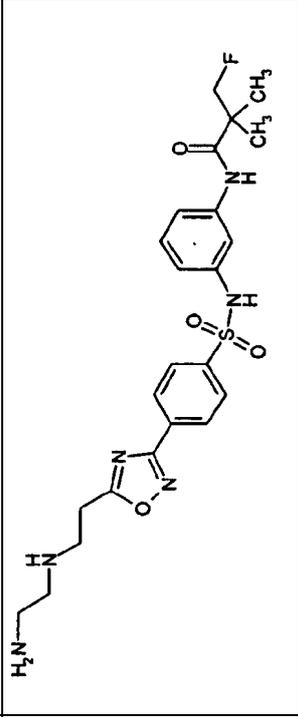
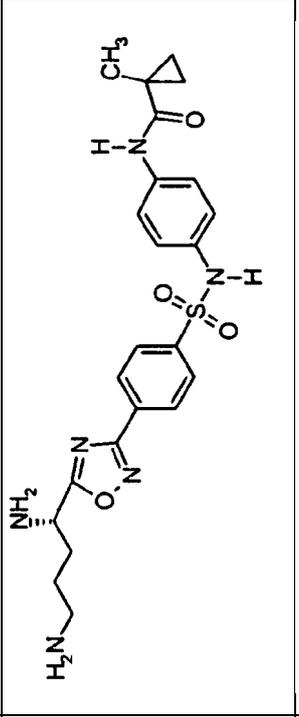
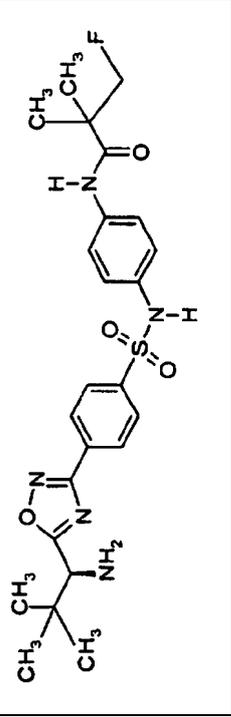
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
63		503,60	2,826	2	504
64		475,54	3,88	1	476
65		461,52	3,84	1	462
66		469,56	2,64	2	470

(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
67		473,53	3,89	1	474
68		483,59	2,85	4	484,5
69		455,54	2,546	2	456
70		489,47	3,98	1	490

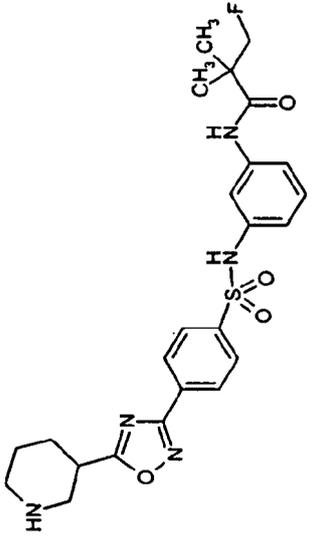
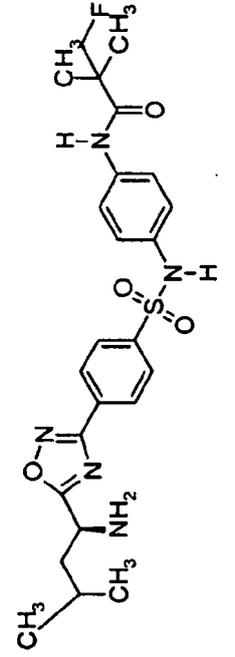
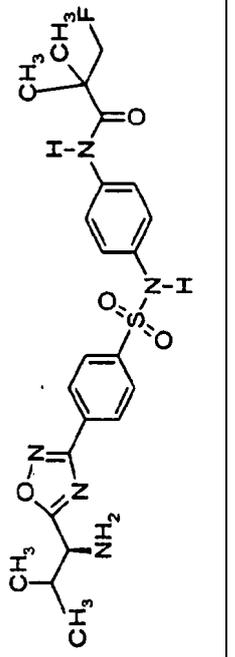
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
71		504,58	3,85	1	505
72		484,58	1,981	2	485
73		503,60	4,04	1	504

