



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 970**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07711438 .7**

96 Fecha de presentación : **02.02.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1994020**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2008**

54

Título: **Quinolonas sustituidas III.**

30

Prioridad: **09.02.2006 DE 10 2006 005 861**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.10.2011

73

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

72

Inventor/es: **Fuerstner, Chantal;**
Thede, Kai;
Zimmermann, Holger;
Brueckner, David;
Henninger, Kerstin;
Lang, Dieter y
Schohe-Loop, Rudolf

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 366 970 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

Quinolonas sustituidas III

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

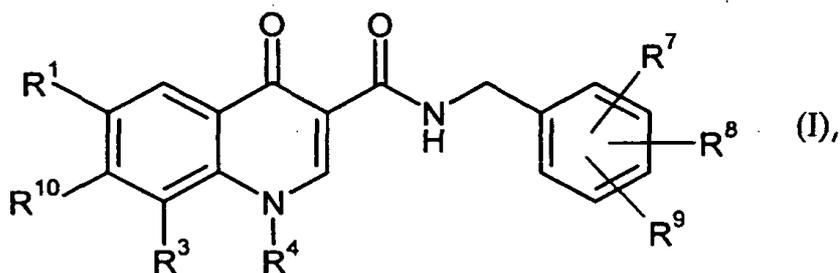
Los documentos WO 00/040561 y US 4.959.363 describen quinolonas con acción contra virus de la familia de los herpes. El documento EP-A 612731 describe quinolonas como agentes antivíricos, especialmente contra el VIH. Los documentos WO 02/009758, WO 02/085886 y WO 03/050107 reivindican quinolonas como antibióticos de amplio espectro. En los documentos WO 97/004775 y WO 97/004779 se describen quinolonas como inhibidores de PDE4 y TNF α entre otros para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, VIH y CMVH. El documento EP-A 276700 describe 8-ciano-quinolonas como antibióticos. El documento WO 02/026713 describe quinolonas como compuestos antiparasitarios.

En el mercado existen agentes de acción antivírica diferentes desde el punto de vista estructural, cuyo campo de aplicación está fuertemente limitado debido a un marcado perfil de efectos secundarios y un posible desarrollo de resistencia. Por tanto se desean nuevos agentes para una terapia mejor y más eficaz.

Un objetivo de la presente invención es, por tanto, proporcionar nuevos compuestos con acción antivírica igual o mejorada para el tratamiento de enfermedades por infección vírica en seres humanos y animales.

Sorprendentemente se encontró que las quinolonas sustituidas descritas en la presente invención tienen actividad antivírica.

Son objeto de la invención compuestos de fórmula



en la que

R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,

R³ representa halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo o etinilo,

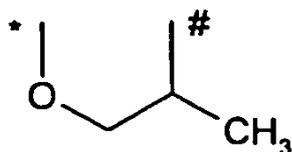
R⁴ representa alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, pudiendo estar sustituido el alquilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ y alcoxicarbonilo C₁-C₆,

y

pudiendo estar sustituido el cicloalquilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ y alcoxicarbonilo C₁-C₆,

o

R³ y R⁴ forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo a través de un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

y

5 # es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R⁷ y R⁸ representan independientemente entre sí halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃,

y

10 R⁹ representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃,

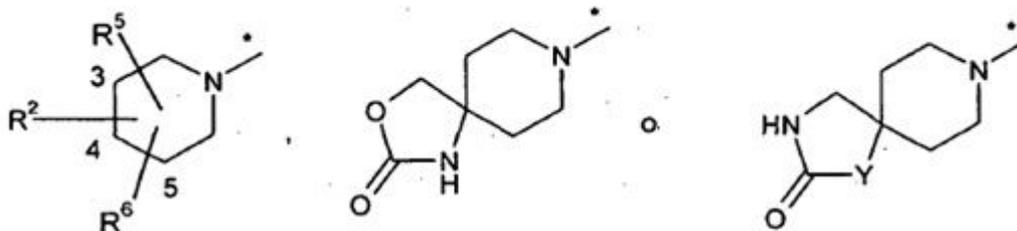
o

R⁸ representa trifluorometoxilo,

y

R⁷ y R⁹ representan hidrógeno,

15 R¹⁰ representa un grupo de fórmula,



en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

20 R² está unido a la posición 3 ó 4 y representa hidroxilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, cicloalquilaminocarbonilo C₃-C₆ u opcionalmente alquilaminocarbonilo C₁-C₆ sustituido con hidroxilo, estando sustituido el alquilo con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo compuesto por hidroxilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C₁-C₄ y 2-oxopirrolidin-1-ilo,

25 R⁵ y R⁶ están unidos independientemente entre sí a la posición 3, 4 ó 5 y representan independientemente entre sí hidrógeno, hidroxilo, metilo o etilo,

e

Y representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno,

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

Compuestos según la invención son los compuestos de fórmulas (I) y (Ia) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos abarcados por las fórmulas (I) y (Ia), mencionados a continuación como ejemplo(s) de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos abarcados por las fórmulas (I) y (Ia), mencionados a continuación, no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 5 Los compuestos según la invención pueden existir en función de su estructura en forma estereoisomérica (enantiómeros, diastereómeros). La invención se refiere por tanto a los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse los componentes estereoisoméricamente unitarios de manera conocida.

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

Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Están comprendidas también, en cambio, sales, que no son adecuadas en sí para aplicaciones farmacéuticas pero que pueden usarse por ejemplo para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

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

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

Como solvatos se designan en el contexto de la invención aquéllas formas de los compuestos según la invención que en estado sólido o líquido forman un complejo mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de los solvatos en la que la coordinación tiene lugar con agua.

- 30 Además la presente invención comprende también profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármacos" comprende compuestos, que en sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero que durante su tiempo de permanencia en el organismo se transforman en compuestos según la invención (por ejemplo de manera metabólica o hidrolítica).

- 35 En el contexto de la presente invención los sustituyentes tienen, siempre que no se especifique lo contrario, el siguiente significado:

Alquilo *per se* y "alc" y "alquil" en alcoxilo, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo y alquilaminocarbonilo representan un resto alquilo lineal o ramificado con, por regla general, de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4, de manera especialmente preferente de 1 a 3 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente representa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

- 40 Alcoxilo representa a modo de ejemplo y preferentemente metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo, *n*-butoxilo, *terc*-butoxilo, *n*-pentoxilo y *n*-hexoxilo.

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

Alquilcarbonilo representa a modo de ejemplo y preferentemente acetilo y propanoílo.

- 50 Alcoxycarbonilo representa a modo de ejemplo y preferentemente metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *n*-butoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, *n*-pentoxycarbonilo y *n*-hexoxycarbonilo.

Alquilaminocarbonilo representa un resto alquilaminocarbonilo con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente entre sí), a modo de ejemplo y preferentemente representa metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, *n*-pentilaminocarbonilo,

5 n-hexilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-*n*-propilaminocarbonilo, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-*n*-butilaminocarbonilo, *N-terc*-butil-*N*-metilamino-carbonilo, *N*-etil-*N*-*n*-pentilaminocarbonilo y *N*-*n*-hexil-*N*-metilaminocarbonilo. Alquilaminocarbonilo C₁-C₃ representa por ejemplo un resto monoalquilaminocarbonilo con 1 a 3 átomos de carbono o un resto dialquilaminocarbonilo con en cada caso de 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo con por regla general de 3 a 8, preferentemente de 3 a 5 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente para cicloalquilo se mencionan ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

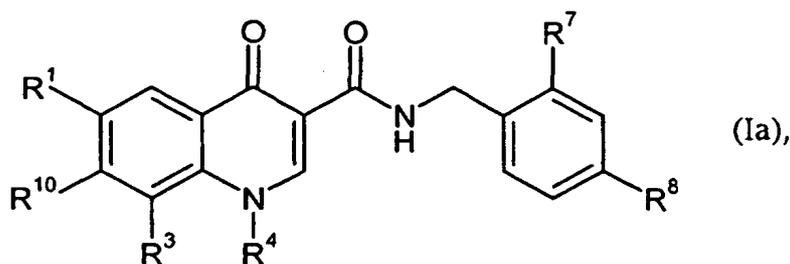
10 Cicloalquilaminocarbonilo representa un grupo cicloalquilo con, por regla general, de 3 a 6 átomos de carbono, que está unido a través de un grupo aminocarbonilo. A modo de ejemplo y preferentemente para cicloalquilaminocarbonilo se mencionan ciclopropilaminocarbonilo, ciclobutilaminocarbonilo, ciclopentilaminocarbonilo y ciclohexilaminocarbonilo.

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

15 En la fórmula del grupo que puede representar R³ y R⁴, el punto final de la línea, junto al que se encuentra en cada caso un * o #, no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂ sino que es parte componente de la unión al átomo al que están unidos R³ y R⁴.

En las fórmulas del grupo que puede representar R¹⁰, el punto final de la línea, junto al que en cada caso se encuentra un *, no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂ sino que es parte componente de la unión al átomo al que está unido R¹⁰.

20 Se prefieren aquellos compuestos de fórmula (I), que corresponden a la fórmula



en la que

R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,

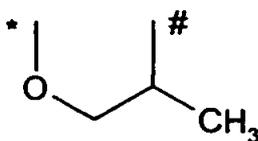
25 R³ representa halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo o etinilo,

R⁴ representa alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, pudiendo estar sustituido el alquilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ y alcoxicarbonilo C₁-C₆, y

30 pudiendo estar sustituido el cicloalquilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ y alcoxicarbonilo C₁-C₆,

o

35 R³ y R⁴ forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo a través de un grupo de fórmula



en la que

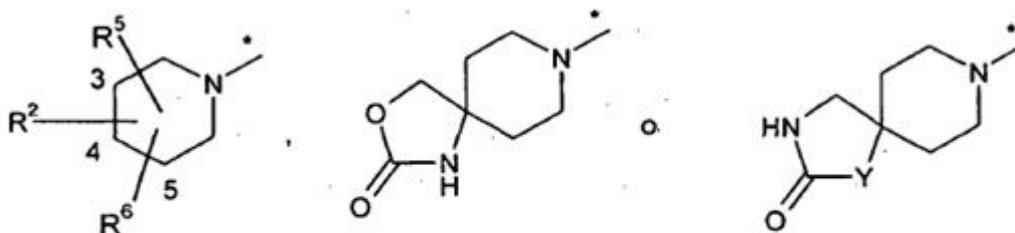
* es el sitio de unión al átomo de carbono,

y

es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

5 R⁷ y R⁸ representan independientemente entre sí halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃,

R¹⁰ representa un grupo de fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

10 R² está unido a la posición 3 ó 4 y representa hidroxilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxicarbonilo C₁-C₄,

estando sustituido el alquilo con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo compuesto por hidroxilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo y alcoxicarbonilo C₁-C₄,

15 R⁵ y R⁶ están unidos independientemente entre sí a la posición 3, 4 ó 5 y representan independientemente entre sí hidrógeno, hidroxilo, metilo o etilo,

e

Y representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno,

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

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que

20 R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,

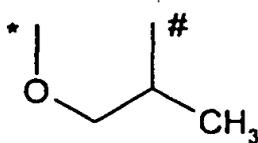
R³ representa halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₃, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo,

25 R⁴ representa alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, pudiendo estar sustituido el alquilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo y alcoxilo C₁-C₄, y

pudiendo estar sustituido el cicloalquilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄ y alcoxilo C₁-C₄,

o

30 R³ y R⁴ forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo a través de un grupo de fórmula



en la que

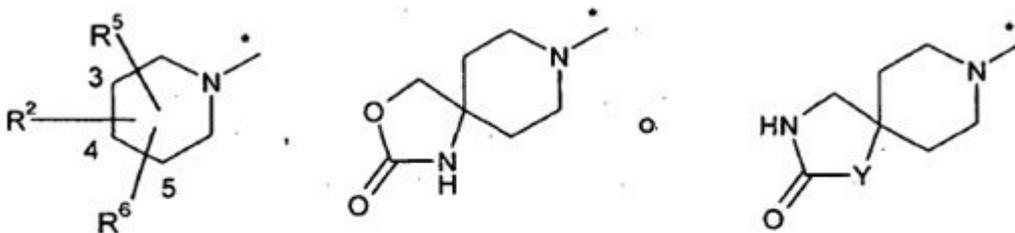
* es el sitio de unión al átomo de carbono,

y

5 # es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R⁷ y R⁸ representan independientemente entre sí halógeno, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃,

R¹⁰ representa un grupo de fórmula



10 en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R² está unido a la posición 3 ó 4 y representa hidroxilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxicarbonilo C₁-C₄,

15 R⁵ y R⁶ estando sustituido el alquilo con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo compuesto por hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo C₁-C₄, están unidos independientemente entre sí a la posición 3, 4 ó 5 y representan independientemente entre sí hidrógeno, hidroxilo, metilo o etilo,

e

Y representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno,

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

20 También se prefieren aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que

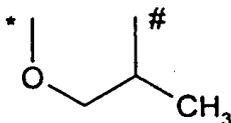
R¹ representa hidrógeno o flúor,

R³ representa cloro, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo,

25 R⁴ representa alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, pudiendo estar sustituido el alquilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, trifluorometilo y alcoxilo C₁-C₄, y pudiendo estar sustituidos ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxilo y etoxilo,

o

30 R³ y R⁴ forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo a través de un grupo de fórmula



en la que

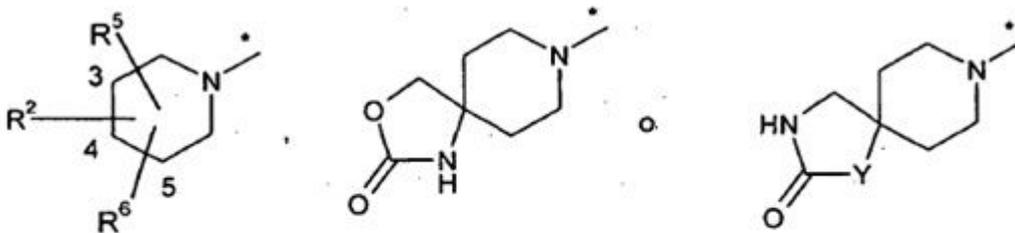
* es el sitio de unión al átomo de carbono,

y

5 # es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R⁷ y R⁸ representan independientemente entre sí cloro, bromo, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metilo o metoxilo,

R¹⁰ representa un grupo de fórmula,



10 en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R² está unido a la posición 3 ó 4 y representa hidroxilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, metilo, etilo o alcóxicarbonilo C₁-C₄, estando metilo y etilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo compuesto por hidroxicarbonilo y alcóxicarbonilo C₁-C₄,

15 R⁵ está unido a la posición 3 y representa hidrógeno, hidroxilo o metilo,

R⁶ está unido a la posición 5 y representa hidrógeno, hidroxilo o metilo,

e

Y representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

20 Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que

R¹ representa flúor,

R³ representa cloro, hidroxilo, metoxilo o etoxilo,

R⁴ representa alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o ciclobutilo, pudiendo estar sustituido el alquilo con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor y trifluorometilo,

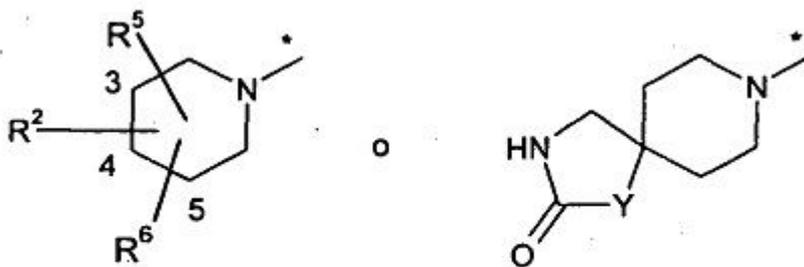
25

y

pudiendo estar ciclopropilo y ciclobutilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes flúor,

R⁷ y R⁸ representan independientemente entre sí cloro, trifluorometilo, trifluorometoxilo o metilo,

R¹⁰ representa un grupo de fórmula,



en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

5 R² está unido a la posición 3 ó 4 y representa hidroxilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, metilo o etilo, pudiendo estar metilo y etilo sustituidos con un sustituyente hidroxicarbonilo,

R⁵ está unido a la posición 3 y representa hidrógeno o metilo,

R⁶ está unido a la posición 5 y representa hidrógeno o metilo,

e

10 Y representa un grupo metileno,

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

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que R¹ representa flúor.

15 Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que R² está unido a la posición 3 ó 4 y representa hidroxilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo o metilo, estando el metilo sustituido con un sustituyente hidroxicarbonilo.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que R² representa hidroxicarbonilo o hidroxicarbonilmetilo.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que R³ representa halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₃, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo o etinilo.

20 Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que R³ representa halógeno, ciano, metoxilo, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo o etinilo.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que R³ representa halógeno, ciano, metoxilo, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo.

25 Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que R³ representa cloro, ciano, metoxilo, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que R³ representa cloro, metoxilo, trifluorometilo o difluorometoxilo.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que R³ representa cloro o metoxilo.

30 Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que R³ representa cloro, hidroxilo, metoxilo o etoxilo.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que R⁴ representa ciclopropilo o 2-fluorocicloprop-1-ilo.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que R⁴ representa 2,2,2-trifluoretilo, 2,2-difluoretilo, 2-fluoroetilo, 1-fluoroprop-2-ilo o 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que R⁴ representa 2,2,2-trifluoroetilo.

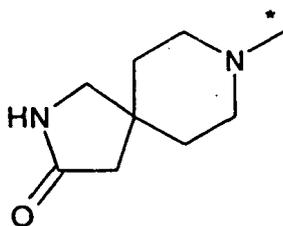
Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que R⁵ y R⁶ representan hidrógeno o metilo.

5 Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ y R⁸ representan independientemente entre sí halógeno, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metilo o metoxilo, y R⁹ representa hidrógeno o metilo.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que R⁷ representa cloro o metilo y R⁸ representa cloro, trifluorometilo o trifluorometoxilo.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa hidrógeno.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en las que R¹⁰ representa un grupo de fórmula



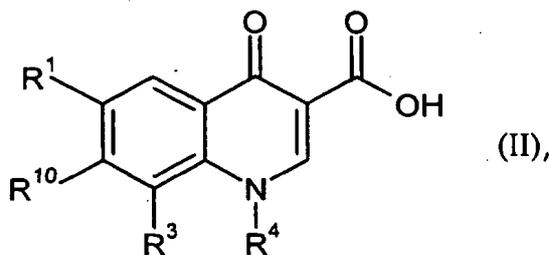
10

en la que * es el sitio de unión al átomo de carbono.

Las definiciones de restos indicadas individualmente en las combinaciones respectivas o combinaciones preferidas de los restos se sustituyen de forma aleatoria independientemente de las combinaciones indicadas respectivas de los restos también por definiciones de restos de otra combinación.

15 Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o más de los campos preferidos mencionados anteriormente.

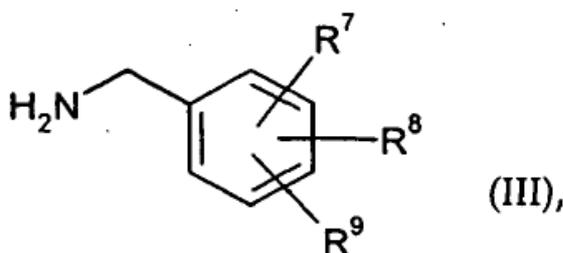
Es objeto de la invención además un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), en el que [A] se hacen reaccionar compuestos de fórmula



20 en la que

R¹, R³, R⁴ y R¹⁰ presentan el significado indicado anteriormente,

con compuestos de fórmula

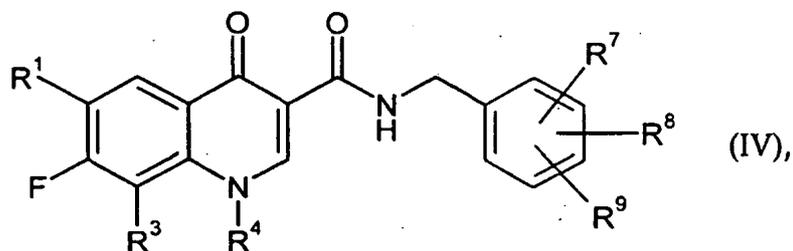


en la que

R^7 , R^8 y R^9 presentan el significado indicado anteriormente,

o

[B] se hacen reaccionar compuestos de fórmula



5 en la que

R^1 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 y R^9 presentan el significado indicado anteriormente,

con compuestos de fórmula



en la que

10 R^{10} presenta el significado indicado anteriormente,

o

[C] se saponifican compuestos, que se generan según los procedimientos [A] o [B] y que portan un grupo éster cualquiera en el resto R^{10} , con una base para dar el ácido correspondiente. (Este grupo éster no puede en cambio corresponder a la definición de R^{10} .)

15 La reacción según el procedimiento [A] tiene lugar en general en disolventes inertes, en presencia de un reactivo de deshidratación, opcionalmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura desde -30 °C hasta 50 °C a presión normal.

20 Disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano o triclorometano, hidrocarburo tal como benceno, nitrometano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo. Asimismo es posible usar mezclas de los disolventes. Se prefiere especialmente diclorometano o dimetilformamida.

Las bases son por ejemplo carbonatos de alquilo, tales como por ejemplo carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, o bases orgánicas tales como trialkilaminas por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

25 Como reactivos de deshidratación sirven en este caso por ejemplo carbodiimidias tales como por ejemplo *N,N*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N*-diisopropil-, *N,N*-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos carbonílicos tales como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio tales como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o percloroato de 2-*terc*-butil-5-metil-oxazolio, o compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido de ácido propanofosfónico o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, o hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (HATU), o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)-fosfonio (PyBOP), o *N*-hidroxisuccinimida, o mezclas de los mismos, con bases.

35 Preferentemente, la condensación se realiza con HATU, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)-fosfonio (PyBOP) o con EDC en presencia de HOBt.

Alternativamente la reacción según el procedimiento [A] puede tener lugar mediante la activación del ácido en la fórmula (II) como cloruro de ácido o anhídrido mixto.

40 La reacción según el procedimiento [B] puede realizarse según el procedimiento descrito en A. Da Silva, M. De Almeida, V. De Souza, M. Couri, Current Medicinal Chemistry, 2003, 10, 21-39.

La saponificación según el procedimiento [C] tiene lugar en general en agua o disolventes inertes o mezclas de agua

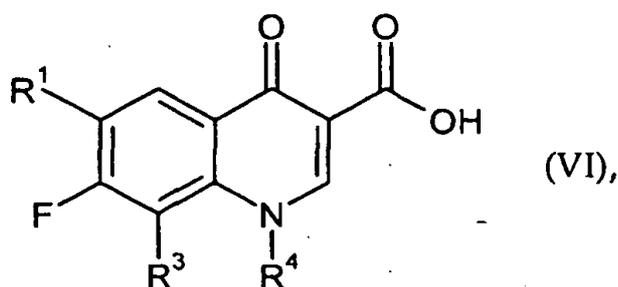
y disolventes inertes, en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura desde -30 °C hasta 100 °C a presión normal.

5 Disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano o triclorometano, hidrocarburo tal como benceno, u otros disolventes tales como nitrometano, dioxano, metanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida o acetonitrilo. Asimismo es posible usar mezclas de los disolventes. Se prefieren especialmente dioxano, metanol, tetrahidrofurano o dimetilformamida.

Las bases son por ejemplo hidróxidos o carbonatos alcalinos, tales como por ejemplo hidróxido de sodio, de potasio o de litio, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o de potasio.

10 Los compuestos de fórmula (III) y (V) se conocen o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los eductos correspondientes.

Los compuestos de fórmula (II) se conocen o pueden producirse, haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la que

R¹, R³ y R⁴ presentan el significado indicado anteriormente,

15 con compuestos de fórmula (V) según el procedimiento [B].