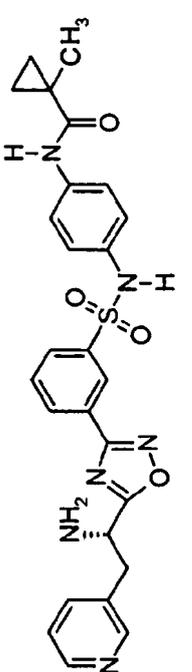
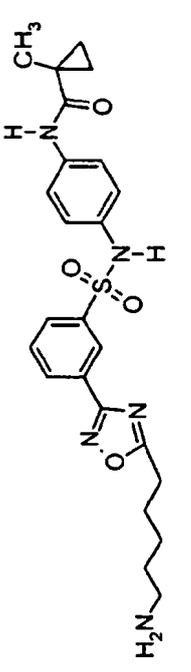
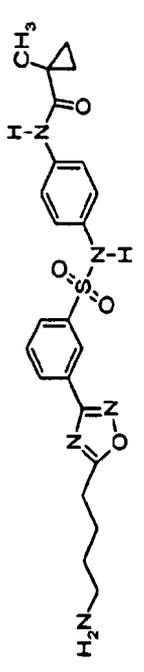
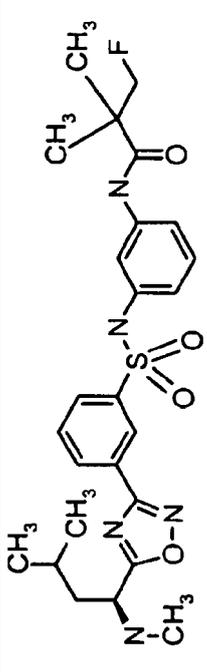
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
74		504,58	3,79	1	505
75		517,62	4,19	1	518
76		489,57	4,06	1	490

(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
77		501,58	3,93	1	502
78		503,60	4,1	1	504
79		489,57	3,96	1	490

(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
80		518,60	3,78	1	519
81		483,59	2,82	4	484
82		469,56	2,522	2	470
83		518,00	4,2	1	518

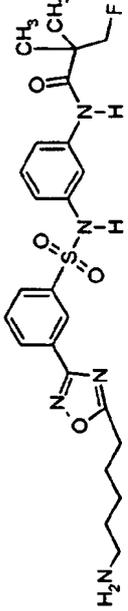
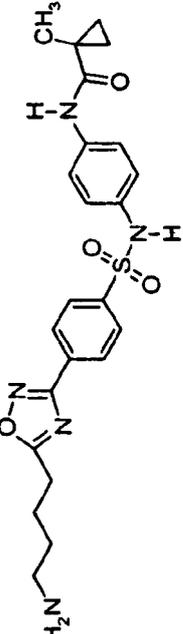
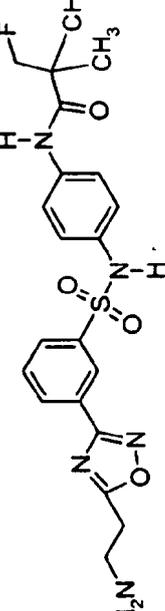
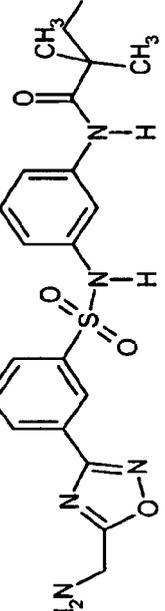
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
84		504,58	2,053	2	505
85		447,49	3,79	1	448
86		483,59	2,84	4	484
87		427,48	2,428	2	428