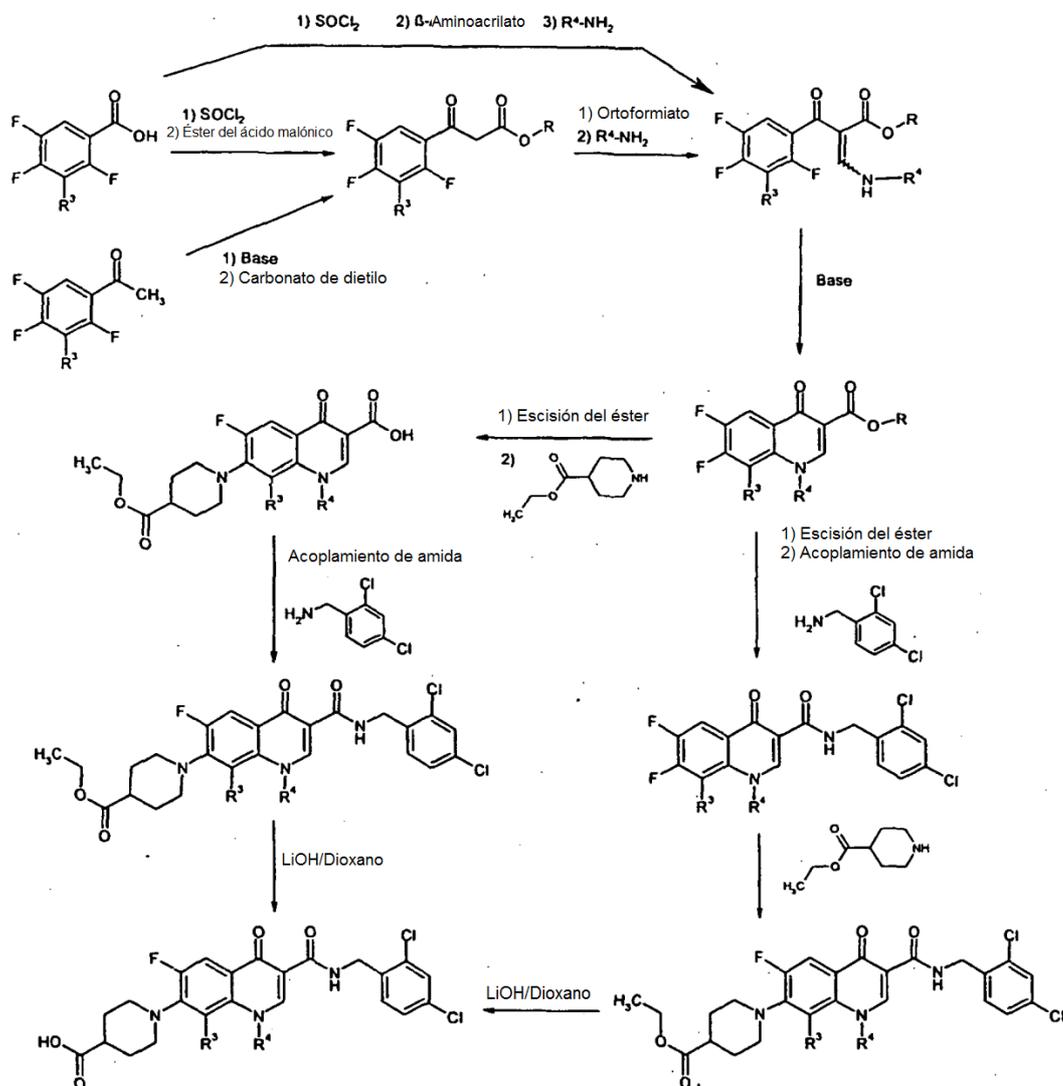
En los compuestos de fórmula (VI), opcionalmente antes de la reacción con compuestos de fórmula (V) se activa el grupo ácido carboxílico mediante la formación de un éster de boro.

20 Los compuestos de fórmula (VI) se conocen o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los eductos correspondientes, tal como se describe por ejemplo en A. Da Silva, M. De Almeida, V. De Souza, M. Couri, Current Medicinal Chemistry, 2003, 10, 21-39.

Los compuestos de fórmula (IV) se conocen o pueden producirse, haciéndose reaccionar compuestos de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (III) según el procedimiento [A].

La preparación de los compuestos según la invención puede aclararse mediante el siguiente esquema de síntesis.

Esquema de síntesis



Los compuestos según la invención muestran un espectro de acción sorprendente e imprevisible. Muestran una acción antivírica contra representantes del grupo de los herpesvirus (virus del herpes), sobre todo contra los citomegalovirus (CMV), especialmente contra el citomegalovirus humano (CMVH).

5 Como campos de indicación pueden mencionarse por ejemplo:

1) El tratamiento y la profilaxis de infecciones por CMVH en pacientes con SIDA (retinitis, pneumonitis, infecciones gastrointestinales).

2) El tratamiento y la profilaxis de infecciones por citomegalovirus en pacientes con trasplante de órganos y de médula ósea, que con frecuencia enferman de neumonitis, encefalitis por CMVH, así como de infecciones por CMVH gastrointestinales y sistémicas potencialmente mortales.

3) El tratamiento y la profilaxis de infecciones por CMVH en recién nacidos y niños pequeños.

4) El tratamiento de una infección aguda por CMVH en embarazadas.

5) El tratamiento de la infección por CMVH en pacientes con inmunosupresión con cáncer y sometidos a terapia contra el cáncer.

15 6) El tratamiento de pacientes con cáncer positivos para CMVH con el objetivo de reducir la progresión tumoral mediada por CMVH (véase J. Cinatl, *et al.*, FEMS Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77).

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, sobre todo de infecciones por virus, especialmente los virus mencionados anteriormente, y las enfermedades infecciosas provocadas por los mismos. Por una infección vírica se entiende a continuación tanto una infección por un virus como una enfermedad provocada por un virus.

- 5 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente

- 10 Los compuestos según la invención se usan preferentemente para la preparación de fármacos que son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones por un representante del grupo de los herpesvirus, especialmente un citomegalovirus, especialmente el citomegalovirus humano.

- 15 Otro objeto de la presente invención es el uso de una cantidad eficaz desde el punto de vista antivírico de los compuestos según la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

- 20 Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención y al menos uno o varios principios activos adicionales, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente: principios activos antivíricos tales como valganciclovir, ganciclovir, aciclovir, cidofovir o foscarnet.

Los compuestos según la invención pueden actuar de manera sistémica y/o local. Para este fin pueden aplicarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica, tópica o como implante o endoprótesis.

- 25 Para estas vías de aplicación, los compuestos según la invención pueden administrarse en formas de aplicación adecuadas.

- 30 Para la aplicación oral son adecuadas formas de aplicación que funcionan según el estado de la técnica, que liberan rápidamente y/o de manera modificada los compuestos según la invención, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de manera retardada o que son insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones que se descomponen rápidamente en la cavidad oral.

- 35 La aplicación parenteral puede tener lugar evitando un paso de resorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal, intralumbar) o con inclusión de una resorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la aplicación parenteral son adecuadas como formas de aplicación entre otras preparaciones para inyección e infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

- 40 Para las otras vías de aplicación son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores en polvo, nebulizadores), gotas, disoluciones, pulverizaciones nasales; comprimidos para su aplicación lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones orales para los oídos o los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos, leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis.

- 45 Los compuestos según la invención pueden convertirse en las formas de aplicación mencionadas. Esto puede tener lugar de manera en sí conocida mezclándolos con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Entre estos excipientes figuran, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicol líquido), emulsionantes y agentes de dispersión o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxido de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.

- 55 Otro objeto de la presente invención son fármacos, que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

En general ha resultado ser ventajoso, en el caso de la aplicación intravenosa, administrar cantidades desde aproximadamente 0,001 hasta 10 mg/kg, de manera preferente de aproximadamente 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces, y en el caso de la aplicación oral, la dosificación asciende a aproximadamente de 0,01 a 25 mg/kg, preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

- 5 No obstante dado el caso puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas, y concretamente en función del peso corporal, la vía de aplicación, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de preparación y el momento o intervalo, en el que tiene lugar la aplicación. Así, en algunos casos puede ser suficiente usar menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En el caso de la aplicación de mayores cantidades puede ser recomendable, distribuir las mismas en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los datos de porcentaje en las pruebas y ejemplos siguientes son, siempre que no se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las razones de disolventes, las razones de dilución y los datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen. Los datos de porcentaje de los rendimientos de los compuestos de los ejemplos se refieren a moles.

15 **A. Ejemplos**

Abreviaturas:

	aprox.	aproximadamente
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	CDCl ₃	cloroformo deuterado
20	DCI	ionización química directa (en EM)
	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	d. t.	del teórico
25	EDC	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminoisopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	EI	ionización por impacto electrónico (en EM)
	ESI	ionización por electrospray (en EM)
	sat.	saturado
	h	horas
30	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución, de alta presión
	AV	alto vacío
	conc.	concentrado
	CL-EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
	LDA	diisopropilamida de litio
35	min.	minutos
	EM	espectroscopía de masas
	MTBE	metil- <i>tert</i> -butil éter
	RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
	Pd-C	paladio sobre carbono
40	porc.	por ciento
	PyBOP	hexafluorofosfato de 1-benzotriazoloxi-tripirrolidinofosfonio
	cuant.	cuantitativo
	RP-HPLC	HPLC de fase inversa
	TA	temperatura ambiente
45	R _t	tiempo de retención (en HPLC)
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

Métodos generales CL-EM y HPLC:

50 **Método 1 (CL-EM):** instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Synergi de Phenomenex 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A \rightarrow 2,5 min. 30 % de A \rightarrow 3,0 min. 5 % de A \rightarrow 4,5 min. 5 % de A; velocidad de flujo: 0,0 min. 1 ml/min., 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50 °C; detección UV: 208 - 400 nm.

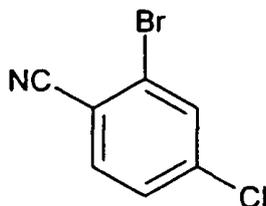
55 **Método 2 (CL-EM):** tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Synergi de Phenomenex 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A \rightarrow 2,5 min. 30 % de A \rightarrow 3,0 min. 5 % de A \rightarrow 4,5 min. 5 % de A; velocidad de flujo: 0,0 min. 1 ml/min., 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

- 5 **Método 3 (CL-EM):** tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Synergi de Phenomenex 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A \rightarrow 2,5 min. 30 % de A \rightarrow 3,0 min. 5 % de A \rightarrow 4,5 min. 5 % de A; velocidad de flujo: 0,0 min. 1 ml/min., 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.
- Método 4 (CL-EM):** instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 100 % de A \rightarrow 0,2 min. 100 % de A \rightarrow 2,9 min. 30 % de A \rightarrow 3,1 min. 10 % de A \rightarrow 5,5 min. 10 % de A; horno: 50 °C; velocidad de flujo: 0,8 ml/min.; detección UV: 210 nm.
- 10 **Método 5 (HPLC preparativa, ácido fórmico):** columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 μ m, n.º de serie 3331, 250 mm x 30 mm. Eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, eluyente B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 50 ml/min.; programa: 0-3 min.: 10 % de B; 3-27 min.: gradiente hasta el 95 % de B; 27-34 min.: 95 % de B; 34,01-38 min.: 10 % de B.
- 15 **Método 6 (HPLC preparativa, ácido clorhídrico):** columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 μ m, n.º de serie 3331, 250 mm x 30 mm. Eluyente A: ácido clorhídrico al 0,1 % en agua, eluyente B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 50 ml/min.; programa: 0-2 min. 10 % de B, 3-43 min.: gradiente hasta el 100 % de B, 43,01-45 min.: 100 % de B.
- 20 **Método 7 (HPLC analítica):** instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (al 70 %)/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min. 2 % de B, 0,5 min. 2 % de B, 4,5 min. 90 % de B, 9 min. 90 % de B, 9,2 min. 2 % de B, 10 min. 2 % de B; velocidad de flujo: 0,75 ml/min.; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.
- Método 8 (HPLC analítica):** instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (al 70 %)/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min. 2 % de B, 0,5 min. 2 % de B, 4,5 min. 90 % de B, 6,5 min. 90 % de B, 6,7 min. 2 % de B, 7,5 min. 2 % de B; velocidad de flujo: 0,75 ml/min.; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

25 Compuestos de partida

Ejemplo 1A

2-Bromo-4-cloro-benzonitrilo

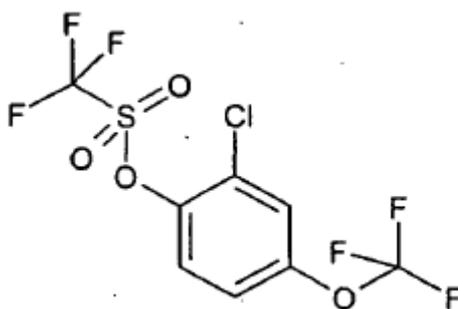


- 30 Se disuelven 588 mg (2,5 mmol) de ácido 2-bromo-4-clorobenzoico y 300 mg de urea en diclorometano / metanol y se rotan sobre 364 mg de óxido de aluminio (neutro). El residuo se irradia en el microondas a 150 °C en total 60 min. Tras enfriar se mezcla con éster etílico del ácido acético y agua, se filtra y se separa la fase acuosa. Se lava la fase orgánica con disolución de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se rota y entonces se seca a alto vacío. El producto (383 mg, 80 % de pureza, 57% d. t.) se hace reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,72 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H).

Ejemplo 2A

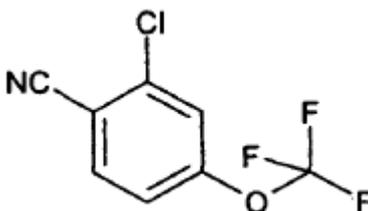
Trifluorometilsulfonato de 2-cloro-4-(trifluorometoxi)-fenilo



- 5 Se colocan previamente 4,00 g de 2-cloro-4-trifluorometoxi-fenol en 50 ml de tolueno y 50 ml de una disolución de fosfato de potasio al 30 % en agua a 0 °C, se le añaden lentamente 3,82 ml de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico y se agita 1,5 h a TA. Se separa la fase acuosa y se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto bruto (6,2 g) se hace reaccionar adicionalmente sin purificación en el ejemplo 3A.

Ejemplo 3A

2-Cloro-4-trifluorometoxi-benzonitrilo

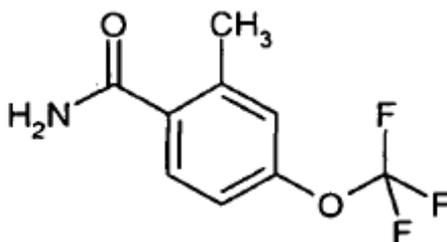


- 10 Se disuelven 3,00 g del compuesto del ejemplo 2A en 12 ml de DMF desgasificada con 2,04 g cianuro de zinc y 1,00 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y se calientan bajo argón a 120 °C durante 2 h. Tras enfriar se diluye la mezcla de reacción con éster etílico del ácido acético y se extrae sacudiendo dos veces con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, entonces con disolución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano / éster etílico del ácido acético 10:1). Se obtienen 880 mg (44 % d. t.) del compuesto del título.
- 15

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,62$ (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

Ejemplo 4A

2-Metil-4-(trifluorometoxi)benzamida



- 20 Se calientan 795 mg (3,61 mmol) de ácido 2-metil-4-(trifluorometoxi)benzoico con 4 ml (54,8 mmol) de cloruro de tionilo y un goteo de DMF durante 30 min. a reflujo. Tras enfriar se añade gota a gota la disolución de reacción lentamente en disolución acuosa de amoníaco conc. enfiada con hielo. Se succiona el precipitado generado, se lleva a 30 ml de agua y se agita durante 1 h a 60 °C. Se puede enfriar, filtrar el sólido y secarlo a vacío. Rendimiento: 562 mg (71 % d. t.)

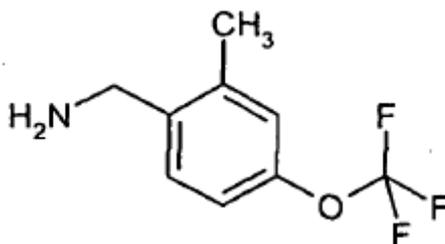
- 25 CL-EM (método 2): $R_t = 1,61$ min.

EM (ESI+): $m/z = 220$ (M+H)⁺

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,79$ (sa, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,19-7,28 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 5A

2-Metil-4-(trifluorometoxi)-bencilamina



5 Se colocan previamente 18,8 ml (18,8 mmol) de complejo borano-THF (1 M) bajo argón y enfriamiento con hielo. Se añade gota a gota una disolución de 823 mg (3,76 mmol) de 2-metil-4-(trifluorometoxi)benzamidina (ejemplo 4A) en 80 ml de THF y a continuación se agita durante 8 h a reflujo. Con enfriamiento con hielo se añaden gota a gota 80 ml de ácido clorhídrico 1 N (hasta finalizar el desprendimiento de gas) y se calienta durante 1 h a reflujo. A continuación se hace alcalina la mezcla de reacción con hidróxido de sodio 1 N, se extrae tres veces con diclorometano, se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente a vacío. Se obtienen un aceite, que se hace reaccionar adicionalmente sin reacción adicional. Rendimiento: 732 mg (95 % d. t.).

10 CL-EM (método 3): $R_t = 1,41$ min.

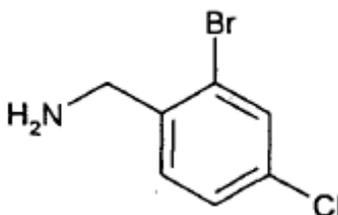
EM (ESI+): $m/z = 206$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): $\delta = 7,32-7,40$ (m, 1H), 6,99-7,11 (m, 2H), 3,95-4,01 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

15 Mediante la adición de HCl en exceso en dioxano (4 N) y la eliminación de los componentes volátiles en el evaporador rotatorio se obtiene el clorhidrato correspondiente.

Ejemplo 6A

2-Bromo-4-cloro-bencilamina

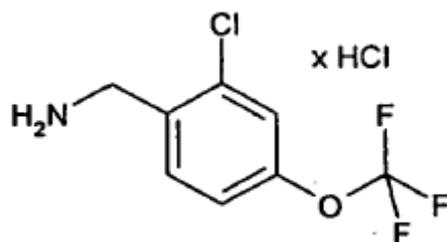


20 Se colocan previamente 13,9 ml (13,9 mmol) de complejo borano-THF (1 M) con enfriamiento con hielo. Lentamente se le añade una disolución de 604 mg (2,8 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzonitrilo (ejemplo 1A) en 60 ml de THF. Después se calienta la mezcla de reacción durante 1 h a reflujo, se enfría y con enfriamiento con hielo se le añaden gota a gota 20 ml de ácido clorhídrico 1 N. Para la recuperación se hace alcalina la disolución con hidróxido de sodio 1 N y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se rota. El producto bruto (450 mg, aprox. 73 % de pureza) se hace reaccionar adicionalmente sin purificación.

25 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,89$ (s, 2H), 7,35-7,45 (m [ABM], 2H), 7,55 (d, 1H).

Ejemplo 7A

Clorhidrato de 2-cloro-4-trifluorometoxi-bencilamina

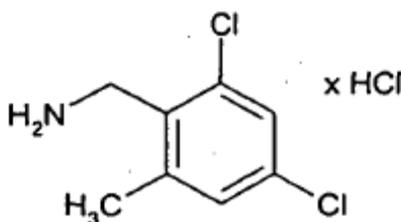


La preparación tiene lugar de manera análoga al ejemplo 6A a partir del compuesto del ejemplo 3A con tratamiento posterior con ácido clorhídrico 4 N en dioxano y eliminación de los componentes volátiles en el evaporador rotatorio.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 4,15 (s, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,56 (sa, 3H).

5 **Ejemplo 8A**

Clorhidrato de 2,4-dicloro-6-metil-bencilamina



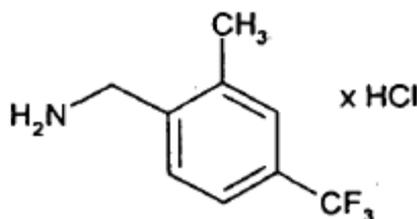
10 La preparación tiene lugar de manera análoga al ejemplo 6A a partir de 2,4-dicloro-6-metil-benzonitrilo con tratamiento posterior con ácido clorhídrico 4 N en dioxano y eliminación de los componentes volátiles en el evaporador rotatorio.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,5 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,40 (sa, 3H).

CL-EM (método 4): R_t = 2,44 min., EM (ES+) = 190 (M+H) $^+$.

Ejemplo 9A

Clorhidrato de 2-metil-4-trifluorometil-bencilamina

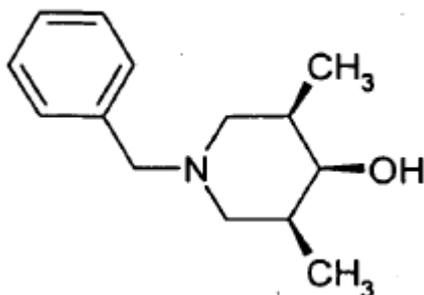


15 La preparación tiene lugar de manera análoga al ejemplo 6A a partir de 2-metil-4-trifluorometilbenzonitrilo con tratamiento posterior con ácido clorhídrico 4 N en dioxano y eliminación de los componentes volátiles en el evaporador rotatorio.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,43 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 7,63 (s, 3H), 8,56 (s a, 3H).

20 **Ejemplo 10A**

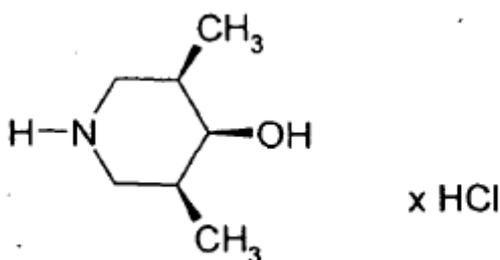
(Todo cis)-N-bencil-3,5-dimetil-4-hidroxi-piperidina



- 5 Se colocan previamente 200 mg (0,60 mmol) de la sal de TFA de N-bencil-3,5-dimetil-piperidin-4-ona (para la preparación véase: Journal of Medicinal Chemistry (1964), 7 (6), 726-728) en 2 ml de etanol a TA, se le añaden 46 mg (1,21 mmol) de borohidruro de sodio y se agita durante la noche. Se añaden 2 ml de agua y se extrae sacudiendo la mezcla entre éster etílico del ácido acético y una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa una vez más con éster etílico del ácido acético, y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la eliminación del disolvente en el evaporador rotatorio se obtienen 130 mg (98 % d. t.) del compuesto del título, que se hizo reaccionar de manera adicional directamente.

Ejemplo 11A

- 10 Clorhidrato de (todo cis)-3,5-dimetil-4-hidroxi-piperidina

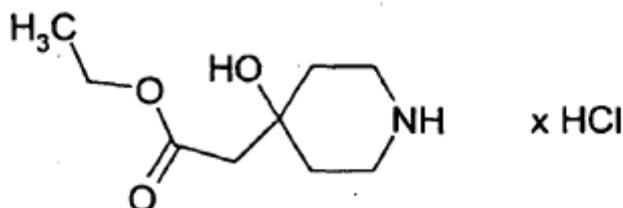


- 15 Se hidrogenan 130 mg del compuesto del ejemplo 10A con Pd al 10 % sobre carbono como catalizador en 10 ml de metanol y 0,5 ml de una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano a presión normal durante 24 h. Se filtra el catalizador y el filtrado se libera de los disolventes a vacío. Se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 98 mg (cuant.) del compuesto del título, que se usa sin purificación adicional.

EM (DCI (NH₃)): m/z =147 (27) [M+NH₄]⁺, 130 (100) [M+H]⁺.

Ejemplo 12A

Clorhidrato de éster etílico del ácido (4-hidroxi-piperidin-4-il)-acético

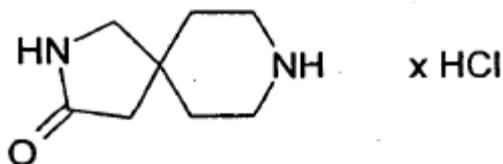


- 20 Se diluyen 3,01 ml (6,02 mmol) de una disolución 2 M de LDA en THF en 7 ml de THF y se enfrían hasta -78 °C. Se añaden 540 μl (5,52 mmol) de éster etílico del ácido acético y se agita la disolución durante 30 min. a -78 °C. Se añade gota a gota una disolución de 1,00 g (5,01 mmol) de N-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-4-ona en 10 ml de THF. Se agita la mezcla durante 1 h más a -78 °C y entonces se calienta durante la noche lentamente hasta TA. Se añade una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrae el producto con diclorometano. Tras la eliminación del disolvente se obtiene el éster etílico del ácido N-*tert*-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidin-4-il)-acético. Este producto
25 bruto se somete a cromatografía mediante HPLC (método 6), en la que se separa el grupo protector *tert*-butoxicarbonilo mediante el ácido clorhídrico contenido en el eluyente. Se obtienen 478 mg (42 % d. t.) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,20$ (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,69-1,86 (m, 4H), 2,48 (s, 2H), 2,96-3,18 (m, 4H), 4,07 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 5,05 (s a, 1H).

Ejemplo 13A

Clorhidrato de 3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano



5

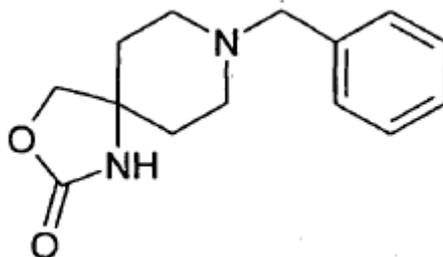
Se obtiene el compuesto del título con rendimiento cuantitativo mediante el tratamiento de 310 mg (1,22 mmol) de 8-*tert*-butoxicarbonil-3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano (para la preparación véase: *Journal of Medicinal Chemistry* (1995), 38(19), 3772-3780) con 8 ml de una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano durante 2 h a TA y la eliminación posterior de los componentes volátiles en el evaporador rotatorio y a alto vacío.

10 EM (ES+): $m/z = 155$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,71$ (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,13 (s, 2H), 2,95-3,11 (m, 4H), 3,09 (s, 2H), 7,60 (s a, 1H), 8,78 (s a, 2H).

Ejemplo 14A

8-Bencil-2-oxa-4,8-diaza-espiro[4.5]decan-3-ona



15

Se suspenden 1,04 g (4,72 mmol) de 4-amino-1-bencil-4-hidroximetil-piperidina (para la preparación véase: *Eur. J. Med. Chim. Ther.* (1974) 9, 424-433) en 16 ml de diclorometano y se les añaden 842 mg (5,2 mmol) de carbonildiimidazol. Se forma una disolución al avanzar la reacción, que tras completarse la reacción se diluye con diclorometano y se lava en primer lugar con agua, luego con una disolución de bicarbonato de sodio al 5 por ciento y una vez más con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se libera del disolventes en el evaporador rotatorio. Se obtienen 1,04 g del compuesto del título como producto bruto, que se hace reaccionar así adicionalmente.

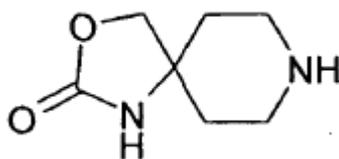
20

CL-EM (método 4): $R_t = 1,80$ min., EM (ES+): $m/z = 247$ $(\text{M}+\text{H})^+$

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,74$ -1,84 (m, 4H), 2,40 (s a, 4H), 3,50 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 5,90 (s a, 1H), 7,22-7,35 (m, 5H).

Ejemplo 15A

2-Oxa-4,8-diaza-espiro[4.5]decan-3-ona



30 Se hidrogenan 500 mg (1,61 mmol) del compuesto del ejemplo 14A con 10 mg de Pd (10 % sobre carbono) en metanol y 100 μl de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano a presión normal y TA durante la noche. Se filtra el

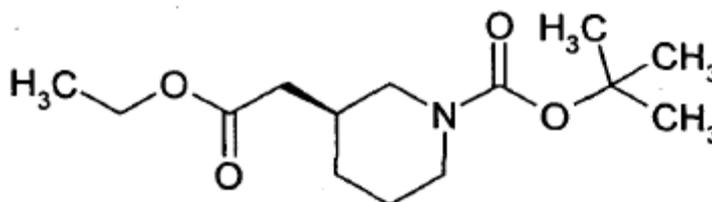
catalizador y se libera el filtrado del disolvente en el evaporador rotatorio. La base libre no puede purificarse mediante extracción entre éster etílico del ácido acético y una disolución de bicarbonato de sodio. Entonces se concentra la fase acuosa en el evaporador rotatorio y se seca y se agita el residuo con metanol. Las sales se filtran en gran medida. Tras la eliminación del disolvente del filtrado se obtienen 360 mg de producto bruto, que se usa sin purificación adicional.

EM (DCI (NH₃)): m/z = 174 (M+NH₄)⁺, 157 (M+H)⁺.

¹H-RMN (400 MHz, MeOD): δ = 1,68-1,80 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 4,19 (s, 2H).

Ejemplo 16A

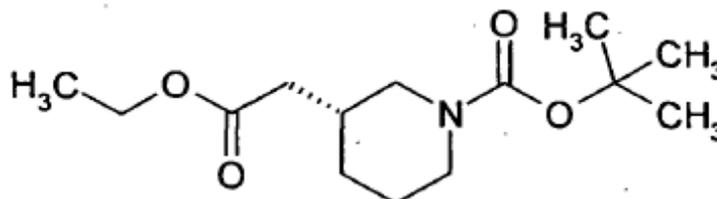
Éster etílico del ácido (S)-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-3-il)-acético



Se coloca previamente 1 g (5,84 mmol) de éster etílico del ácido piperidin-3-il-acético racémico en diclorometano y se le añaden 1,4 g (6,42 mmol) de bicarbonato de di-*terc*-butilo. Se agita la disolución a TA hasta el final del desprendimiento de gas y se libera del disolvente en el evaporador rotatorio. Se separan los dos enantiómeros por medio de HPLC quiral (Daicel Chirapak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm, eluyente isohexano / 2-propanol 95 : 5). El producto eluido en primer lugar (R_t = 5,10 min.) es el enantiómero (S) (ejemplo 16A) (311 mg, 20 % d. t.). El producto eluido posteriormente (R_t = 5,34 min.) es el enantiómero (R) (ejemplo 17A) (290 mg, 18 % d. t.). La estereoquímica absoluta se asignó posteriormente a través de la estructuras de rayos X del ejemplo 73.

Ejemplo 17A

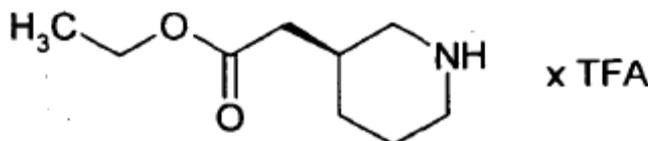
Éster etílico del ácido (R)-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-3-il)-acético



Preparación: véase el ejemplo 16A.

Ejemplo 18A

Hidrot trifluoroacetato de éster etílico del ácido (S)-piperidin-3-il-acético



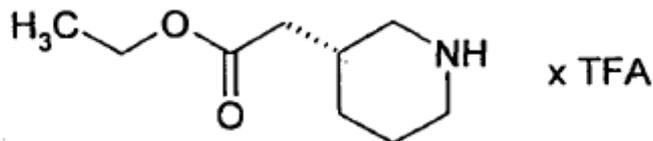
Se agitan 280 mg (1,03 mmol) de éster etílico del ácido (S)-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-3-il)-acético (ejemplo 16A) con 2 ml de diclorometano y 2 ml de ácido trifluoroacético durante 1 h a TA. Se eliminan los componentes volátiles en el evaporador rotatorio y se seca el residuo a alto vacío. El aceite obtenido (290 mg, 99 % d. t.) se hace reaccionar así adicionalmente.

EM (ES⁺): m/z = 172 [M+H]⁺.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,28 (t, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 3H), 2,28-2,35 (m, 3H), 2,70 (q a, 1H), 2,87 (q a, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,51 (d, 1H), 4,13 (q, 2H), 8,50 (s a, 1H), 9,10 (s a, 1H).

Ejemplo 19A

Hidrot trifluoroacetato de éster etílico del ácido (*R*)-piperidin-3-il-acético



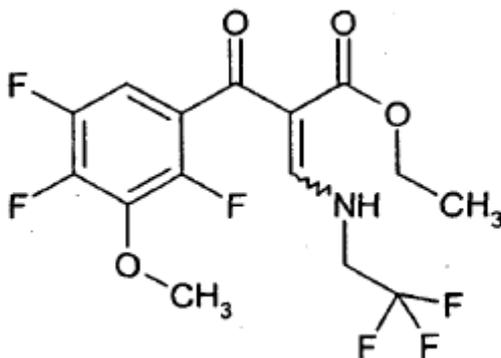
5 Se agitan 290 mg (1,07 mmol) de éster etílico del ácido (*R*)-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-3-il)-acético (ejemplo 17A) con 2 ml de diclorometano y 2 ml de ácido trifluoroacético durante 1 h a TA. Se eliminan los componentes volátiles en el evaporador rotatorio y se seca el residuo a alto vacío. El aceite obtenido (301 mg, 99 % d. t.) se hace reaccionar así adicionalmente.

EM (ES+): $m/z = 172 [M+H]^+$.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,28$ (t, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 3H), 2,32 (s a, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,50 (d, 1H), 4,13 (q, 2H), 8,72 (s a, 1H), 9,30 (s a, 1H).

Ejemplo 20A

Éster etílico del ácido 3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoil)acrílico (E+Z)

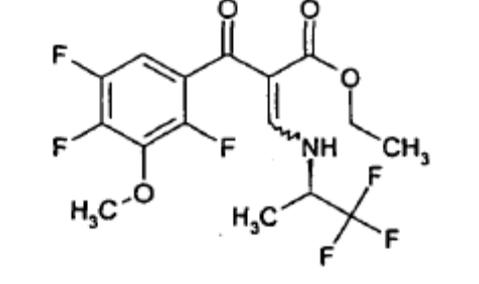
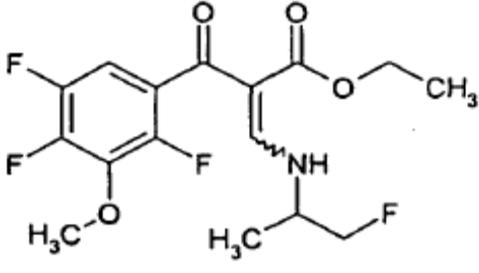
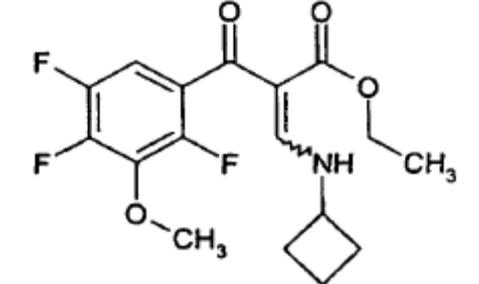
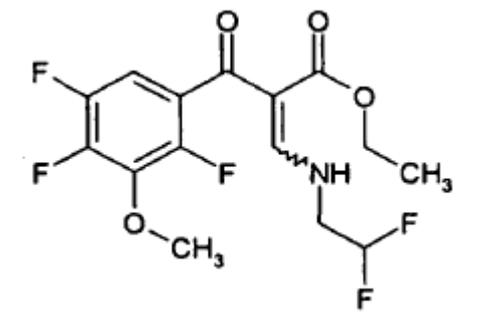
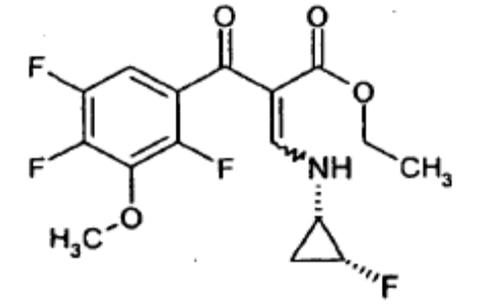


15 Se agitan 2,00 g (5,79 mmol) de éster etílico del ácido 3-oxo-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-propanoico (para la preparación véase Journal of Medicinal Chemistry (1995), 38 (22), 4478-87) en 3,8 ml (4,14 g, 40,55 mmol) de anhídrido de ácido acético y se agitan 4,82 ml (4,29 g, 28,96 mmol) de éster trietílico del ácido ortofórmico durante 2 h a reflujo. A continuación se elimina el disolvente completamente en el evaporador rotatorio y se disuelve el residuo en 10 ml de etanol. A la disolución enfriada con hielo se le añaden gota a gota 1,03 g (10,43 mmol) de 2,2,2-trifluoro-1-aminoetano. La mezcla se lleva hasta temperatura ambiente y se agita adicionalmente a esta temperatura durante
20 la noche. Para la recuperación se elimina el disolvente y se hace reaccionar el residuo sin etapas de purificación como producto bruto (se supone un rendimiento cuantitativo).

CL-EM (método 2): $R_t = 2,37$ min., EM (ES+) = 386 (M+H)⁺.

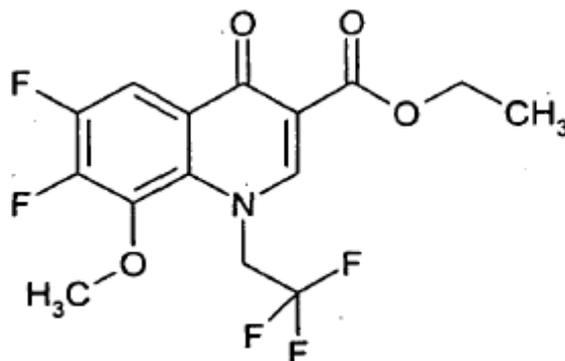
Los siguientes ejemplos 21A a 25A se preparan de manera análoga al ejemplo 20A a partir de las aminas correspondientes.

25

N.º de ejemplo	Estructura	Datos analíticos CL-EM (Método) / Valores de medición
21A enantiómero (R)		CL-EM (método 1): $R_t = 2,46$ min. EM (ES+): $m/z = 400$ (M+H) ⁺
22A racémico		CL-EM (método 2): $R_t = 2,28$ min. EM (ES+): $m/z = 364$ (M+H) ⁺
23A		CL-EM (método 3): $R_t = 2,72$ min. EM (ES+): $m/z = 358$ (M+H) ⁺
24A		CL-EM (método 2): $R_t = 2,22$ min. EM (ES+): $m/z = 368$ (M+H) ⁺
25A Enantiómero (1S,2R)		CL-EM (método 1): $R_t = 2,40$ min. EM (ES+): $m/z = 382$ (M+H) ⁺

Ejemplo 26A

Éster etílico del ácido 6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



5 Bajo atmósfera de argón y enfriamiento con hielo se colocan previamente 0,32 g (8,11 mmol) de hidruro de sodio al 60 % en 5 ml de tetrahidrofurano y se añade gota a gota lentamente una disolución de 2,23 g (5,79 mmol) del compuesto del ejemplo 20A en 15 ml de tetrahidrofurano. A continuación se calienta la mezcla hasta temperatura ambiente, se agita adicionalmente a esta temperatura durante 2 h y se deja reposar durante la noche. Para la recuperación se añaden gota a gota 2 ml de ácido acético, se agita adicionalmente durante 5 min., se diluye con éster etílico del ácido acético, se lava varias veces con agua y una vez con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se elimina completamente el disolvente en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purifica previamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 (eluyente: diclorometano/metanol 100/1 → 100/2). Para la purificación fina se purifica la mitad del producto bruto a través de la RP-HPLC preparativa (método 5) (0,83 g de producto puro). La otra mitad se recrystaliza en acetonitrilo (1,02 g). el rendimiento total asciende por tanto a 1,85 g (87 % d. t.)

HPLC (método 8): $R_t = 4,34$ min.,

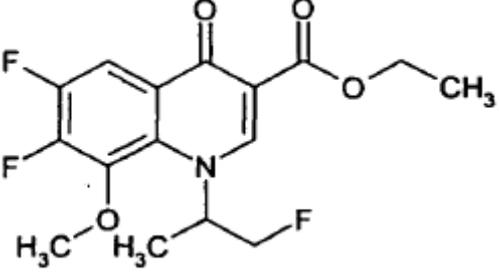
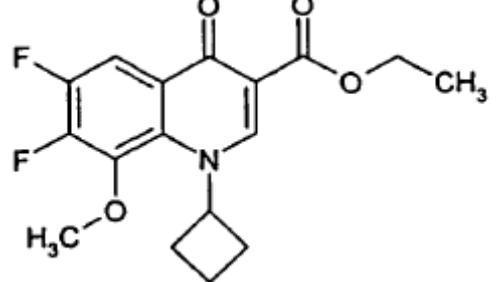
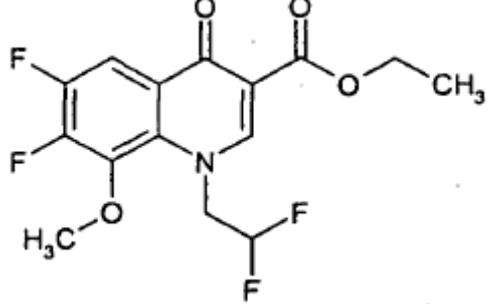
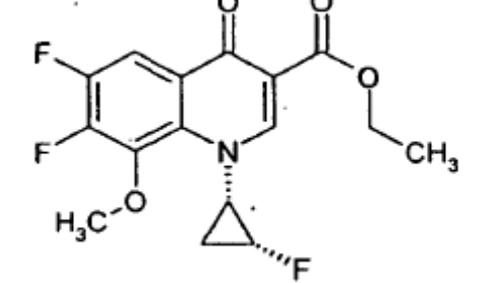
EM (DCI (NH_3)) = 366 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,41$ (t, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,41 (q, 2H), 5,23 (q, 2H), 8,11 (dd, 1H), 8,33 (s, 1H).

Los ejemplos 27A a 31A expuestos en la siguiente tabla se preparan de manera análoga al ejemplo 26A.

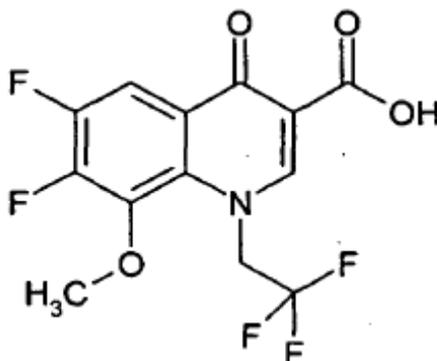
N.º de ejemplo	Estructura	Educto N.º de ejemplo	Datos analíticos CL-EM (Método)/ Valores de medición HPLC (Método)/ Valores de medición EM (Método)/ Valores de medición
27A enantiómero (R)		21A	CL-EM (método 1): $R_t = 2,22$ min. EM (ES ⁺): m/z = 380 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Educto N.º de ejemplo	Datos analíticos CL-EM (Método)/ Valores de medición HPLC (Método)/ Valores de medición EM (Método)/ Valores de medición
28A racémico		22A	HPLC (método 8): $R_t=4,11$ min EM (DCI (NH ₃)): $m/z = 344$ (M+H) ⁺
29A		23A	CL-EM (método 3): $R_t = 2,33$ min. EM (ES ⁺): $m/z = 338$ (M+H) ⁺
30A		24A	CL-EM (método 2): $R_t = 1,83$ min. EM (ES ⁺): $m/z = 348$ (M+H) ⁺
31A enantiómero (1S,2R)		25A	CL-EM (método 2): $R_t=1,76$ min. EM (ES ⁺): $m/z = 342$ (M+H) ⁺

Ejemplo 32A

Ácido 6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



- 5 Se colocan previamente 800 mg (2,19 mmol) del compuesto del ejemplo 26A en una mezcla de 25 ml de ácido acético-agua-ácido sulfúrico 12:8:1 y se agita durante la noche a reflujo. Para la recuperación se elimina en gran medida el disolvente en el evaporador rotatorio, se ajusta el residuo con enfriamiento con hielo con cuidado con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio a pH 3, se diluye la suspensión con agua y se succiona el precipitado. Después de secar el residuo del filtro a alto vacío se obtienen 575 mg del compuesto del título.

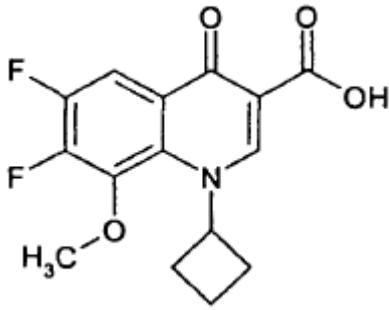
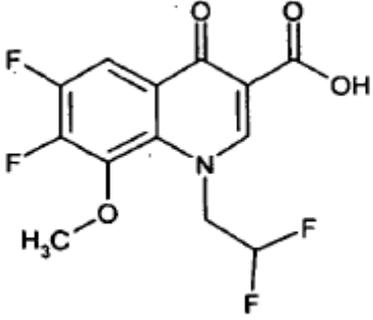
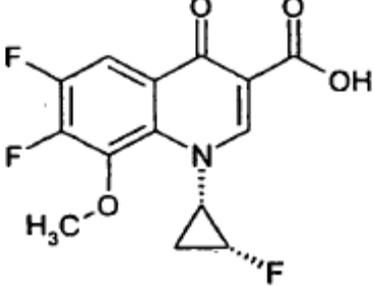
CL-EM (método 3): $R_t = 2,41$ min., EM (ES+) = 338 (M+H)⁺.

- 10 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 4,21$ (s, 3H), 5,37 (q, 2H), 8,11 (dd, 1H), 8,62 (s, 1H), 14,05 (sa, 1H).

Los siguientes ejemplos 33A a 37A se preparan de manera análoga al ejemplo 32A.

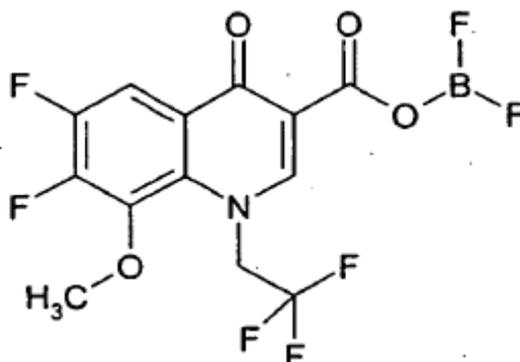
N.º de ejemplo	Estructura	Educto	Datos analíticos CL-EM (Método)/ Valores de medición HPLC (Método)/ Valor de medición EM (Método)/ Valor de medición
33A enantiómero (R)		27A	CL-EM (método 3): $R_t = 2,47$ min. EM (ES+): m/z = 352 (M+H) ⁺
34A racémico		28A	HPLC (método 8): $R_t = 4,17$ min. EM (ESI+): m/z = 316 (M+H) ⁺

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Educto	Datos analíticos CL-EM (Método)/ Valores de medición HPLC (Método)/ Valor de medición EM (Método)/ Valor de medición
35A		29A	CL-EM (método 3): $R_t = 2,35$ min. EM (ES+): $m/z = 310$ (M+H) ⁺
36A		30A	HPLC (método 7): $R_t = 4,15$ min. EM (DCI (NH ₃)): $m/z = 337$ (M+NH ₄) ⁺
37A enantiómero (1S,2R)		31A	CL-EM (método 2): $R_t = 1,84$ min. EM (ES+): $m/z = 314$ (M+H) ⁺

Ejemplo 38A

Difluoroborato de [6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-il]carbonilo



5 Se colocan previamente 1,45 g (4,30 mmol) del compuesto del ejemplo 32A en 10 ml de tetrahidrofurano, a continuación se le añaden 6,81 ml (7,63 g, 53,75 mmol) complejo de trifluoruro de boro-dietil éter y se agita adicionalmente durante la noche a 70 °C. Para la recuperación se le añaden a la mezcla de reacción enfriada hasta temperatura ambiente 50 ml de dietil éter, se agita durante 20 min. y se succiona el precipitado resultante. Después de secar el sólido a alto vacío se obtienen 1150 mg del compuesto del título, que se hace reaccionar adicionalmente sin purificación.