(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
92		504,58	2,017	2	505
93		490,56	3,72	1	491
94		518,61	3,83	1	519
95		427,48	2,407	2	428

(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
96		503,60	2,8	4	504
97		469,56	2,512	2	470
98		461,52	2,58	4	462
99		447,49	2,431	2	448

(continuación)

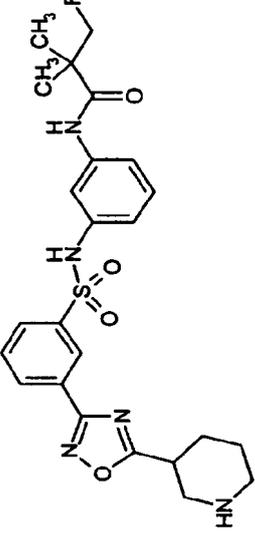
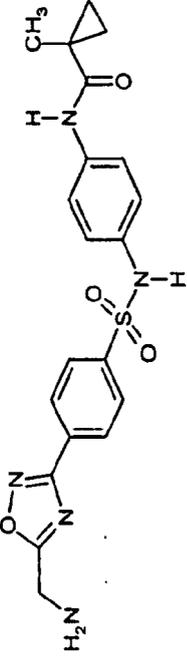
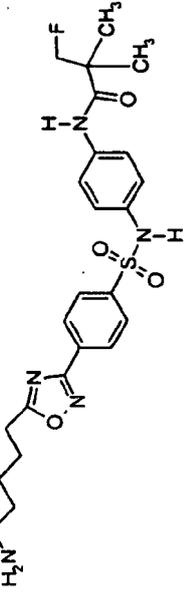
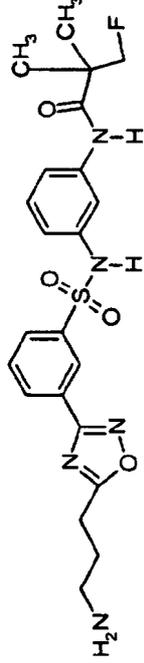
Ejemplo	Estructura	PM	Rt de HPLC [min]	Procedimiento / Instrumento de HPLC	m/z enc. (M+H)*
100		501,58	3,94	1	502
101		427,48	2,393	2	428
102		503,60	2,77	4	504,5
103		475,54	2,57	2	476

Tabla 2:

Los compuestos citados en los ejemplos de realización y las tablas se caracterizaron mediante la aplicación de los procedimientos de EM-CL y HPLC descritos a continuación:

Procedimiento 1:

- 5 Columna: Kromasil C18 60*2, temperatura L-R: 30°C, caudal = 0,75 ml min⁻¹, eluyente: A = HClO₄ 0,005 M, B = CH₃CN, gradiente: → 0,5 min 98 % A → 4,5 min 10 % A → 6,5 min 10 % A

Procedimiento 2:

Columna: Symmetry C18 2,1 x 150 mm, horno de columna: 50°C, caudal = 0,9 ml min⁻¹, eluyente: A = 0,3 g de HCl al 30% / 1 agua, B = CH₃CN, gradiente: 0,0 min 90 % A → 3,0 min 10% A → 6,0 min 10 % A

10 Procedimiento 3:

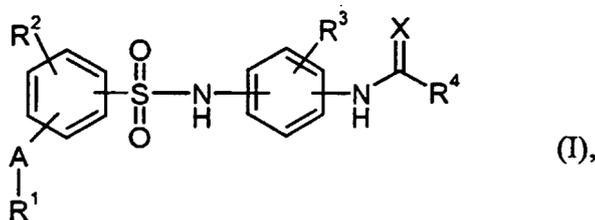
HP1100, Columna: LiChroCart 75-5 LiChrospher 100 RP-18 5 µm, horno de columna: 40°C, caudal = 2,5 mlmin⁻¹, eluyente: A = agua con TFA al 0,05 %, B = CH₃CN con TFA al 0,05 %, gradiente: 0,0 min 90 % A → 0,05 min 90 % A → 5,0 min 5 % A → 7,0 min 5 % A → 7,05 min 90 % A → 8,0 min 90% A