10 HPLC (método 7): $R_t = 4,25$ min.,

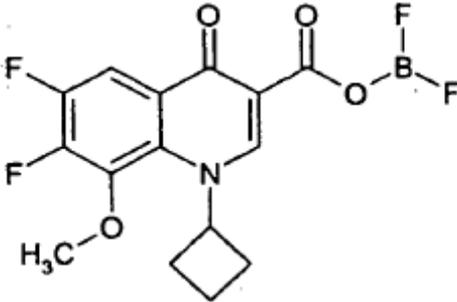
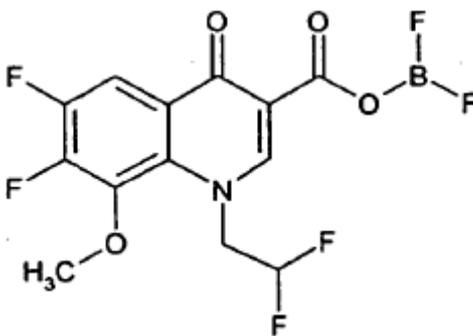
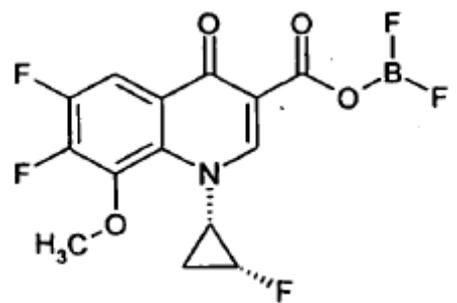
EM (DCI (NH_3)) = 402 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 4,21$ (s, 3H), 6,12 (q, 2H), 8,38 (dd, 1H), 9,66 (s, 1H).

Los siguientes ejemplos 39A a 43A se preparan de manera análoga al ejemplo 38A.

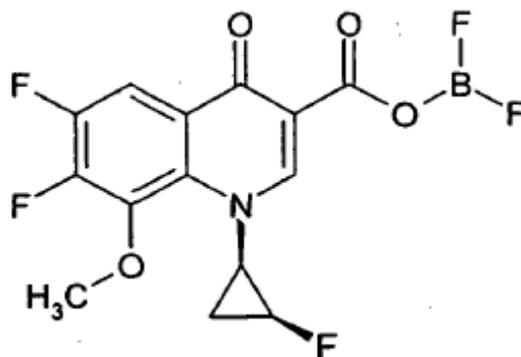
N.º de ejemplo	Estructura	Educto	Datos analíticos CL-EM (Método)/ Valores de medición
39A enantiómero (R)		33A	CL-EM (método 2): $R_t = 1,98$ min. EM (ES ⁺): $m/z = 400$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
40A		34A	CL-EM (método 1): $R_t = 1,96$ min. EM (ES ⁺): $m/z = 364$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Educto	Datos analíticos CL-EM (Método)/ Valores de medición
41A		35A	CL-EM (método 1): $R_t = 1,92$ min. EM (ES+): $m/z = 358$ (M+H) ⁺
42A		36A	CL-EM (método 3): $R_t = 2,09$ min. EM (ES+): $m/z = 368$ (M+H) ⁺
43A enantiómero (1S,2R)		37A	CL-EM (método 2): $R_t = 1,74$ min. EM (ES+): $m/z = 362$ (M+H) ⁺

Ejemplo 44A

Difluoroborato de [6,7-difluoro-1-((1R,2S)-2-fluorociclopropilamino)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]carbonilo



A partir de 750 mg (2,39 mmol) de ácido 6,7-difluoro-1-((1R,2S)-2-fluorociclopropilamino)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (preparación: véase el documento WO 96/01262) y 4,08 g (29 mmol) de éterato de BF₃ se obtienen de manera análoga al ejemplo 38A 582 mg del compuesto del título.

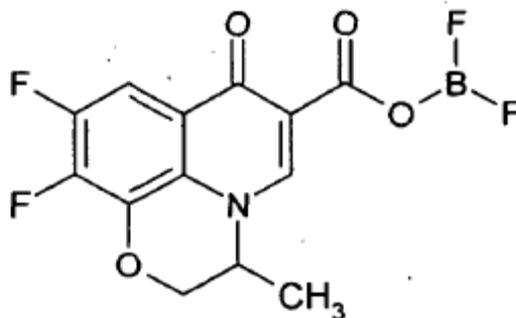
CL-EM (método 2): R_t = 1,74 min.

5 EM (ES+): m/z = 362 (M+H)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 9,17 (s, 1H), 8,15 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 5,01 (dm, J = 63 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 2,00-1,75 (m, 3H).

Ejemplo 45A

Difluoroborato de 8,9-difluoro-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolin-6-carbonilo



10

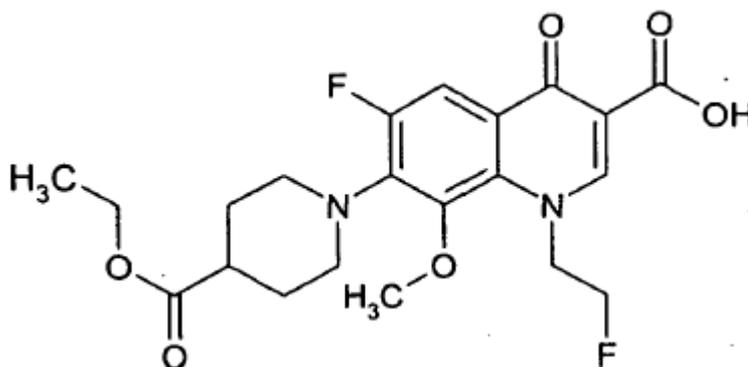
A partir de 1,0 g de ácido 8,9-difluoro-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxílico (preparación: véase Journal of Medicinal Chemistry 1992, 35 (4), 611) y 1,51 g (3 eq.) de éterato de BF₃, según el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 38A se aísla 1,0 g (85 % d. t.) del compuesto del título.

EM (ESI pos): m/z = 330 (M+H)⁺.

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,64 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 7,5, 10,0 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,82 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 46A

Ácido 7-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



20 Se agitan 155 mg (0,38 mmol) de difluoroborato de 6,7-difluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]-carbonilo (preparación: véase el documento EP0241206) y 120 mg (0,76 mmol, 2 eq.) de éster etílico del ácido piperidin-4-carboxílico en 3 ml de acetonitrilo durante 3 h a 50 °C. Se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio y se le añaden al residuo 0,56 ml de etanol y 0,53 ml de trietilamina. Esta disolución se calienta a reflujo durante 2 h. se eliminan los disolventes en el evaporador rotatorio, el residuo se lleva a poco DMSO y se separa a través de HPLC preparativa (método 5). Tras concentrar las fracciones correspondientes en el evaporador rotatorio y secar a alto vacío se obtienen 100 mg (59 % d. t.) del compuesto del título.

25

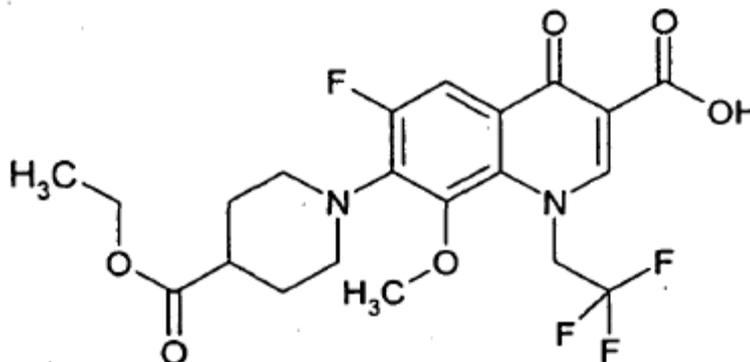
CL-EM (método 2): R_t = 2,30 min., EM (ES+) : m/z = 439 (M+H)⁺.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 14,67 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 25,6, 4 Hz, 2H),

4,71 (dt, J = 47 Hz, 4 Hz, 2H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,51 (d a, J = 12 Hz, 2H), 3,23 (t a, J = 12 Hz, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,05 (d a, J = 10 Hz, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 47A

Ácido 7-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



5

Según el mismo procedimiento que para el ejemplo 46A se obtiene a partir de 800 mg (2,08 mmol) de difluoroborato de [6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-il]carbonilo (ejemplo 38A) y 653 mg (4,15 mmol) de éster etílico del ácido piperidin-4-carboxílico, 625 mg (63 % d. t.) del compuesto del título.

HPLC (método 8): $R_t = 4,97$ min.

10 EM (ES+): $m/z = 475$ $[M+H]^+$.

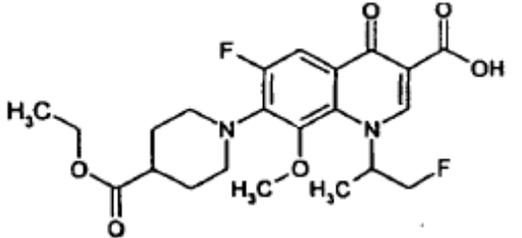
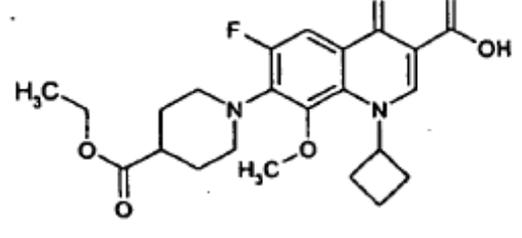
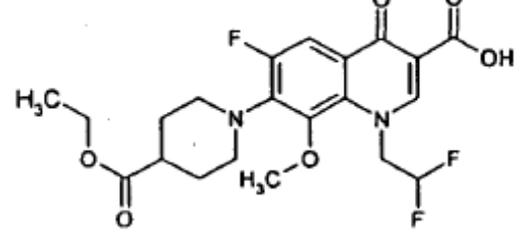
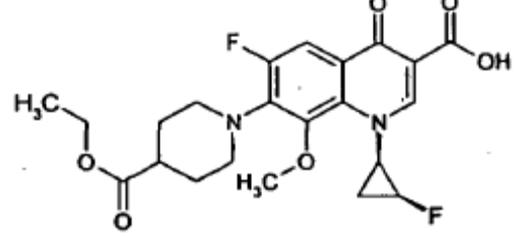
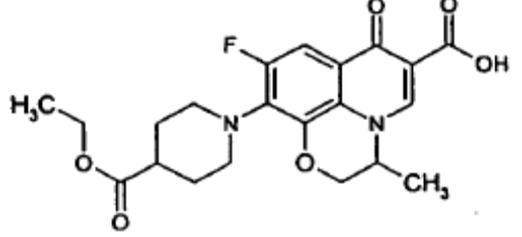
1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14,40$ (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,93 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,31 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,53 (d a, J = 12,5 Hz, 2H), 3,23 (t a, J = 12 Hz, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

15 Procedimiento alternativo para mayores cantidades: se agitan 15,5 g (40,3 mmol) del compuesto del ejemplo 38A y 12,66 g (80,52 mmol) de éster etílico del ácido piperidin-4-carboxílico en 290 ml de acetonitrilo durante la noche a 50 °C. Se elimina el disolvente completamente en el evaporador rotatorio, se agita el residuo con una cantidad de 250 ml de etanol y 125 ml de trietilamina durante 1 h a reflujo. Se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio y se disuelve el residuo en metanol. Se agita esta disolución en 1000 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se succiona el producto precipitado y se seca a alto vacío. Se obtienen 19,1 g (74 % d. t.) del compuesto del título.

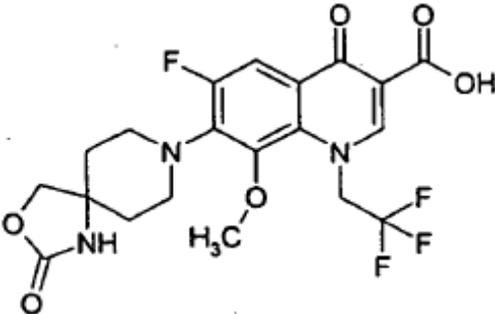
20 Los siguientes ejemplos 48A a 54A se preparan de manera análoga a la especificación de trabajo del ejemplo 46A. Si no ha introducido ningún educto para la parte de piperidina, la piperidina sustituida usada puede obtenerse comercialmente.

N.º de ejemplo	Estructura	Eductos	Datos analíticos CL-EM (Método)/ Valores de medición
48A enantiómero (R)		39A	CL-EM (método 3): $R_t = 2,92$ min. EM (ES+): $m/z = 489$ $(M+H)^+$

(continuación)

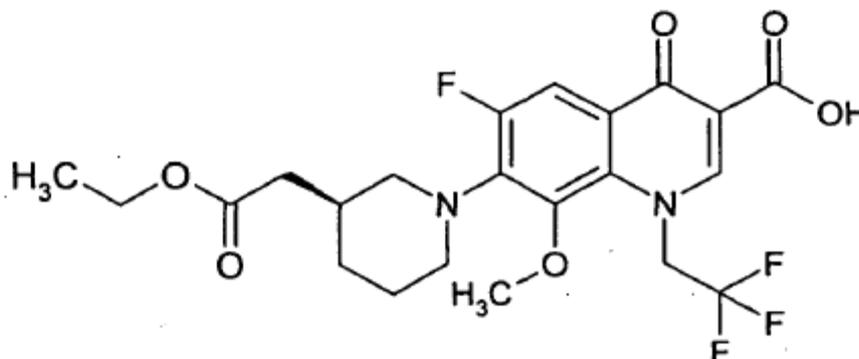
N.º de ejemplo	Estructura	Eductos	Datos analíticos CL-EM (Método)/ Valores de medición
49A racémico		40A	CL-EM (método 1): $R_t = 2,57$ min. EM (ES+): $m/z = 453$ (M+H) ⁺
50A		41A	CL-EM (método 1): $R_t = 2,71$ min. EM (ES+): $m/z = 447$ (M+H) ⁺
51A		42A	CL-EM (método 3): $R_t = 2,69$ min. EM (ES+): $m/z = 457$ (M+H) ⁺
52A enantiómero (1R, 2S)		44A	CL-EM (método 3): $R_t = 2,74$ min. EM (ES+): $m/z = 451$ (M+H) ⁺
53A racémico		45A	CL-EM (método 1): $R_t = 2,44$ min. EM (ES+): $m/z = 419$ (M+H) ⁺

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Eductos	Datos analíticos CL-EM (Método)/ Valores de medición
54A		38A + 15A	CL-EM (método 1): $R_t = 2,03$ min. EM (ES+): $m/z = 474$ (M+H) ⁺

Ejemplo 55A

Ácido 7-[(3R)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-piperidin-1-il]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



5

Se colocan previamente 290 mg (1,05 mmol) del compuesto del ejemplo 18A (enantiómero S) en 8 ml de acetonitrilo a TA, se le añaden 177 μ l de N,N-diisopropiletilamina (1,1 eq.), entonces 356 mg (0,92 mmol) del compuesto del ejemplo 38A. Se agita la mezcla a 50 °C. Después de una hora se añaden 80 μ l de N,N-diisopropiletilamina (0,5 eq.) y después de 2 horas de nuevo 80 μ l de N,N-diisopropiletilamina (0,5 eq.). Se deja agitar la mezcla adicionalmente a 50 °C durante la noche, entonces se libera en el rotavapor de los componentes volátiles. El residuo se hierve con 1,4 ml de etanol y 1,4 ml de trietilamina durante 2 h y se enfría la disolución hasta TA. Tras la eliminación de los componentes volátiles en el rotavapor se lleva el residuo a DMSO y se separa a través de HPLC preparativa (método 5). Se obtienen 243 mg (52 % d. t.) del compuesto del título.

10

CL-EM (método 2): $R_t = 2,65$ min.

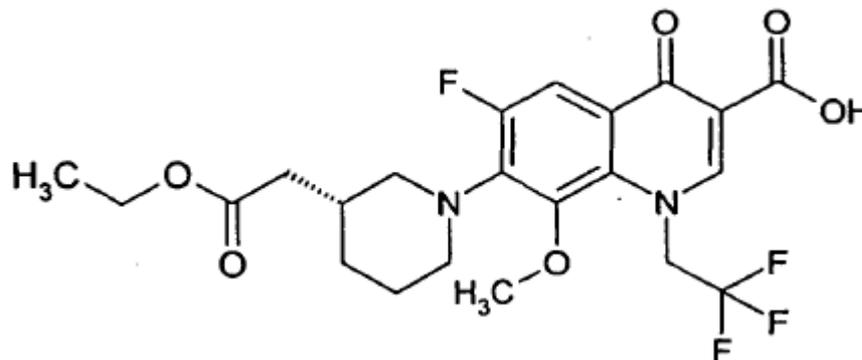
15

EM (ES+): $m/z = 489$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 14,41$ (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,92 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,31 (dq, J = 2,5, 7,9 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,50 (d a, J = 12,1 Hz, 2H), 3,23 (d a, J = 12,7 Hz, 2H), 3,14 (t a, J = 11 Hz, 1H), 2,90 (t a, J ~ 11 Hz, 1H), 2,30-2,20 (m, 3H), 1,96 (d a, J ~ 8 Hz, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 56A

20 Ácido 7-[(3R)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-piperidin-1-il]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



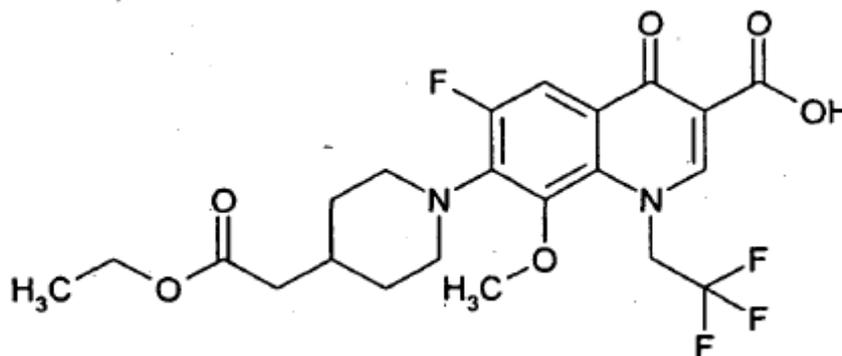
Se colocan previamente 300 mg (1,05 mmol) del compuesto del ejemplo 19A (enantiómero R) en 8 ml de acetonitrilo a TA, se le añaden 183 μ l de N,N-diisopropiletilamina (1,1 eq.), entonces 368 mg (0,96 mmol) del compuesto del ejemplo 38A. Se agita la mezcla a 50 °C. Después de una hora se añaden 83 μ l de N,N-diisopropiletilamina (0,5 eq.) y después de 2 horas de nuevo 83 μ l de N,N-diisopropiletilamina (0,5 eq.). Se deja agitar la mezcla adicionalmente a 50 °C durante la noche, entonces se libera en el rotavapor de los componentes volátiles. El residuo se hierve con 1,4 ml de etanol y 1,4 ml de trietilamina durante 2 h y se enfría la disolución hasta TA. Tras la eliminación de los componentes volátiles en el rotavapor se lleva el residuo a DMSO y se separa a través de HPLC preparativa (método 5). Se obtienen 243 mg (52 % d. t.) del compuesto del título.

10 CL-EM (método 2): $R_t = 2,65$ min.

EM (ES+): $m/z = 489$ (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 14,44$ (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,92 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,31 (dq, J = 2,5, 7,9 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,50 (d a, J = 12,1 Hz, 2H), 3,23 (d a, J = 12,7 Hz, 2H), 3,14 (t a, J = 11 Hz, 1 H), 2,90 (t a, J ~ 11 Hz; 1H), 2,30-2,20 (m, 3H), 1,96 (d a, J ~ 8 Hz, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

15 Ejemplo 57A

Ácido 7-[4-(2-etoxi-2-oxoetil)-piperidin-1-il]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



20 Se agitan 1100 mg (2,86 mmol) de difluoroborato de 6,7-difluoro-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]-carbonilo (ejemplo 38A) y 979 mg (5,71 mmol, 2 eq.) de éster etílico del ácido piperidin-4-il-acético en 20,6 ml de acetonitrilo durante 3 h a 50 °C. Se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio y al residuo se le añaden 14 ml de etanol y 28 ml de trietilamina. Esta disolución se calienta durante 1 h a reflujo. Se eliminan los disolventes en el evaporador rotatorio, se lleva el residuo a DMSO / acetonitrilo y se separa a través de HPLC preparativa (método 5). Tras concentrar las fracciones correspondientes en el evaporador rotatorio y secar a alto vacío se obtienen 358 mg (26 % d. t.) del compuesto del título.

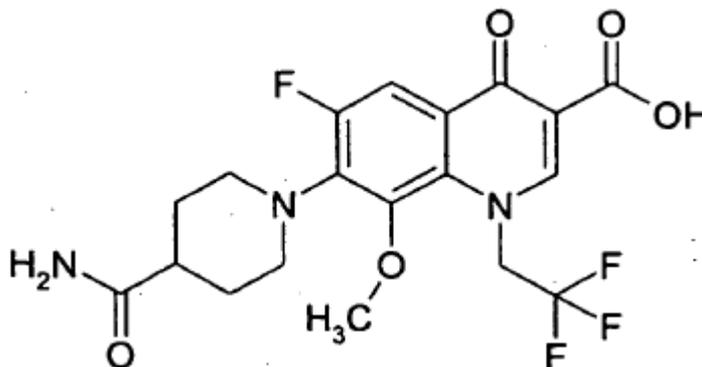
25 CL-EM (método 2): $R_t = 2,64$ min.

EM (ES+): $m/z = 489$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 14,48$ (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 5,32 (q, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,50 (d a, 2H), 3,22 (d a, J = 12,7 Hz, 2H), 2,32 (d, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (d a, 2H), 1,49 (dq, 2H), 1,28 (t, 3H).

30 Ejemplo 58A

Ácido 7-(4-aminocarbonil-piperidin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



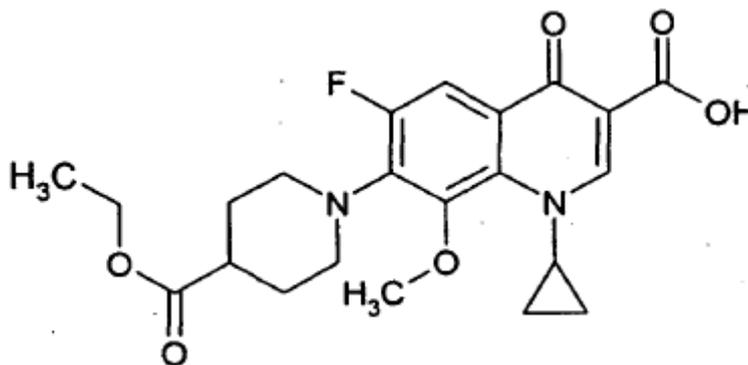
Se agitan 800 mg (2,08 mmol) del compuesto del ejemplo 38A y 533 mg de 4-aminocarbonilpiperidina (4,16 mmol) durante la noche en 15 ml de acetonitrilo a 50 °C. Se elimina el disolvente en el rotavapor y el residuo se hierve con 20 ml de etanol y 10 ml de trietilamina durante 1 h. Tras enfriar se eliminan los componentes volátiles en el rotavapor. Se agita el residuo con acetonitrilo, se filtra el sólido, se lava con acetonitrilo y se seca a AV. Se obtienen 655 mg del compuesto del título (71 % d. t.).

CL-EM (método 1): $R_t = 1,90$ min.

EM (ES+): $m/z = 446$ (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,01$ (s, 1H), 7,81 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,78 (q, J = 8,7 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,45 (d a, J ~ 12,4 Hz, 2H), 3,16 (t a, J = 12,2 Hz, 2H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 4H).

Ejemplo 59A

Ácido 1-ciclopropil-7-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



Se agita una disolución de 275 mg (1,75 mmol) de éster etílico del ácido piperidin-4-carboxílico y 250 mg (0,73 mmol) de difluoruro de (T-4)-(1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O3,O4)boro (para la preparación véase: Journal of Medicinal Chemistry (1995), 38(22), 4478-87) en 5 ml de acetonitrilo durante la noche a 50 °C. Se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio, se lleva el residuo a 5 ml de trietilamina y 50 ml de etanol y se calienta a reflujo durante 4 h. Tras enfriar se concentra la disolución en el evaporador rotatorio y se purifica el producto mediante RP-HPLC (método 6). Se obtienen 214 mg (68 % d. t.) del compuesto del título.

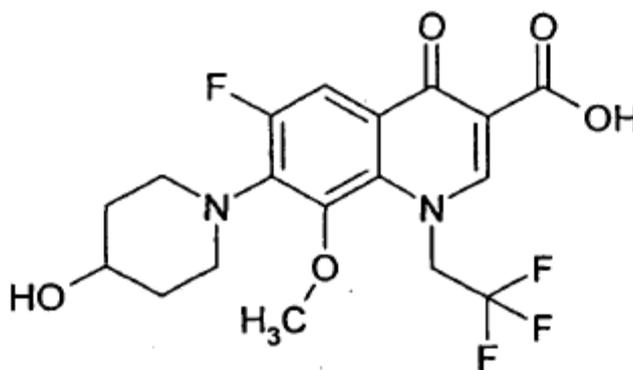
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,00$ -1,06 (m, 2H), 1,09-1,16 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,68-1,80 (m, 2H), 1,96 (d a, J = 11 Hz, 2H), 2,59 (m, 1H), 3,22 (t a, J = 12 Hz, 2H), 3,48 (d a, J = 12,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,16 (m, 1H), 7,74 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 14,95 (s, 1H).

Según el mismo procedimiento que para el ejemplo 59A, a partir del mismo educto y de las correspondientes piperidinas sustituidas, se preparan los siguientes ejemplos 60A a 62A. Cuando no se indica ningún número de ejemplo para la parte de piperidina, la piperidina sustituida usada puede obtenerse comercialmente.

N.º de ejemplo	Estructura	Piperidina	Datos analíticos CL-EM (Método)/ Valores de medición
60A			CL-EM (método 1): $R_t = 2,67$ min. EM (ES+): $m/z = 447$ (M+H) ⁺
61A		12A	CL-EM (método 3): $R_t = 2,29$ min. EM (ES+): $m/z = 463$ (M+H) ⁺
62A			CL-EM (método 2): $R_t = 2,06$ min. EM (ES+): $m/z = 472$ (M+H) ⁺

Ejemplo 63A

Ácido 6-fluoro-7-(4-hidroxipiperidin-1-il)-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



5

Se agitan 500 mg (1,30 mmol) del compuesto del ejemplo 38A y 394 mg (3,90 mmol) de 4-hidroxipiperidina en 5 ml de acetonitrilo a 50 °C durante la noche. Se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio y se calienta el residuo en 5 ml de etanol 2 h a reflujo. Se enfría la suspensión hasta 0 °C y se filtra. Se lava el sólido con etanol / agua 10 : 1 y se seca a alto vacío. Se obtienen 253 mg (47 % d. t.) del compuesto del título.

10 CL-EM (método 3): $R_t = 2,21$ min., EM (ES+) = 419 (M+H)⁺.

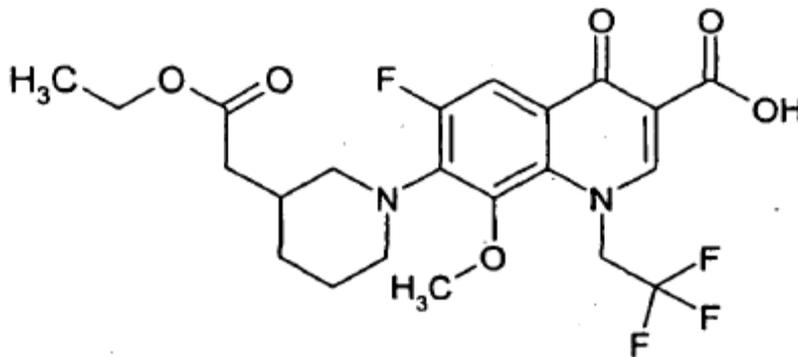
¹H-RMN (400 MHz, DMSO=d6): $\delta = 1,50-1,61$ (m, 2H), 1,86-1,93 (m, 2H), 3,16 (t a, J = 11,5 Hz, 2H), 3,44 (d a, J = 12 Hz, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,79 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,78 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 14,66 (s, 1H).

Según el mismo procedimiento que para el ejemplo 63A, con la correspondiente piperidina sustituida, se prepara el ejemplo 64A.

N.º de ejemplo	Estructura	Educto	Datos analíticos CL-EM (Método)/ Valores de medición
64A enantiómero (1S,2R)		43A	CL-EM (método 2): $R_t = 2,32$ min. EM (ES+): $m/z = 451$ (M+H) ⁺

Ejemplo 65A

- 5 Ácido 7-[3-(2-etoxi-2-oxo-etil)-piperidin-1-il]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (racémico)



- 10 Se agitan 100 mg (0,26 mmol) del compuesto del ejemplo 38A y 80 mg (0,47 mmol) de éster etílico del ácido piperidin-3-il-acético en 1,5 ml de acetonitrilo a 50 °C durante la noche. Se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio y se calienta el residuo en 3 ml de etanol durante 1 h a reflujo. Se elimina el etanol en el evaporador rotatorio. Se agita el residuo varias veces etanol y se elimina el disolvente por rotación. Entonces se disuelve el sólido con 4 ml de etanol / agua 8:2, se elimina el etanol en gran medida por destilación, precipitando el producto. Se enfría la mezcla hasta 0 °C durante 20 min. y se filtra el producto. Se seca el sólido a alto vacío. Se obtienen 85 mg (67 % d. t.) del compuesto del título.

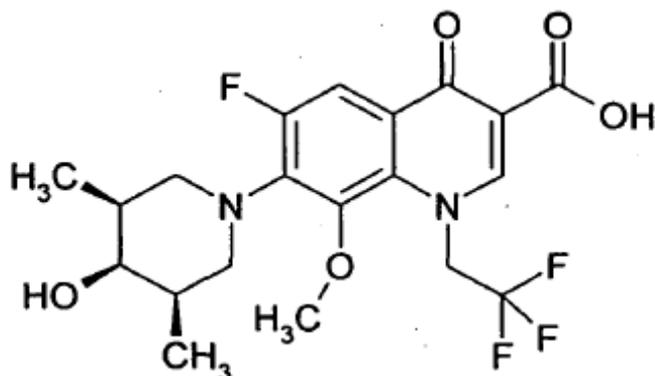
- 15 CL-EM (método 2): $R_t = 2,62$ min.

EM (ES+): $m/z = 489$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,18$ (t, 3H), 1,22 (m, 1H), 1,59-1,80 (m, 2H), 1,84 (d a, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,30 (d, 2H), 3,11 (t, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,05 (q, 2H), 5,78 (q, 2H), 7,80 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 14,6 (s a, 1H).

Ejemplo 66A

- 20 Ácido 6-fluoro-7-[(todo cis)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



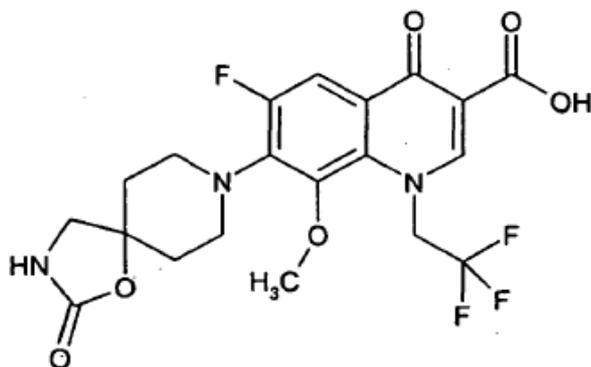
5 Se agitan 201 mg (0,52 mmol) del compuesto del ejemplo 38A y 95 mg (0,57 mmol) de clorhidrato de (todo cis)-3,5-dimetil-4-hidroxipiperidina (ejemplo 11A) con 109 μ l (0,63 mmol) de N-diisopropiletilamina en 1,5 ml de acetonitrilo durante la noche a 50 °C. Se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio, se lleva el residuo a 2 ml de trietilamina y 4 ml de etanol y se calienta durante 1 h a reflujo. Tras enfriar se libera la disolución en el evaporador rotatorio de los disolventes y se purifica el producto mediante RP-HPLC (método 5). Se obtienen 36 mg (15 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (método 2): $R_t = 2,28$ min., EM (ES+) = 447 (M+H)⁺.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,01$ (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,43 (s a, 1H), 2,02 (m, 2H), 3,09 (dd, J = 4,2, 12,4 Hz, 2H), 3,22 (t a, J = 11,5 Hz, 2H), 3,76 (s a, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,31 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 14,50 (s, 1H).

Ejemplo 67A

Ácido 6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-{3-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il}-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

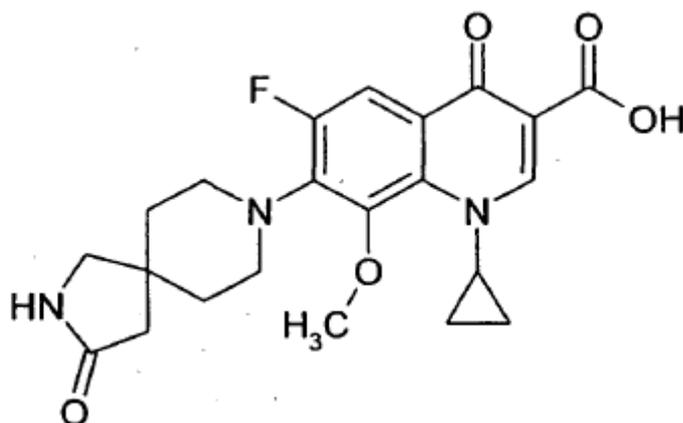


15 A partir de 760 mg (4,87 mmol) de 1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (para la preparación véase: Journal of Medicinal Chemistry (1981), 24, 1320-28) y 937 mg (2,43 mmol) del ejemplo 38A, de manera análoga a la preparación del ejemplo 66A, se aislaron 160 mg (6 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (método 3): $R_t = 2,30$ min., EM (ES+) = 474 (M+H)⁺.

Ejemplo 68A

Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



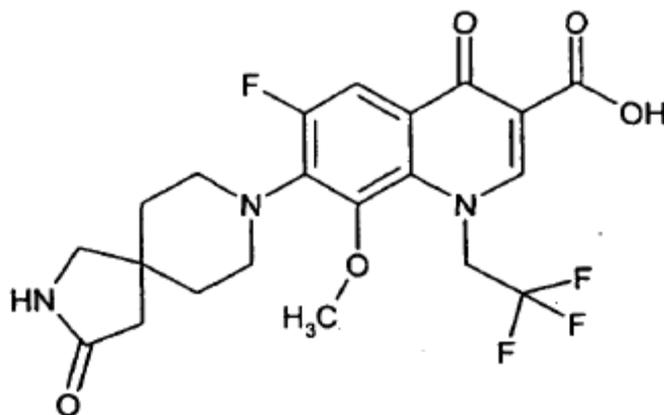
5 A partir de 99 mg (0,52 mmol) de clorhidrato de 3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]-decano (ejemplo 13A) se libera la base mediante agitación con 1 g de tris(aminoetil)-poliestireno en diclorometano / metanol 10:1 durante 20 min. y filtración posterior y eliminación de los disolventes en el evaporador rotatorio. Se lleva el residuo a 3 ml de acetonitrilo y se agita con 89 mg (0,26 mmol) de difluoruro de (T-4)-(1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O3,O4)boro (para la preparación véase: Journal of Medicinal Chemistry (1995), 38(22), 4478-4487) durante la noche a 50 °C. Se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio, se lleva el residuo a 3 ml de trietilamina y 30 ml de etanol y se calienta durante 1,5 h a reflujo. Tras enfriar se eliminan los disolventes en el evaporador rotatorio, se lleva el residuo a poco DMSO y se purifica mediante RP-HPLC (método 5). Se obtienen 56 mg (50 % d. t.) del compuesto del título.

10 CL-EM (método 3): $R_t = 1,92$ min., EM (ES+) = 430 (M+H)⁺.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,97-1,03$ (m, 2H), 1,18-1,27 (m, 2H), 1,86 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 2,35 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,33-3,43 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 4,03 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 7,89 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 14,73 (s, 1H)

Ejemplo 69A

15 Ácido 6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-7-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

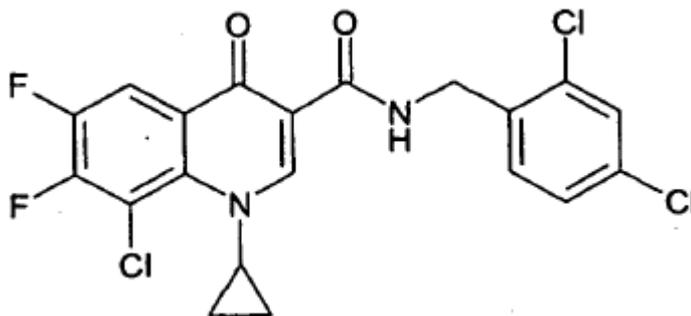


20 De manera análoga a la preparación del ejemplo 68A, a partir de 146 mg del ejemplo 38A (0,38 mmol) y 145 mg (0,76 mmol) de clorhidrato de 3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]-decano (ejemplo 13A), se obtienen 73 mg (21 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (método 3): $R_t = 2,13$ min., EM (ES+) = 472 (M+H)⁺.

Ejemplo 70A

Amida del ácido 8-cloro-1-ciclopropil-N-(2,4-diclorobencil)-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



5 Se disuelven 15,0 g de ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (para la preparación véase el documento DE 3420743 o Y. Kimura *et al.* J. Med. Chem. 1994, 37 (20), 3344) en 500 ml de DMF y se mezclan con 31,3 g de PyBOP y 10,6 g de 2,4-diclorobencilamina. Después de un día se rota el disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (tolueno / éster etílico del ácido acético 95:5). Se obtienen 21,2 g (93 % d. t.) del compuesto del título.

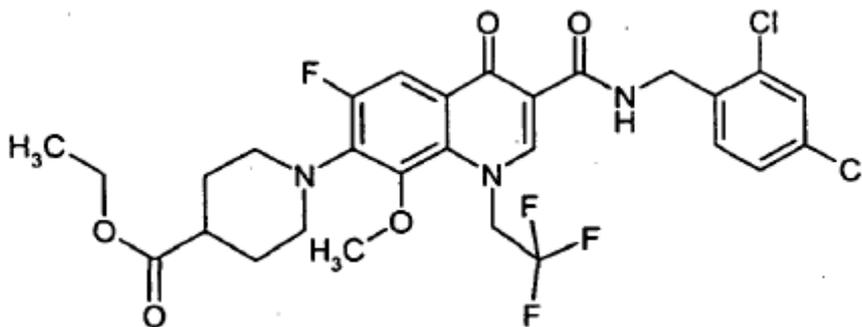
CL-EM (método 1): $R_t = 3,10$ min., EM (ES+) = 457 (M+H)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,05-1,16$ (m, 2H), 1,18-1,29 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,9, 10,0 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,01 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

10 Ejemplos de realización

Ejemplo 1

Éster etílico del ácido 1-[3-[(2,4-diclorobencil)amino]carbonil]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il] piperidin-4-carboxílico



15 Se colocan previamente 200,0 mg (0,42 mmol) del compuesto del ejemplo 47A y 111,3 mg (0,63 mmol) de 2,4-diclorobencilamina en 2,6 ml de N,N-dimetilformamida, se le añaden 257 μ l (1,48 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y por último 438,8 mg (0,84 mmol) de PyBOP. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Para la recuperación se diluye la mezcla con éster etílico del ácido acético, se lava dos veces con agua, se extraen las fases acuosas combinadas una vez con éster etílico del ácido acético, se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se liberan completamente del disolvente en el evaporador rotatorio. Mediante la purificación fina del residuo a través de la RP-HPLC preparativa (método 5) se obtiene el compuesto del título con 250,0 mg (94 % d. t.).

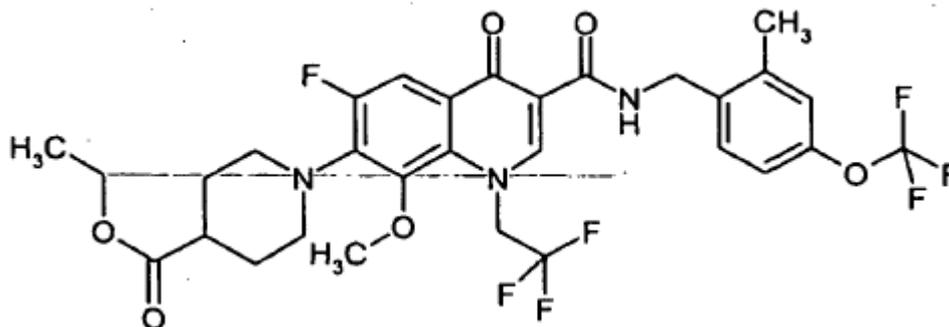
25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,29$ (t, J = 7 Hz, 3H), 1,83-1,96 (m, 2H), 2,03 (dd, J = 3, 13 Hz, 2H), 2,52 (tt, J = 3,8, 11,1 Hz, 1H), 3,21 (t a, J = 12 Hz, 2H), 3,49 (d a, J = 12 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,24 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 7,390 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,392 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,22 (t, J = 5,9 Hz, 1H).

HPLC (método 7): $R_t = 5,65$ min.

EM (ES+): m/z = 632 (M+H)⁺

Ejemplo 2

30 Éster etílico del ácido 1-[6-fluoro-8-metoxi-3-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)bencil]amino]carbonil]-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxílico



Se colocan previamente 100,0 mg (0,21 mmol) del compuesto del ejemplo 47A y 157,2 mg (0,42 mmol) de 2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencilamina (ejemplo 5A) en 3 ml de N,N-dimetilformamida, se le añaden 202 μ l (1,16 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y por último 274,2 mg (0,84 mmol) de PyBOP. Después de 3 h a TA se separa toda la mezcla de reacción a través de la HPLC preparativa (método 5). Se obtienen 96,0 mg (69 % d. t.) del compuesto del título.

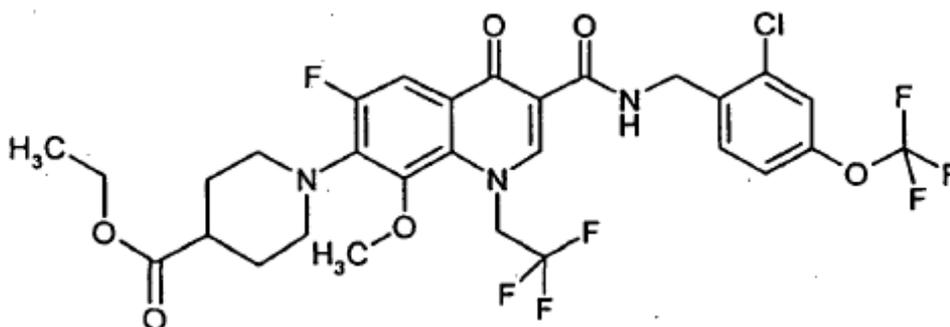
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,83-1,96 (m, 2H), 2,03 (dd a, J = 3, 13 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 3,21 (t a, J = 12 Hz, 2H), 3,49 (d a, J = 12 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,24 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,07 (t, J = 5,6 Hz, 1H).

HPLC (método 8): R_t = 5,43 min.

EM (ES+): m/z = 662 (M+H) $^+$

Ejemplo 3

Éster etílico del ácido 1-[3-([2-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]amino)carbonil]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxílico



Se colocan previamente 50,0 mg (0,105 mmol) del compuesto del ejemplo 47A y 55,2 mg (0,21 mmol) de 2-cloro-4-(trifluorometoxi)-bencilamina (ejemplo 7A) en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida, se le añaden 101 μ l (0,58 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y por último 137 mg (0,26 mmol) de PyBOP. Después de 30 min. se separa toda la mezcla de reacción a través de la HPLC preparativa (método 5). Se obtienen 63 mg (87 % d. t.) del compuesto del título.

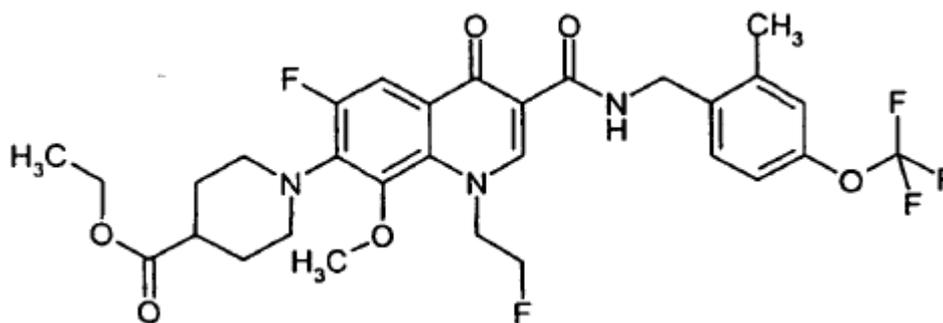
CL-EM (método 3): R_t = 3,43 min.

EM (ESI pos): m/z = 682 (M+H) $^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,83-1,96 (m, 2H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 3,21 (t a, J = 12 Hz, 2H), 3,49 (d a, J = 12 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,72 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,24 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,27 (bajo señal de CHCl_3 , 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,77 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

Ejemplo 4

Éster etílico del ácido 1-[6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-3-([2-metil-4-(trifluorometoxi)bencil]-amino)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxílico



5 Se colocan previamente 72,0 mg (0,164 mmol) del compuesto del ejemplo 46A y 47,6 mg (0,197 mmol) de clorhidrato de 2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencilamina (ejemplo 5A) en 2,15 ml de N,N-dimetilformamida, se le añaden 157 μ l (0,90 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y por último 170,9 mg (0,33 mmol) de PyBOP. Se agita durante la noche a TA, entonces se separa toda la mezcla de reacción a través de la HPLC preparativa (método 5). Se obtienen 85 mg (83 % d. t.) del compuesto del título.

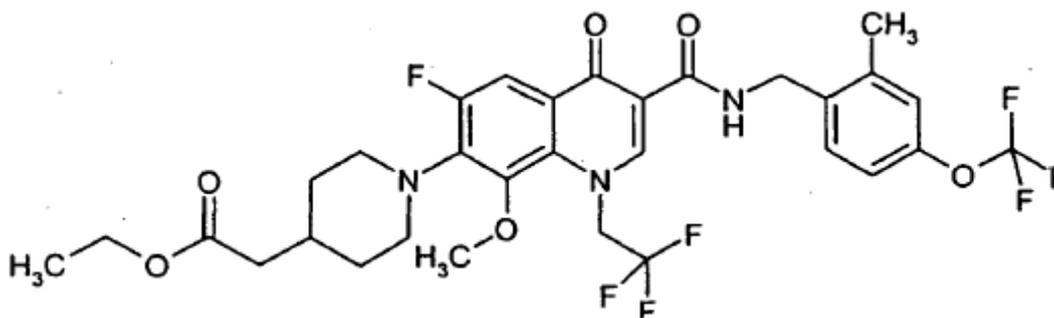
CL-EM (método 3): $R_t = 3,22$ min.