Procedimiento 4:

- 15 EM-CL: MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ columna: Symmetry C18 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm, temperatura: 40°C, caudal = 0,5 ml min⁻¹, eluyente A = CH₃CN + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B = agua + ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 0,0 min 10 % A → 4 min 90 % A → 6 min 90 % A

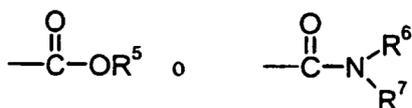
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)



en la que

5 R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) o un grupo de la fórmula

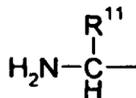


en las que

10 R^5 , R^6 y R^7 son iguales o distintos y representan respectivamente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6), que por su parte puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados del grupo compuesto de hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi,

A representa heteroarilo de cinco o seis miembros enlazado mediante un átomo de C con el anillo de fenilo contiguo con hasta tres heteroátomos de la serie S, N y/u O

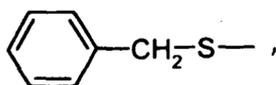
R^1 representa el resto



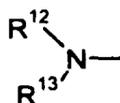
15 en el que R^{11} representa el grupo lateral de un aminoácido y el grupo amino en R^1 eventualmente puede estar sustituido una o varias veces con alquilo (C_1-C_6), alquilcarbonilo, fenilo,

o

20 R^1 representa un resto alquilo (C_1-C_5) de cadena lineal o ramificado, que a su vez puede estar sustituido con uno o varios grupos seleccionados entre fenilo, piperidinilo, piridinilo, tiazolilo, tienilo,



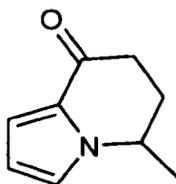
un grupo



25 en el que R^{12} y R^{13} son iguales o distintos y pueden representar hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilcarbonilo, un grupo protector de amino, fenilo,

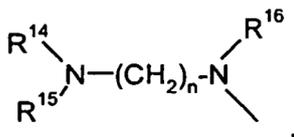
o

R^1 representa un resto



o

R¹ representa un resto alquilo (C₁-C₅) de cadena lineal o ramificado, que por su parte está sustituido con un grupo



5 en el que

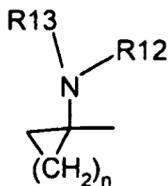
R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₆)

y

n puede adoptar los valores 2 ó 3,

o

10 R¹ representa piperidinilo o el resto



en el que R¹² y R¹³ tienen el significado previamente indicado,

n representa un número de 1 a 4 y el anillo puede estar sustituido hasta tres veces igual o diferentemente con halógeno, alquilo (C₁-C₆), halógeno-alquilo (C₁-C₆), amino, hidroxilo,

15 R⁴ representa *tert*-butilo, que está sustituido eventualmente hasta tres veces igual o diferentemente con hidroxilo, flúor o cloro, o representa ciclopropilo o ciclobutilo, que están sustituidos de una a tres veces igual o independientemente con halógeno o alquilo (C₁-C₆), estando el alquilo (C₁-C₆) eventualmente sustituido con hidroxilo, flúor o cloro,

y en la que

X representa oxígeno o azufre,

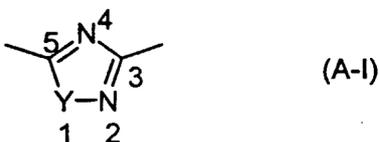
20 y en la que los heterociclos nitrogenados pueden estar presentes también como *N*-óxidos, así como sus tautómeros, estereoisómeros, mezclas estereoisoméricas y sus sales farmacológicamente aceptables.

2. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1,

en la que

R² y R³ son iguales o distintos y representan hidrógeno o halógeno,

25 A representa el resto (A-I)



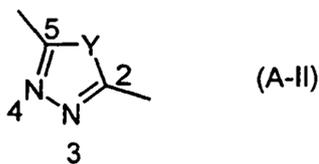
que está unido mediante uno de los átomos de carbono de las posiciones 3 ó 5 con el anillo de fenilo contiguo, y en

el que

Y representa oxígeno,

o

A representa el resto (A-II)

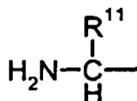


5

que está unido mediante uno de los átomos de carbono de las posiciones 2 ó 5 con el anillo de fenilo contiguo, y en el que

Y representa oxígeno,

R¹ representa el resto



10

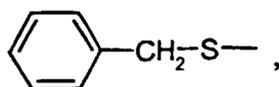
en el que

R¹¹ representa el grupo lateral de un aminoácido, y el grupo amino en R¹ puede estar eventualmente sustituido una o varias veces con alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo, un grupo protector de amino, fenilo,

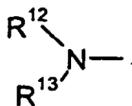
o

15 R¹ representa un resto alquilo (C₁-C₅) de cadena lineal o ramificado, que por su parte puede estar sustituido con uno o más grupos

seleccionados entre fenilo, piperidinilo, piridinilo, tiazolilo, tienilo,



un grupo



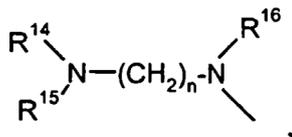
20

en el que

R¹² y R¹³ son iguales o distintos y pueden representar hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo, un grupo protector de amino, fenilo

o

25 R¹ representa un resto alquilo (C₁-C₅) de cadena lineal o ramificado, que por su parte está sustituido con un grupo



en el que

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ son iguales o distintos y representan hidrógeno o metilo

y

n puede adoptar los valores 2 ó 3,

o

R¹ representa piperidin-3-ilo o el resto,

- 5 R⁴ representa *tert*-butilo, que eventualmente está sustituido hasta tres veces, igual o diferentemente, con hidroxilo, flúor o cloro, o representa ciclopropilo o ciclobutilo, que está sustituido en posición α con respecto al grupo carbonilo o el grupo tiocarbonilo con metilo, que por su parte está sustituido eventualmente con hidroxilo, flúor o cloro,

y en la que

X representa oxígeno,

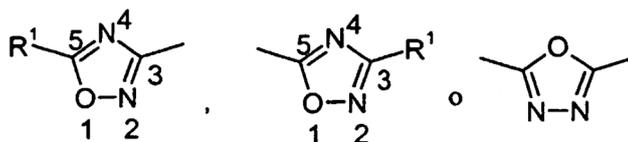
- 10 y en la que los heterociclos nitrogenados pueden estar presentes también como *N*-óxidos, así como sus tautómeros, estereoisómeros, mezclas estereoisoméricas y sus sales farmacológicamente aceptables.

3. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1,

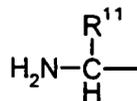
en la que

R² y R³ representan hidrógeno,

- 15 A representa uno de los restos



R¹ representa el resto



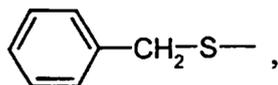
en el que

- 20 R¹¹ representa el grupo lateral de un aminoácido, y el grupo amino en R¹ puede estar sustituido eventualmente una o varias veces con metilo, alquilcarbonilo, un grupo protector de amino, fenilo

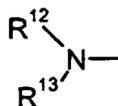
o

R¹ representa un resto alquilo (C₁-C₅) de cadena lineal o ramificado, que por su parte puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre fenilo, piperidinilo, piridinilo, tiazolilo, tienilo,