EM (ESI pos): $m/z = 626$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,29$ (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,83-1,96 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 3,21 (t a, J = 12 Hz, 2H), 3,47 (d a, J = 13 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,69 (dt, J = 46, 4 Hz, 2H), 4,78 (dt, J = 31, 4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,19 (t, J = 5,7 Hz, 1H).

Ejemplo 5

15 Éster etílico del ácido [6-fluoro-8-metoxi-3-((2-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)amino)carbonil]-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-il-acético



20 Se colocan previamente 100,0 mg (0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 57A y 46,7 mg (0,19 mmol) de clorhidrato de 2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencilamina (ejemplo 5A) en 1 ml de N,N-dimetilformamida, se le añaden 177 μ l (1,01 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y por último 234,7 mg (0,46 mmol) de PyBOP. Después de 1,5 h a TA se separa toda la mezcla de reacción a través de la HPLC preparativa (método 5). Se obtienen 82,0 mg (66 % d. t.) del compuesto del título.

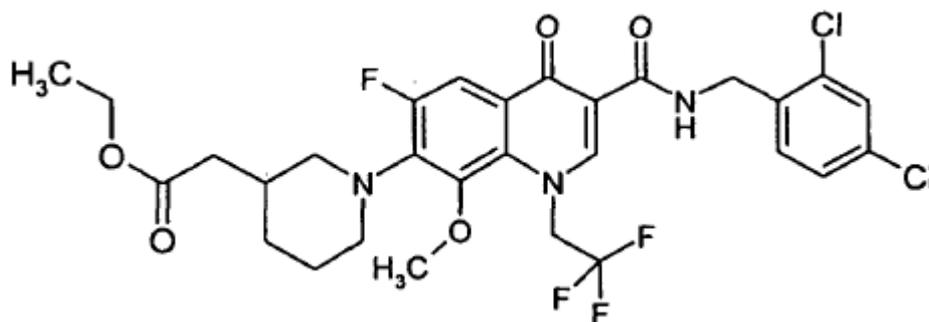
CL-EM (método 2): $R_t = 3,22$ min.

EM (ESI pos): $m/z = 676$ (M+H)⁺

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,28$ (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,32 (d a, J = 11 __ __ Hz, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,32 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,20 (t a, J = 12 Hz, 2H), 3,45 (d a, J = 12 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,25 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,08 (t, J = 5,6 Hz, 1H).

Ejemplo 6

30 Éster etílico del ácido [3-((2,4-diclorobencil)amino)carbonil]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-3-il-acético



5 Se colocan previamente 78 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 65A, 116,3 mg (0,22 mmol) de PyBOP y 9,7 mg de DMAP (0,08 mmol) en 2 ml de N,N-dimetilformamida y se le añaden 56,2 mg (0,32 mmol) de 2,4-diclorobencilamina. Se agita la mezcla durante la noche a TA entonces se separa a través de la HPLC preparativa (método 5). Se obtienen 49,0 mg (47 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (método 2): $R_t = 3,21$ min.

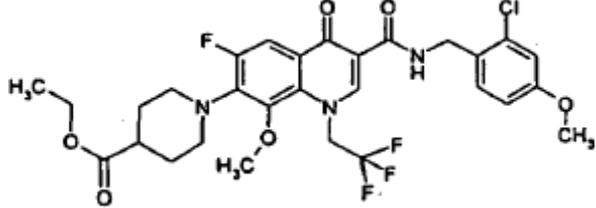
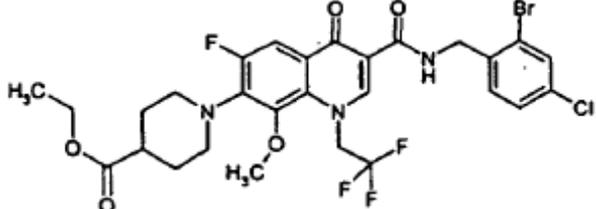
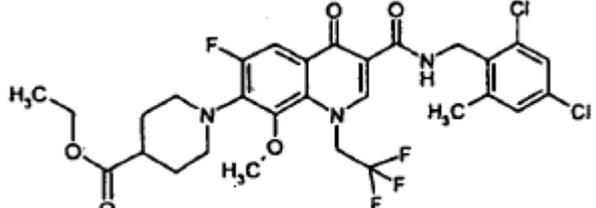
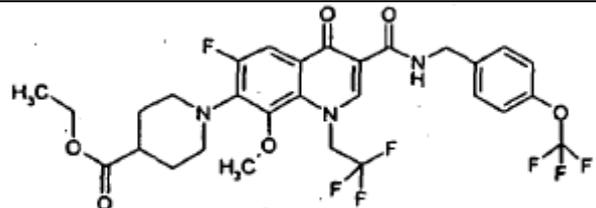
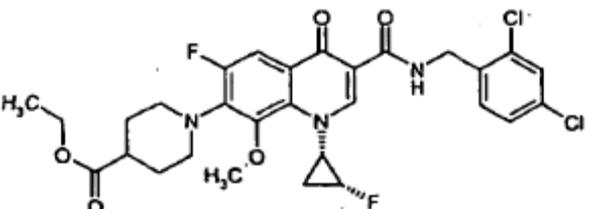
EM (ESI pos): $m/z = 646$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,16$ (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,18-1,28 (m, 1H), 1,60-1,78 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,27-2,31 (m, 2H), 2,87 (t a, J = 10,5 Hz, 1H), 3,08 (t a, J = 11,5 Hz, 1H), 3,36 (m, parcialmente bajo la señal del agua, 1H ?), 3,78 (s, 3H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,69 (q, J = 8,7 Hz, 2H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 10,14 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

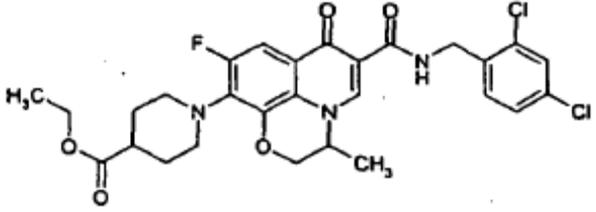
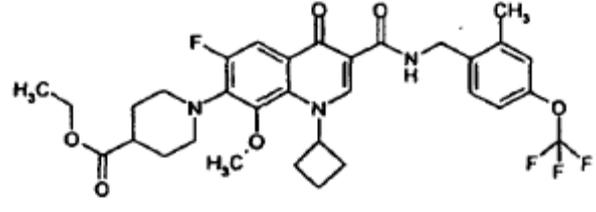
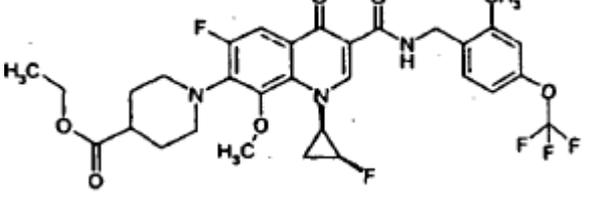
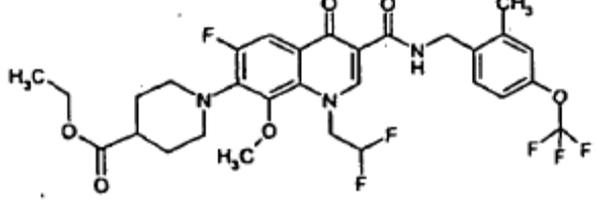
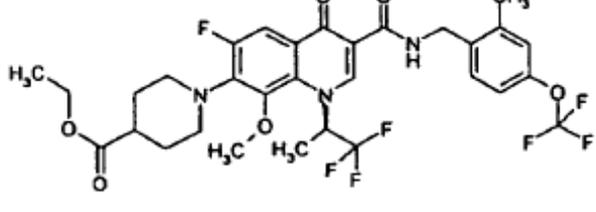
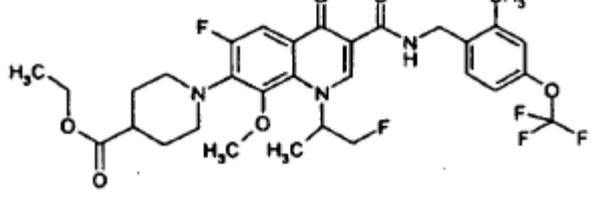
De manera análoga al ejemplo 1 se prepararon los siguientes ejemplos 7 a 19. Cuando no se indica ningún número de ejemplo para la amina de partida, ésta puede obtenerse comercialmente.

N.º de ejemplo	Estructura	Eductos N.º de ejemplo	Datos analíticos CL-EM (Método) / Valores de medición HPLC (Método) / Valores de medición EM (Método) / Valores de medición
7		47A	HPLC (método 7): $R_t = 5,55$ min. EM (ESI+): $m/z = 612$ (M+H) ⁺
8		47A + 9A	CL-EM (método 3): $R_t = 3,36$ min. EM(ES+): $m/z = 646$ (M+H) ⁺

(continuación)

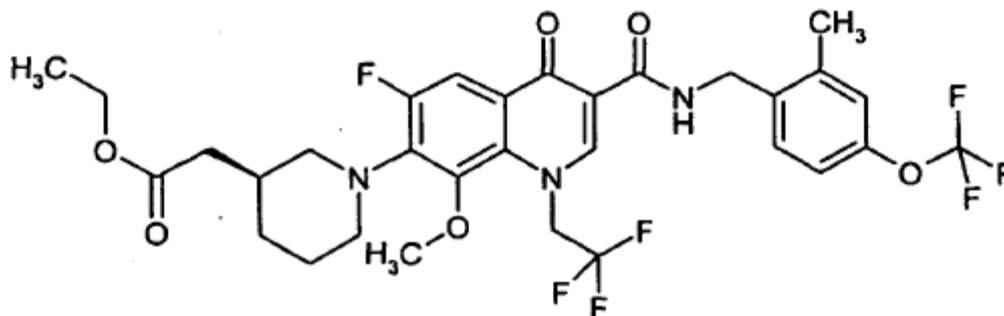
N.º de ejemplo	Estructura	Eductos N.º de ejemplo	Datos analíticos CL-EM (Método) / Valores de medición HPLC (Método) / Valores de medición EM (Método) / Valores de medición
9		47A	CL-EM (método 3): $R_t = 3,28$ min. EM(ES+): $m/z = 628$ (M+H) ⁺
10		47A 47A + 6A	CL-EM (método 3): $R_t = 3,44$ min. EM(ES+): $m/z = 676 / 678$ (M+H) ⁺
11		47A + 8A	CL-EM (método 1): $R_t = 3,40$ min. EM(ES+): $m/z = 646$ (M+H) ⁺
12		47A	CL-EM (método 3): $R_t = 3,31$ min. EM(ES+): $m/z = 648$ (M+H) ⁺
13		64A	CL-EM (método 2): $R_t = 3,04$ min. EM(ES+): $m/z = 608$ (M+H) ⁺

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Eductos N.º de ejemplo	Datos analíticos CL-EM (Método) / Valores de medición HPLC (Método) / Valores de medición EM (Método) / Valores de medición
14		53A	CL-EM (método 1): $R_t = 3,14$ min. EM(ES+): $m/z = 576$ (M+H) ⁺
15		50A + 5A	CL-EM (método 2): $R_t = 3,21$ min. EM (ES+): $m/z = 634$ (M+H) ⁺
16		52A + 5A	CL-EM (método 1): $R_t = 3,21$ min. EM(ES+): $m/z = 638$ (M+H) ⁺
17		51A + 5A	CL-EM (método 2): $R_t = 3,07$ min. EM(ES+): $m/z = 644$ (M+H) ⁺
18		48A + 5A	CL-EM (método 2): $R_t = 3,22$ min. EM(ES+): $m/z = 676$ (M+H) ⁺
19		49A + 5A	CL-EM (método 2): $R_t = 3,10$ min. EM(ES+): $m/z = 640$ (M+H) ⁺

Ejemplo 20

Amida del ácido 7-[(3*S*)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-piperidin-1-il]-6-fluoro-8-metoxi-N-[2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencil]-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



5

Se colocan previamente 100,0 mg (0,21 mmol) del compuesto del ejemplo 55A y 59,4 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de 2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencilamina (ejemplo 5A) en 2,7 ml de N,N-dimetilformamida, se le añaden 196 μ l (1,13 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y por último 213,1 mg (0,41 mmol) de PyBOP. Se deja agita la mezcla de reacción durante la noche a TA y a continuación se separa como un todo a través de la HPLC preparativa (método 5). Se obtienen 100,0 mg (72 % d. t.) del compuesto del título.

10

CL-EM (método 2): $R_t = 3,24$ min.

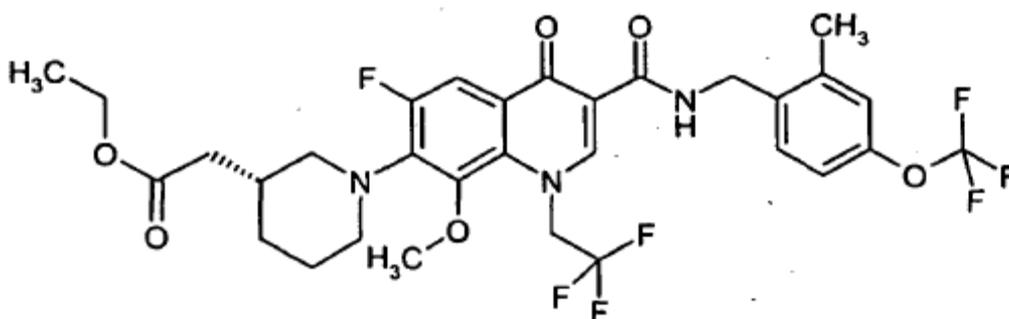
EM (ES+): $m/z = 676$ (M+H)⁺

15

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 10,08$ (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,87 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 5,25 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,45 (d a, J = 11 Hz, 1H), 3,38 (d a, J ~ 12 Hz, 1H), 3,12 (t a, J ~ 11 Hz, 1H), 2,88 (t a, J ~ 11 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 3H), 1,95 (d a, J ~ 11 Hz, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,24 (m, 1H).

Ejemplo 21

Amida del ácido 7-[(3*R*)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-piperidin-1-il]-6-fluoro-8-metoxi-N-[2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencil]-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



20

Se colocan previamente 100,0 mg (0,21 mmol) del compuesto del ejemplo 56A y 59,4 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de 2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencilamina (ejemplo 5A) en 2,7 ml de N,N-dimetilformamida, se le añaden 196 μ l (1,13 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y por último 213,1 mg (0,41 mmol) de PyBOP. Se deja agitar la mezcla de reacción durante la noche a TA y a continuación se separa como un todo a través de la HPLC preparativa (método 5). Se obtienen 108 mg (78 % d. t.) del compuesto del título,

25

CL-EM (método 2): $R_t = 3,23$ min.

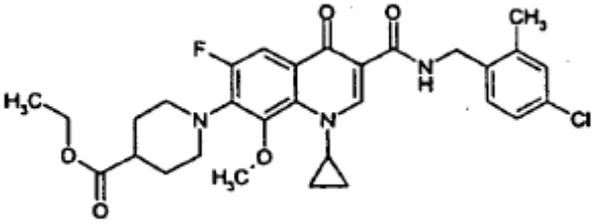
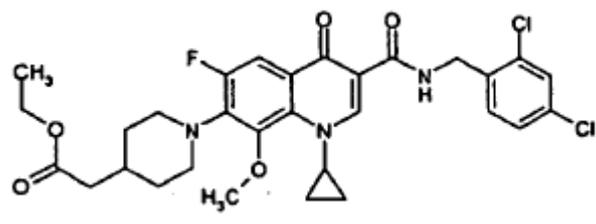
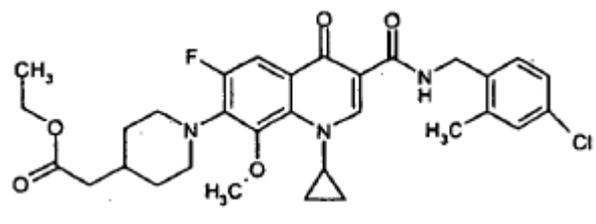
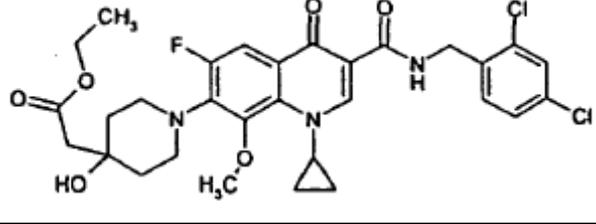
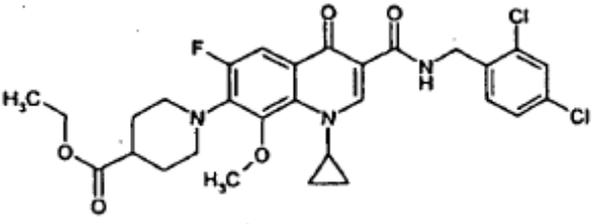
EM (ES+): $m/z = 676$ (M+H)⁺

30

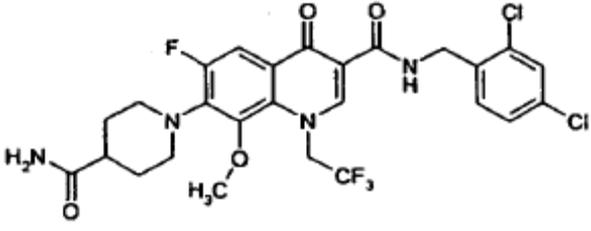
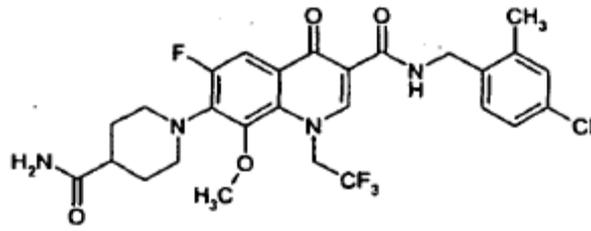
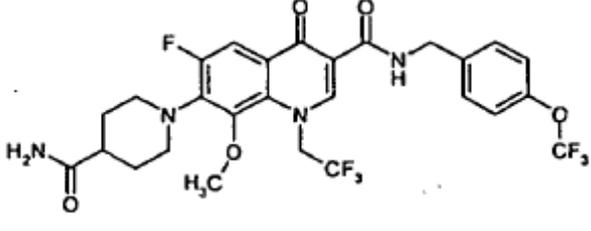
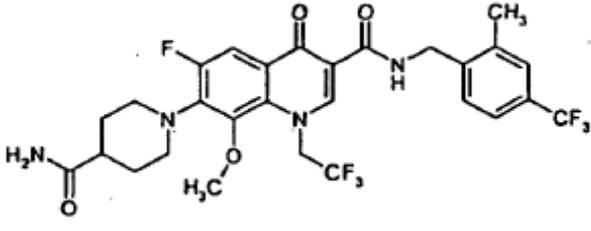
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 10,08$ (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,87 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 5,25 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,45 (d a, J ~ 11 Hz, 1H), 3,38 (d a, J ~ 12 Hz, 1H), 3,12 (t a, J ~ 11 Hz, 1H), 2,88 (t a, J ~ 11 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,30-

2,20 (m, 3H), 1,95 (d a, J - 11 Hz, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,24 (m, 1H).

De manera análoga al ejemplo 1 se preparan también los siguientes ejemplos 22 a 30.

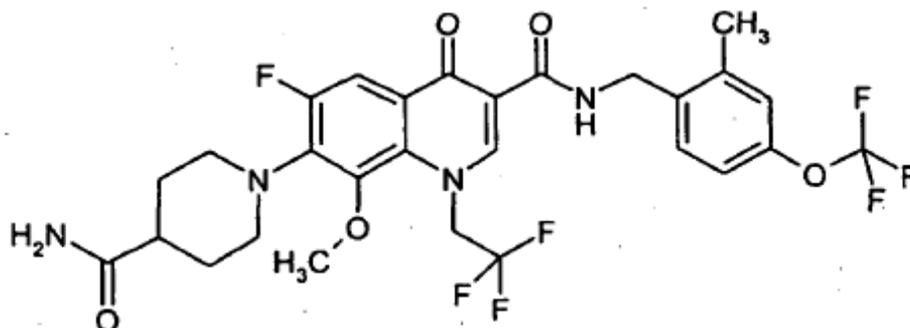
N.º de ejemplo	Estructura	Eductos N.º de ejemplo	Datos analíticos CL-EM (Método) / Valores de medición HPLC (Método) / Valores de medición EM (Método) / Valores de medición
22		59A	CL-EM (método 2): $R_t = 3,05$ min. EM (ES+): $m/z = 570$ (M+H) ⁺
23		60A	CL-EM (método 1): $R_t = 3,17$ min. EM (ES+): $m/z = 604$ (M+H) ⁺
24		60A	CL-EM (método 2): $R_t = 3,12$ min. EM (ES+): $m/z = 584$ (M+H) ⁺
25		61A	CL-EM (método 3): $R_t = 3,17$ min. EM (ES+): $m/z = 620$ (M+H) ⁺
26		59A	CL-EM (método 2): $R_t = 3,12$ min. EM (ES+): $m/z = 590$ (M+H) ⁺

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Eductos N.º de ejemplo	Datos analíticos CL-EM (Método) / Valores de medición HPLC (Método) / Valores de medición EM (Método) / Valores de medición
27		58A	HPLC (método 7): $R_t = 4,64$ min. EM (ES+): $m/z = 603$ (M+H) ⁺
28		58A	HPLC (método 7): $R_t = 4,54$ min. EM (ES+): $m/z = 583$ (M+H) ⁺
29		58A	EM (ES+): $m/z = 619$ (M+H) ⁺
30		58A + 9A	CL-EM (método 1): $R_t = 2,59$ min. EM (ES+): $m/z = 617$ (M+H) ⁺

Ejemplo 31

Amida del ácido 1-[6-fluoro-8-metoxi-3-({[2-metil-4-(trifluorometoxi)bencil]amino}carbonil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxílico



- 5 Se colocaron previamente 60,0 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 58A y 46 mg (0,16 mmol) de clorhidrato de 2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencilamina (ejemplo 5A) en 1,7 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 129 μ l (0,74 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y por último 140,2 mg (0,27 mmol) de PyBOP. Se deja agita la mezcla de reacción durante la noche a TA, entonces se separa como un todo a través de la HPLC preparativa (método 5). Se obtienen 57 mg (67 % d. t.) del compuesto del título.

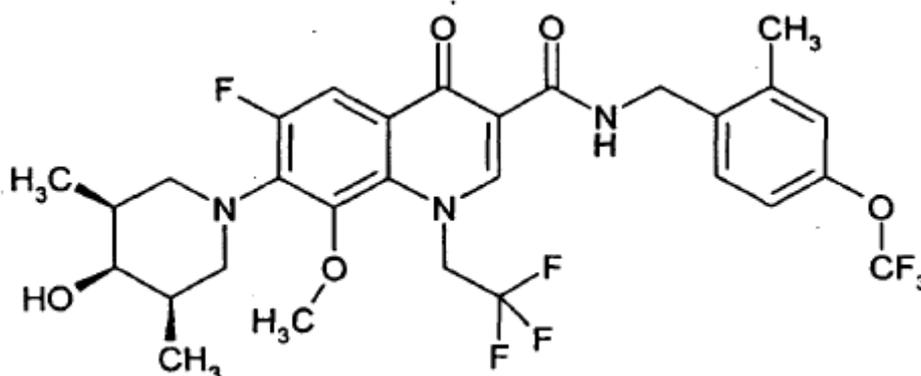
- 10 CL-EM (método 1): $R_t = 2,63$ min.

EM (ES+): $m/z = 633$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,88-2,03$ (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,23 (t a, J = 12 Hz, 2H), 3,53 (d a, J = 12 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,26 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 5,34 (s a, 1H), 5,49 (s a, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,06 (t, J = 5Hz, 1H).

15 Ejemplo 32

Amida del ácido 6-fluoro-7-[(todo cis)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]-8-metoxi-N-[2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencil]-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



- 20 Se colocan previamente 36 mg (0,081 mmol) del compuesto del ejemplo 66A y 21,4 mg (0,089 mmol) de clorhidrato de 2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencilamina (ejemplo 5A) en 0,7 ml de N,N-dimetilformamida, se le añaden 77 μ l (0,44 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y por último 105 mg (0,20 mmol) de PyBOP. Se deja agitar la mezcla de reacción durante 1,5 h a TA, se le añade 1 ml de ácido clorhídrico 1 N y entonces se separa como un todo a través de la HPLC preparativa (método 5). Se obtienen 36 mg (70 % d. t.) del compuesto del título.

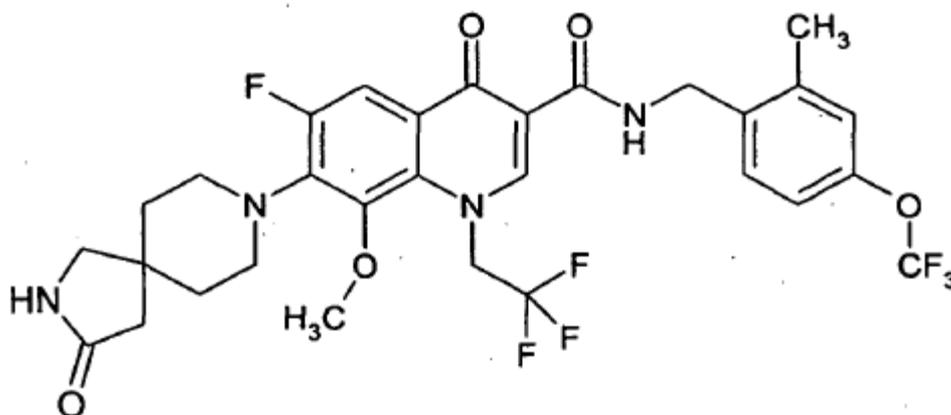
CL-EM (método 3): $R_t = 3,24$ min.

- 25 EM (ES+): $m/z = 634$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,01$ (d, J = 6,9 Hz, 6H), 2,02 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 4,1, 12,4 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,26 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,10 (t, J = 5,4 Hz, 1H).

Ejemplo 33

Amida del ácido 6-fluoro-8-metoxi-N-[2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencil]-4-oxo-7-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



- 5 Se colocan previamente 36 mg (0,076 mmol) del compuesto del ejemplo 69A y 22,1 mg (0,092 mmol) de clorhidrato de 2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencilamina (ejemplo 5A) en 1,0 ml de N,N-dimetilformamida, se le añaden 73 μ l (0,42 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y por último 79,4 mg (0,15 mmol) de PyBOP. Se deja agitar la mezcla de reacción durante la noche a TA entonces se separa como un todo a través de la HPLC preparativa (método 5). Se obtienen 27 mg (54 % d. t.) del compuesto del título.

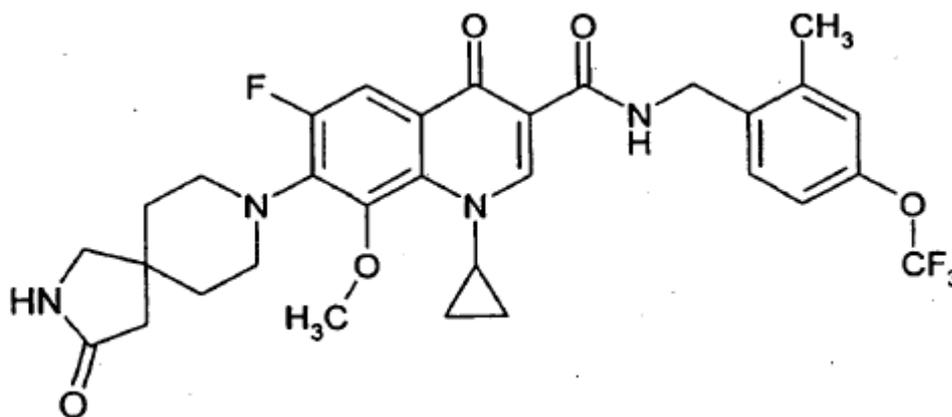
CL-EM (método 1): $R_t = 2,73$ min.

- 10 EM (ES+): $m/z = 659$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,84-1,88$ (m, 4H), 2,34 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,32 (s a, 4H), 3,84 (s, 3H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,24 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 10,05 (t, J ~ 5,5 Hz, 1H).

Ejemplo 34

- 15 Amida del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-N-[2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencil]-4-oxo-7-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



- 20 Se colocan previamente 28 mg (0,065 mmol) del compuesto del ejemplo 68A y 18,9 mg (0,078 mmol) de clorhidrato de 2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencilamina (ejemplo 5A) en 0,8 ml de N,N-dimetilformamida, se le añaden 62 μ l (0,36 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y por último 67,9 mg (0,13 mmol) de PyBOP. Se deja agitar la mezcla de reacción durante 30 min. a TA, entonces se separa como un todo a través de la HPLC preparativa (método 5). Se obtienen 27 mg (54 % d. t.) del compuesto del título.

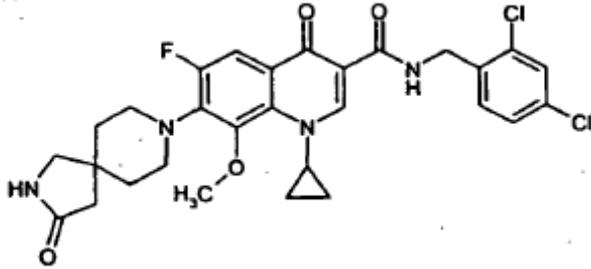
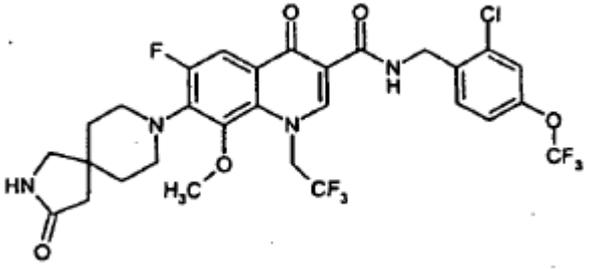
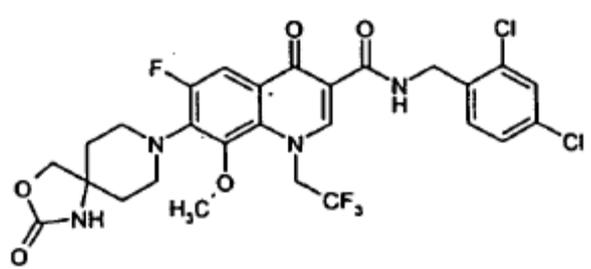
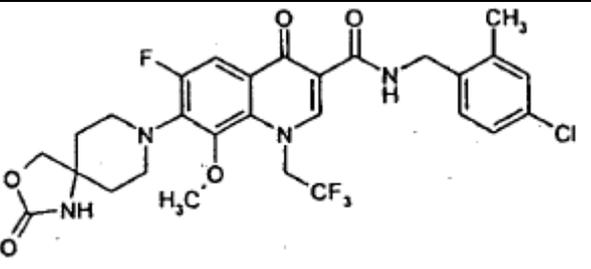
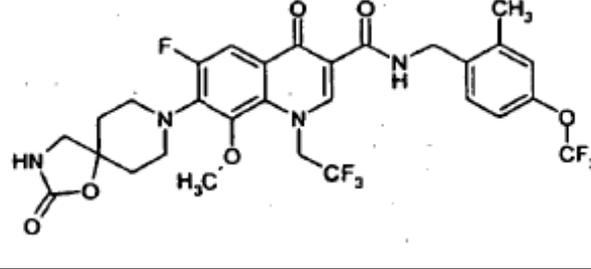
CL-EM (método 2): $R_t = 2,45$ min.

EM (ES+): $m/z = 617$ (M+H)⁺.

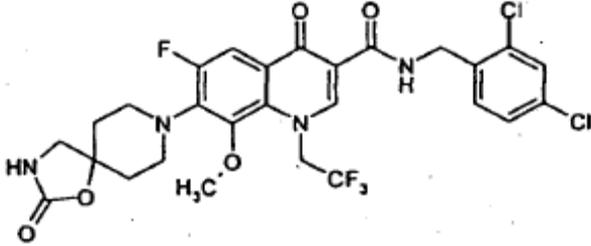
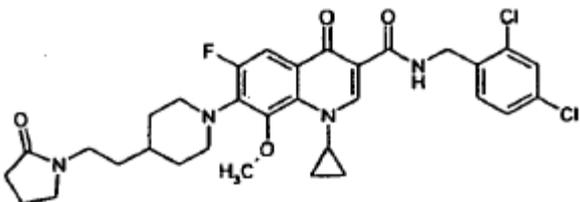
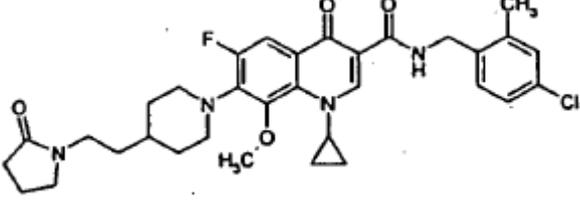
- 25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,97$ (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 2,34 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,30-3,38 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,61 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 5,58 (s, 1H), 7,005 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,01 (s,

1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,21 (s a, 1H).

De manera análoga al ejemplo 1 se preparan también los siguientes ejemplos 35 a 42.

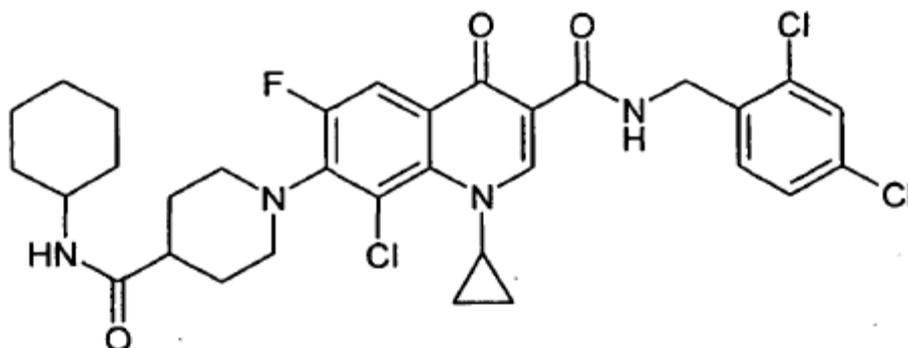
N.º de ejemplo	Estructura	Eductos N.º de ejemplo	Datos analíticos CL-EM (Método) / Valores de medición HPLC (Método) / Valores de medición EM (Método) / Valores de medición
35		68A	CL-EM (método 2): R _t = 2,43 min. EM(ES ⁺): m/z=587 (M+H) ⁺
36		69A + 7A	CL-EM (método 3): R _t = 2,86 min. EM(ES ⁺): m/z=679 (M+H) ⁺
37		54A	CL-EM (método 3): R _t = 2,90 min. EM(ES ⁺): m/z=631 (M+H) ⁺
38		54A	CL-EM (método 1): R _t = 2,67 min. EM(ES ⁺): m/z=611 (M+H) ⁺
39		67A + 5A	CL-EM (método 2): R _t = 2,57 min. EM(ES ⁺): m/z=661 (M+H) ⁺

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Eductos N.º de ejemplo	Datos analíticos CL-EM (Método) / Valores de medición HPLC (Método) / Valores de medición EM (Método) / Valores de medición
40		67A	CL-EM (método 1): $R_t = 2,72$ min. EM(ES+): $m/z=631$ (M+H) ⁺
41		62A	CL-EM (método 3): $R_t = 3,29$ min. EM(ES+): $m/z=629$ (M+H) ⁺
42		62A	CL-EM (método 3): $R_t = 3,24$ min. EM(ES+): $m/z=609$ (M+H) ⁺

Ejemplo 43

5 8-Cloro-7-[4-[(ciclohexilamino)carbonil]piperidin-1-il]-1-ciclopropil-N-(2,4-diclorobencil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida

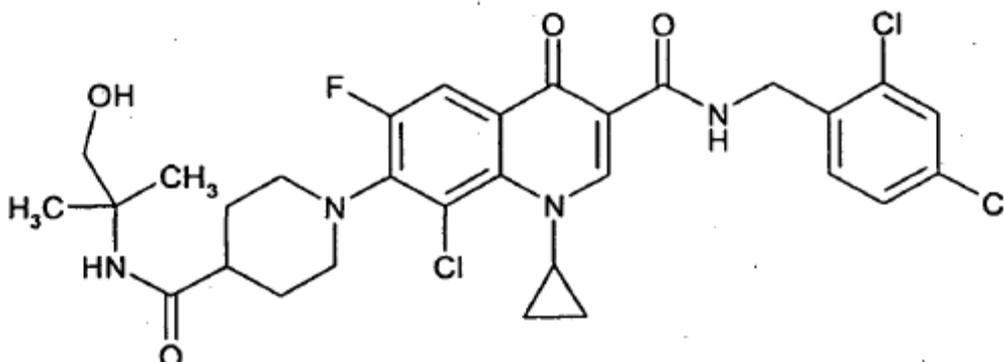


10 Se calientan 200 mg (0,44 mmol) del compuesto del ejemplo 70A y 138 mg (0,66 mmol) de 4-(ciclohexilamino)carbonil-piperidina (preparación: véase el documento WO 2003031397) con 91 μ l (0,66 mmol) de trietilamina en 4 ml de DMSO durante 7 h a 120 °C. Tras enfriar se separa toda la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (método 6). Se obtienen 30 mg del compuesto del título.

CL-EM (método 3): $R_t = 3,24$ min.

EM (ES+): $m/z = 647 (M+H)^+$ **Ejemplo 44**

8-Cloro-1-ciclopropil-N-(2,4-diclorobencil)-6-fluoro-7-(4-[[2-hidroxi-1,1-dimetiletil]amino]carbonil)piperidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida



5

Según el mismo procedimiento que para el ejemplo 43A, a partir de 200 mg (0,44 mmol) del compuesto del ejemplo 70A y 131 mg (0,66 mmol) de 4-{{2-hidroxi-1,1-dimetil-etil}-aminocarbonil}-piperidina (preparación: véase el documento GB932487 (1960)), se obtienen 23 mg (8 % d. t.) del compuesto del título.

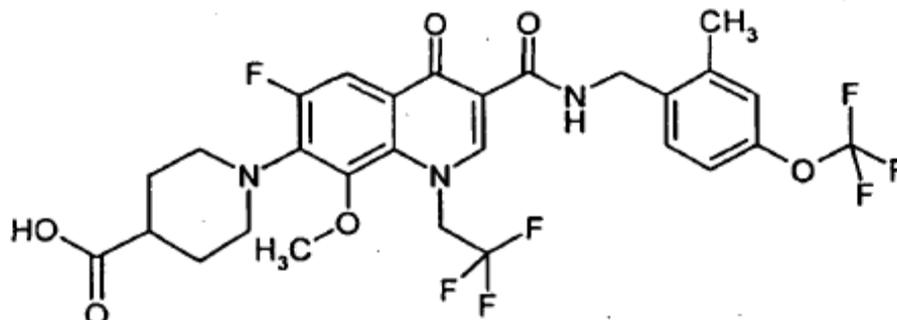
CL-EM (método 1): $R_t = 2,65$ min.10 EM (ES+): $m/z = 637 (M+H)^+$

De manera análoga al ejemplo 44 se preparan los ejemplos 45 y 46.

N.º de ejemplo	Estructura	Educto N.º de ejemplo	Datos analíticos CL-EM (Método) / Valores de medición HPLC (Método) / Valores de medición EM (Método) / Valores de medición
45		70A	CL-EM (método 3): $R_t = 2,73$ min. EM(ES+): $m/z = 609 (M+H)^+$
46		70A	CL-EM (método 1): $R_t = 3,35$ min. EM(ES+): $m/z = 594 (M+H)^+$

Ejemplo 47

Ácido 1-[6-fluoro-8-metoxi-3-((2-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)amino)carbonil]-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxílico



- 5 Se colocan previamente 550 mg (0,698 mmol) del compuesto del ejemplo 2 en 10 ml de dioxano y se le añaden 3,5 ml de una disolución de hidróxido de litio 1 M en agua y se agita durante la noche. Se acidifica la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N y se libera en el evaporador rotatorio de los disolventes. Se lleva el residuo a DMSO y se separa mediante cromatografía preparativa (método 5). Se obtienen 330 mg (72 % d. t.) del compuesto del título.

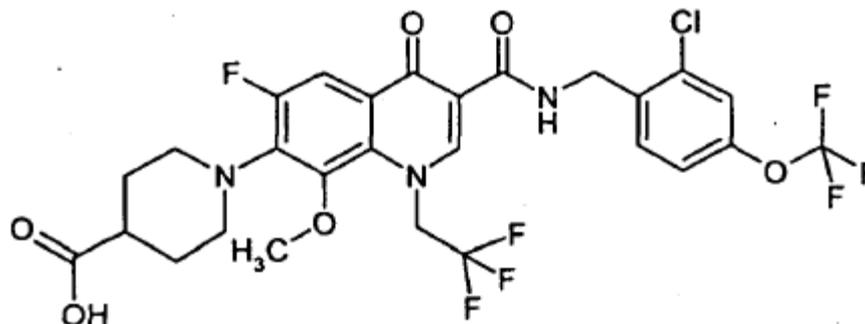
HPLC (método 8): $R_t = 4,67$ min.

- 10 EM (ES+): $m/z = 634$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,87-1,99$ (m, 2H), 2,08 (dd a, J = 3, 13 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,60 (tt, J = 4,0, 11,1 Hz, 1H), 3,23 (t a, J = 12 Hz, 2H), 3,50 (d a, J = 12 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,27 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,00-7,50 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,10 (t, J = 5,7 Hz, 1H).

Ejemplo 48

- 15 Ácido 1-[3-((2-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil)amino)carbonil]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxílico



- 20 Se disuelven 40 mg (0,059 mmol) del compuesto del ejemplo 3 en 2 ml de dioxano, se le añaden 293 μ l (5 eq.) de una disolución de hidróxido de litio 1 M y se agita la mezcla hasta que se completa la reacción (2 días) a TA. Se acidifica la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N, se le añade poco DMSO y se separa la disolución bruta total a través de HPLC preparativa (método 5). Se obtienen 25 mg (65 % d. t.) del compuesto del título.

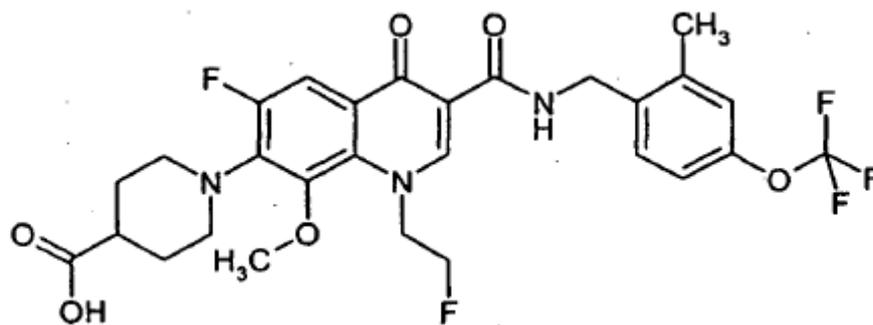
CL-EM (método 1): $R_t = 2,95$ min.

EM (ESI pos): $m/z = 654$ (M+H)⁺

- 25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,87-1,99$ (m, 2H), 2,04-2,13 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 3,23 (t a, J = 12 Hz, 2H), 3,51 (d a, J = 12 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,73 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,26 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (bajo la señal de CHCl₃, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,27 (t, J = 5,9 Hz, 1H).

Ejemplo 49

Ácido 1-[6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-3-(((2-metil-4-(trifluorometoxi)bencil)-amino)carbonil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxílico



- 5 Se disuelven 60 mg (0,096 mmol) del compuesto del ejemplo 4 en 2,35 ml de dioxano, con 480 μ l (5 eq.) de una disolución de hidróxido de litio 1 M y se agita la mezcla hasta que se completa la reacción (4 h) a TA. Se acidifica la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N y se diluyen con éster etílico del ácido acético y agua. Después de la separación de fases se lava la fase orgánica una vez más con agua y entonces con disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se libera en el evaporador rotatorio de los disolventes. Se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 54 mg (94 % d. t.) del compuesto del título.

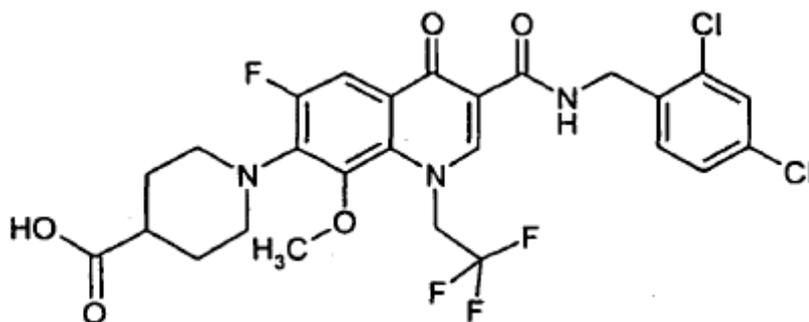
CL-EM (método 3): $R_t = 2,76$ min.

EM (ESI pos): $m/z = 598$ (M+H)⁺

- 10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,70$ (q a, J = 11 Hz, 2H), 1,91 (d a, J = 11 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 3,15 (t a, J = 11,5 Hz, 2H), 3,42 (d a, J = 12 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,73 (d a, J = 47 Hz, 2H), 4,78 (d a, J = 38 Hz, 2H), 7,17 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,19 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 12,3 (s a, 1H).

Ejemplo 50

- 15 Ácido 1-[3-[(2,4-diclorobencil)amino]carbonil]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxílico



De manera análoga al ejemplo 49, a partir de 225 mg (0,356 mmol) del compuesto del ejemplo 1 mediante saponificación, se prepararon 200 mg (88 % d. t.) del compuesto del título.

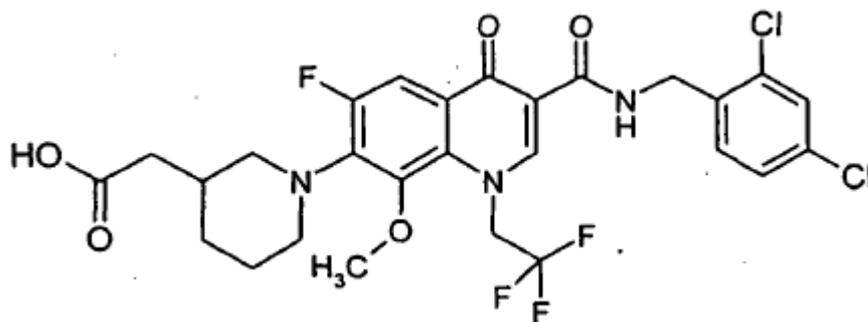
- 20 HPLC (método 7): $R_t = 4,86$ min.

EM (ES+): $m/z = 604$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,86$ -1,99 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 3,22 (t a, J = 12 Hz, 2H), 3,50 (d a, J = 12,3 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,27 (q, J = 8 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 7,385 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,392 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,25 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

- 25 **Ejemplo 51**

Ácido [3-[(2,4-diclorobencil)amino]carbonil]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-3-il-acético



5 Se colocan previamente 40 mg (0,062 mmol) del compuesto del ejemplo 6 en 3 ml de THF / agua 5:1, se le añaden con 7,4 mg de LiOH (0,31 mmol, 5 eq.) y se agita la mezcla de reacción durante 10 h a 50 °C. Se eliminan los disolventes en el evaporador rotatorio y se agita el residuo con HCl 1 N. Se succiona el producto precipitado y se seca a AV. Se obtienen 39 mg del compuesto del título (cuant.)