- 25



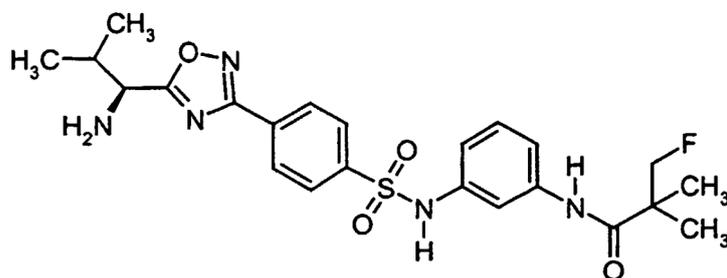
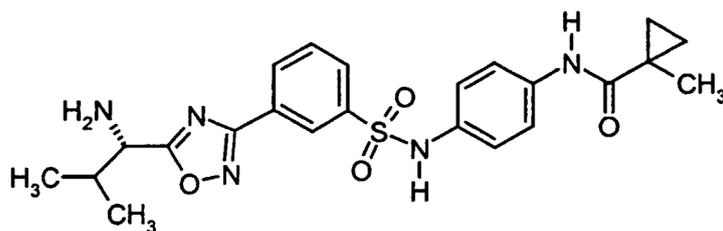
un grupo



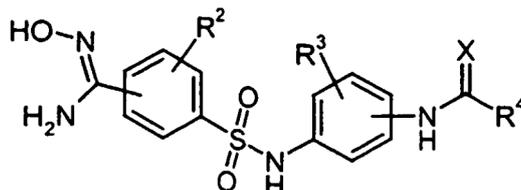
en el que

- 30 R¹² y R¹³ son iguales o distintos y pueden representar hidrógeno, metilo, alquilcarbonilo, un grupo protector de amino, fenilo

o



8. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se acilan compuestos de la fórmula general [D-1]



[D-1]

5 en la que

X, R², R³ y R⁴ tienen uno de los significados previamente indicados, con un ácido carboxílico de la fórmula general [E-1]

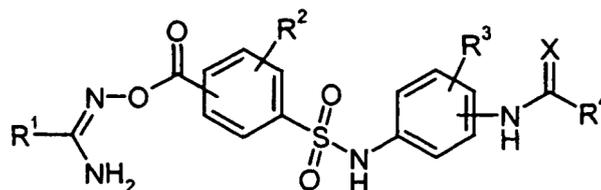


en la que

10 R¹ tiene el significado previamente indicado y los grupos amino libres contenidos en R¹ están presentes de forma protegida con grupos protectores de amino,

en presencia de un agente de condensación y de una base, y la amidoxima acilada se cicla a 1,2,4-oxadiazol.

9. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se ciclan compuestos de la fórmula general [G-2]

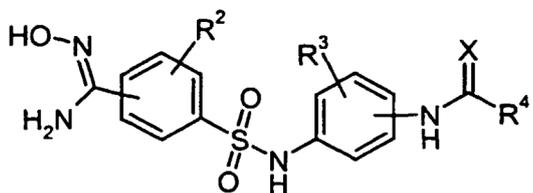


[G-2]

en la que

R¹, R², R³, R⁴ y X tienen el significado previamente indicado.

10. Compuestos de la fórmula general [D-1]

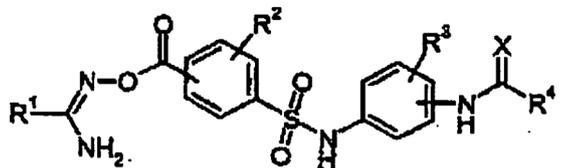


[D-1]

5

en la que R², R³, R⁴ y X tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

11. Compuestos de la fórmula general [G-2]



[G-2]

en la que R¹, R², R³, R⁴ y X tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

10 12. Uso de compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de fármacos.

13. Uso de compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 12, siendo los fármacos para combatir enfermedades víricas.

15 14. Uso de compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 13, siendo los fármacos para combatir infecciones por citomegalovirus.

15. Fármacos que contienen compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.