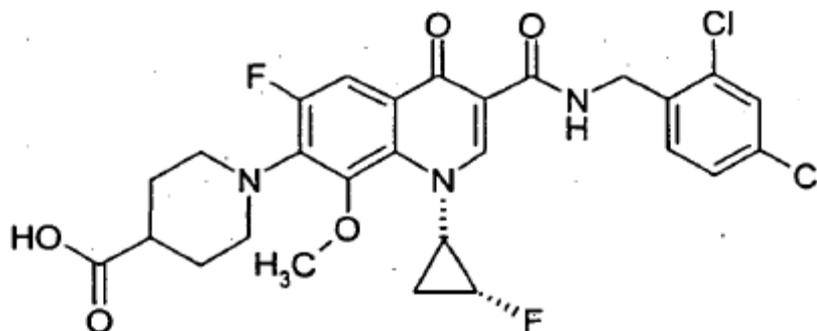
CL-EM (método 1): $R_t = 2,99$ min.

EM (ES+): $m/z = 618$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,18-1,26$ (m, 1H), 1,60-1,78 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,13-2,27 (m, 2H), 2,87 (t a, J = 10,5 Hz, 1H), 3,08 (t a, J = 11,5 Hz, 1H), 3,38 (1H ?, bajo la señal del agua), 3,78 (s, 3H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,70 (m, 2H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 10,14 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 12,1 (s a, 1H).

Ejemplo 52

Ácido 1-[3-[[2,4-diclorobencil]amino]carbonil]-6-fluoro-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxílico



15 Se prepara este compuesto a partir del ejemplo 13 (32 mg 0,053 mmol) según el procedimiento descrito para el ejemplo 51. Se obtienen 30 mg (98 % d. t.) del compuesto del título.

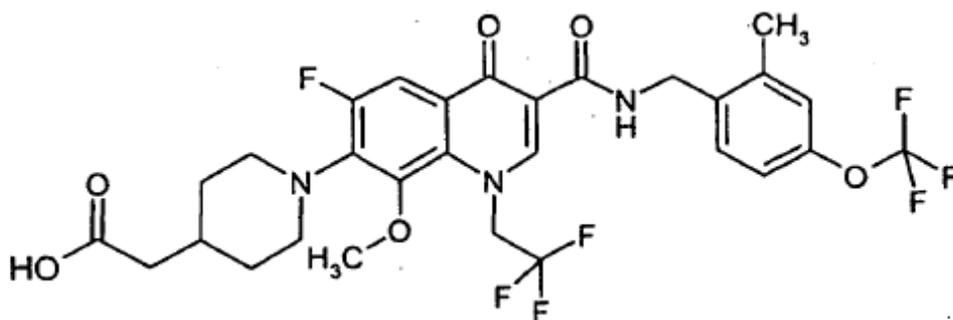
CL-EM (método 1): $R_t = 2,70$ min.

EM (ES+): $m/z = 580$ (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,45-1,65$ (m, 2H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,95 (d a, J = 12,5 Hz, 2H), 2,49 (m, 1H), 3,10-3,24 (m, 2H), 3,35-3,48 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,53-4,63 (m, 2H), 5,01 (dq, J = 65,2, ~3 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,31 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 12,3 (s a, 1H).

Ejemplo 53

25 Ácido [6-fluoro-8-metoxi-3-([2-metil-4-(trifluorometoxi)bencil]amino)carbonil]-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-il-acético



5 Se agitan 60 mg (0,089 mmol) del compuesto del ejemplo 5 en 2,2 ml de dioxano y 444 μ l de LiOH 1 M (5 eq.) en agua a TA durante la noche. Se acidifica la mezcla con HCl 1 N y se diluye con éster acético. Se extrae sacudiendo 2 veces con agua y 1 vez con disolución sat. de NaCl. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se libera en el evaporador rotatorio del disolvente. Se seca el residuo a AV. Se obtienen 57 mg del compuesto del título (94 % d. t.).

CL-EM (método 3): $R_t = 3,01$ min.

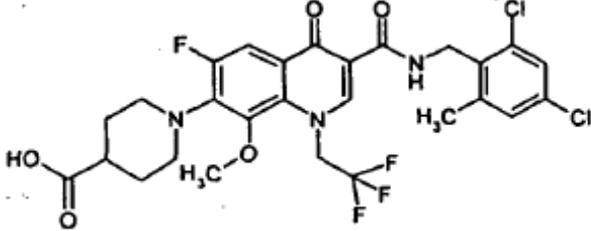
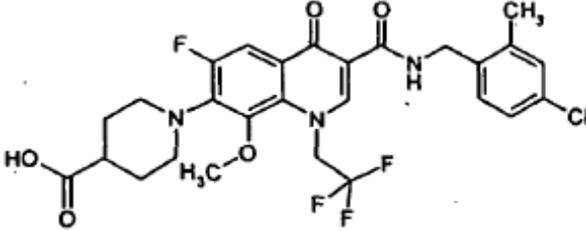
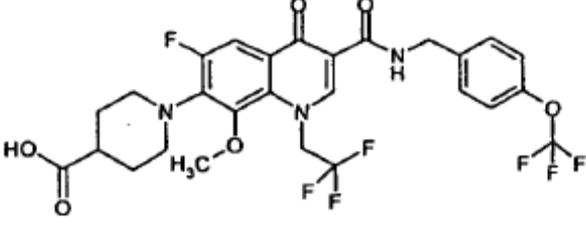
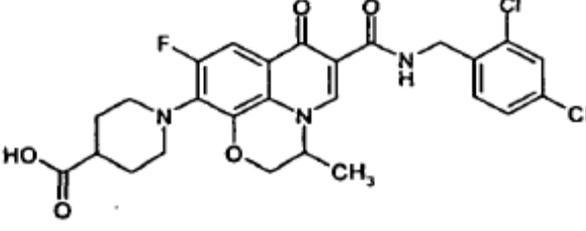
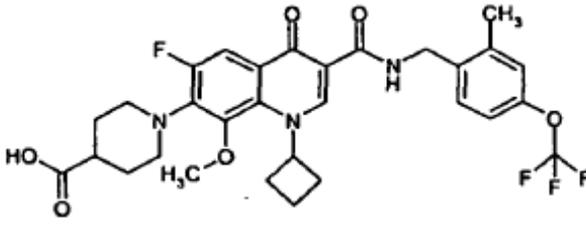
EM (ESI pos): $m/z = 648$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,49$ (m, 2H), 1,87 (d a, J = 11 Hz, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,39 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,21 (t a, J = 12,2 Hz, 2H), 3,46 (d a, J ~12,5 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,26 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,00-7,04(m, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,10 (t, J = 5,6 Hz, 1H).

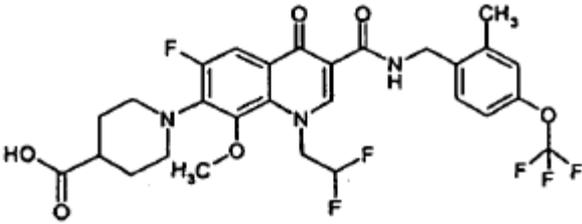
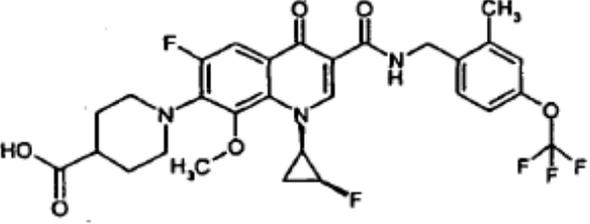
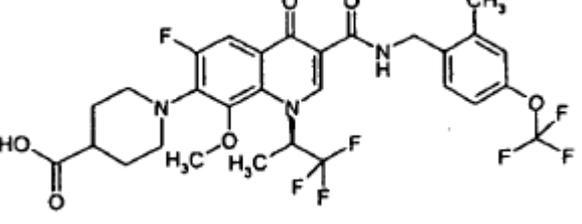
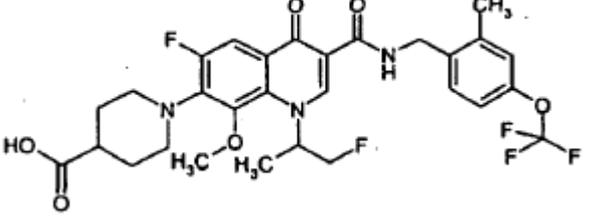
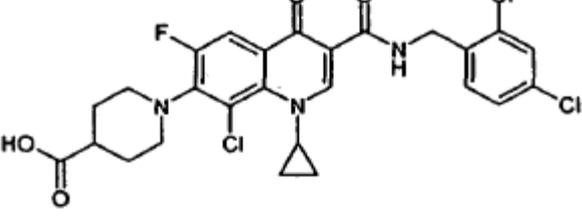
De manera análoga al ejemplo 47 se preparan los siguientes ácidos carboxílicos de los ejemplos 54 a 71 a partir de los ésteres correspondientes.

N.º de ejemplo	Estructura	Educto N.º de ejemplo	Datos analíticos CL-EM (Método) / Valores de medición HPLC (Método) / Valores de medición EM (Método) / Valores de medición
54		8	CL-EM (método 1): $R_t = 2,82$ min. EM(ES+): $m/z = 618$ (M+H) ⁺
55		9	CL-EM (método 1): $R_t = 2,65$ min. EM(ES+): $m/z = 600$ (M+H) ⁺
56		10	CL-EM (método 1): $R_t = 2,92$ min. EM(ES+): $m/z = 649 / 651$ (M+H) ⁺

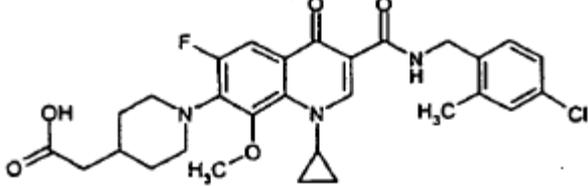
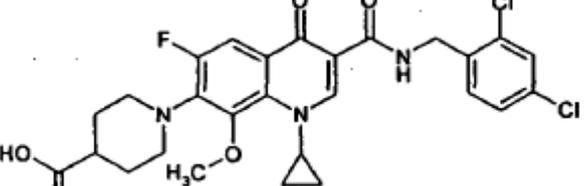
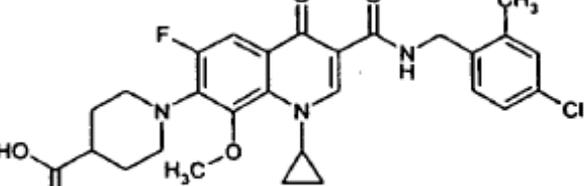
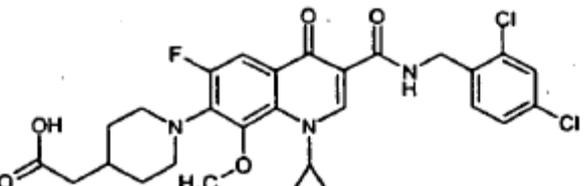
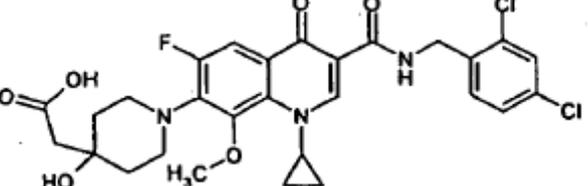
(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Educto N.º de ejemplo	Datos analíticos CL-EM (Método) / Valores de medición HPLC (Método) / Valores de medición EM (Método) / Valores de medición
57		11	CL-EM (método 1): $R_t = 2,92$ min. EM(ES+): $m/z = 618$ (M+H) ⁺
58		7	HPLC (método 7): $R_t = 4,77$ min. EM (ESI+): $m/z = 584$ (M+H) ⁺
59		12	CL-EM (método 2): $R_t = 2,61$ min. EM(ES+): $m/z = 620$ (M+H) ⁺
60		14	CL-EM (método 3): $R_t = 2,67$ min. EM(ES+): $m/z = 548$ (M+H) ⁺
61		15	CL-EM (método 3): $R_t = 2,97$ min. EM(ES+): $m/z = 606$ (M+H) ⁺

(continuación)

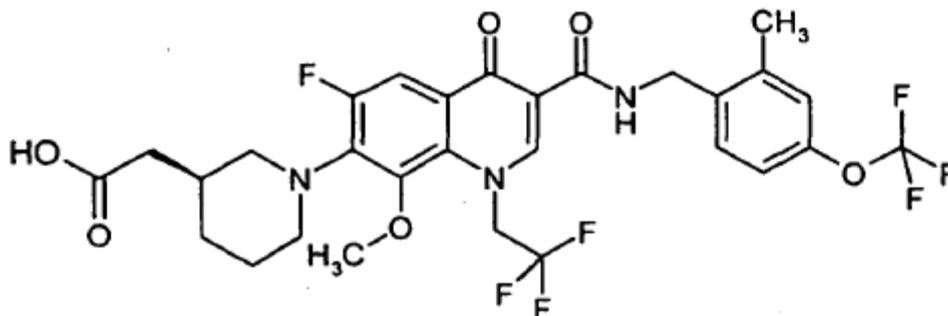
N.º de ejemplo	Estructura	Educto N.º de ejemplo	Datos analíticos CL-EM (Método) / Valores de medición HPLC (Método) / Valores de medición EM (Método) / Valores de medición
62		17	CL-EM (método 2): $R_t = 2,59$ min. EM(ES+): $m/z = 616$ (M+H) ⁺
63		16	CL-EM (método 3): $R_t = 2,81$ min. EM(ES+): $m/z = 610$ (M+H) ⁺
64		18	CL-EM (método 2): $R_t = 2,79$ min. EM(ES+): $m/z = 648$ (M+H) ⁺
65		19	CL-EM (método 2): $R_t = 2,60$ min. EM(ES+): $m/z = 612$ (M+H) ⁺
66		45	CL-EM (método 2): $R_t = 2,67$ min. EM(ES+): $m/z = 566$ (M+H) ⁺

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Educto N.º de ejemplo	Datos analíticos CL-EM (Método) / Valores de medición HPLC (Método) / Valores de medición EM (Método) / Valores de medición
67		24	CL-EM (método 1): $R_t = 2,75$ min. EM(ES+): $m/z = 556$ (M+H) ⁺
68		26	CL-EM (método 1): $R_t = 2,76$ min. EM(ES+): $m/z = 592$ (M+H) ⁺
69		22	CL-EM (método 1): $R_t = 2,67$ min. EM(ES+): $m/z = 542$ (M+H) ⁺
70		23	CL-EM (método 1): $R_t = 2,84$ min. EM(ES+): $m/z = 576$ (M+H) ⁺
71		25	CL-EM (método 2): $R_t = 2,37$ min. EM(ES+): $m/z = 592$ (M+H) ⁺

Ejemplo 72

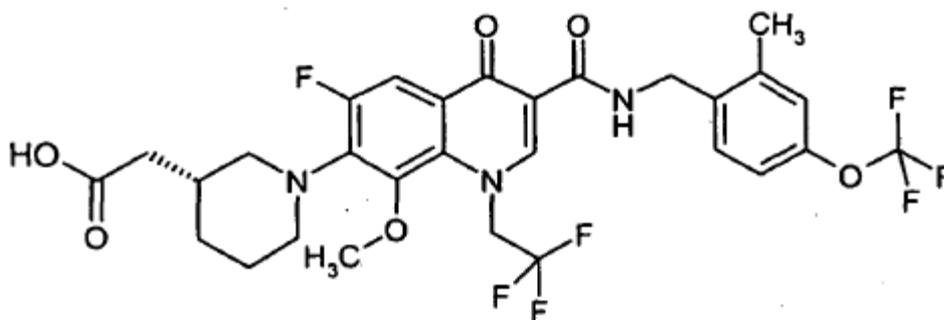
Ácido {(3S)-1-[6-fluoro-8-metoxi-3-({[2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencil]amino}carbonil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-3-il}acético



- 5 Se agitan 72 mg (0,107 mmol) del compuesto del ejemplo 20 con 2,6 ml de dioxano y 533 μ l de LiOH (disolución 1 M en agua, 5 eq.) a TA durante la noche. Se acidifica la mezcla con HCl 1 N y se diluye con éster acético. Se extrae sacudiendo 2 veces con agua y 1 vez con disolución sat. de NaCl. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se libera en el evaporador rotatorio del disolvente. Se seca el residuo a AV. Se obtienen 70 mg del compuesto del título (99 % d. t.).
- 10 CL-EM (método 3): $R_t = 3,07$ min.
EM (ES+): $m/z = 648$ (M+H)⁺
- 15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 10,17$ (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,87 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 5,42-5,24 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,53 (d a, J ~ 11,5 Hz, 1H), 3,38 (d a, J ~ 12 Hz, 1H), 3,17 (t a, J ~ 12 Hz, 1H), 2,84 (t a, J - 11 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 1H).

Ejemplo 73

Ácido {(3R)-1-[6-fluoro-8-metoxi-3-({[2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencil]amino}carbonil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-3-il}acético

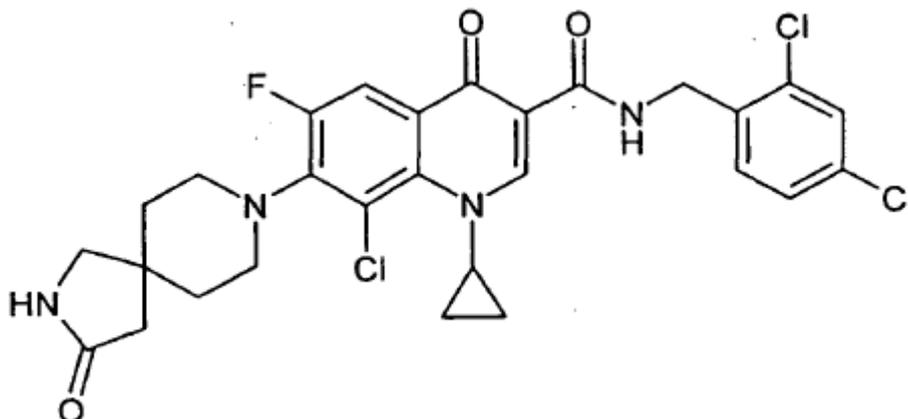


- 20 Se agitan 83 mg (0,123 mmol) del compuesto del ejemplo 21 con 3,0 ml de dioxano y 614 μ l de LiOH (disolución 1 M en agua, 5 eq.) a TA durante la noche. Se acidifica la mezcla con HCl 1 N y se diluye con éster acético. Se extrae sacudiendo 2 veces con agua y 1 vez con disolución sat. de NaCl. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se libera en el evaporador rotatorio del disolvente. Se seca el residuo a AV. Se obtienen 73 mg del compuesto del título (90 % d. t.).
- 25 CL-EM (método 3): $R_t = 3,07$ min.
EM (ES+): $m/z = 648$ (M+H)⁺
- 30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 10,17$ (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,87 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 5,42-5,24 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,53 (d a, J - 11,5 Hz, 1H), 3,38 (d a, J ~ 12 Hz, 1H), 3,17 (t a, J - 12 Hz, 1H), 2,84 (t a, J - 11 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 1H).

La estereoquímica absoluta se asigna mediante análisis estructural de rayos X.

Ejemplo 74

8-Cloro-1-ciclopropil-N-(2,4-diclorobencil)-6-fluoro-4-oxo-7-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida



- 5 Se agitan 60 mg (0,13 mmol) del compuesto del ejemplo 70A y 37 mg (0,20 mmol) de clorhidrato de 3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano (ejemplo 13A) con 91 μ l (0,52 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 2 ml de DMSO durante 2 días a 120 °C. Tras enfriar se separa toda la mezcla de reacción a través de HPLC preparativa (método 5). Después combinar las fracciones adecuadas en el evaporador rotatorio y secar a alto vacío se obtienen 20 mg (26 % d. t.) del compuesto del título.

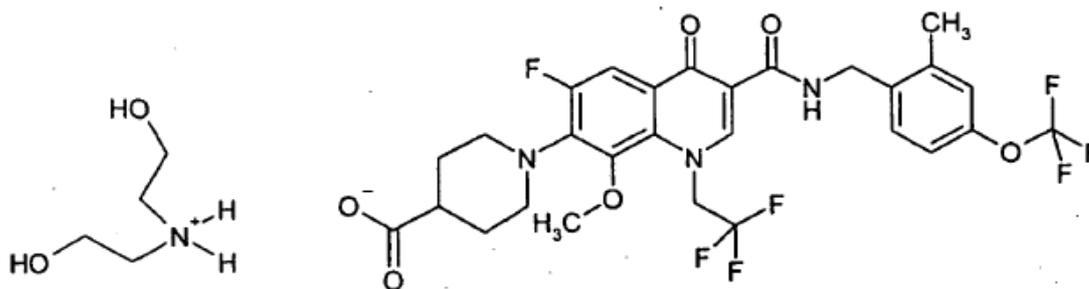
- 10 CL-EM (método 3): $R_t = 2,73$ min.

EM (ES+): $m/z = 592$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,88-0,95$ (m, 3H), 1,20-1,26 (m, 2H), 1,85-1,91 (m, 4H), 2,34 (s, 2H), 3,31 (s a, 6H), 4,27 (m, 1H), 4,69 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,44 (s a, 1H), 7,21 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 7,3 7-7,40 (m, 2H), 8,01 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,20 (t, J = 6,2 Hz, 1H).

Ejemplo 75

Sal de dietanolamina del ácido 1-[6-fluoro-8-metoxi-3-([2-metil-4-(trifluorometoxi)bencil]amino)carbonil]-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxílico



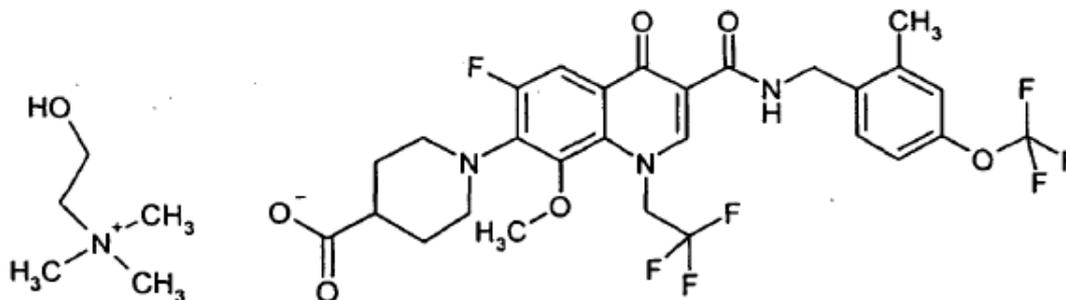
- 20 Se suspenden 400 mg (0,63 mmol) de ácido 1-[6-fluoro-8-metoxi-3-([2-metil-4-(trifluorometoxi)bencil]amino)carbonil]-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxílico (ejemplo 47) en 20 ml de agua desionizada y 20 ml de acetonitrilo a TA. Se le añaden 60,5 μ l (66,4 mg, 0,63 mmol) de dietanolamina y se agita la mezcla durante la noche a TA. La disolución generada se libera en el evaporador rotatorio del acetonitrilo. Se congeló y liofilizó la disolución acuosa resultante. Se obtienen 475 mg (100 % d. t.) de residuo, que analíticamente corresponde al compuesto del título.

- 25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,77-1,90$ (m, 2H), 2,01 (d a, J = 13 Hz, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 3,03-3,09 (m, 4H), 3,18 (t a, J = 12 Hz, 2H), 3,49 (d a, J = 12 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,86-3,89 (m, 4H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,27 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 10,10 (t, J = 5,7 Hz, 1H).

Ejemplo 76

- 30 Sal de colina del ácido 1-[6-fluoro-8-metoxi-3-([2-metil-4-(trifluorometoxi)bencil]amino)carbonil]-4-oxo-1-(2,2,2-

trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxílico

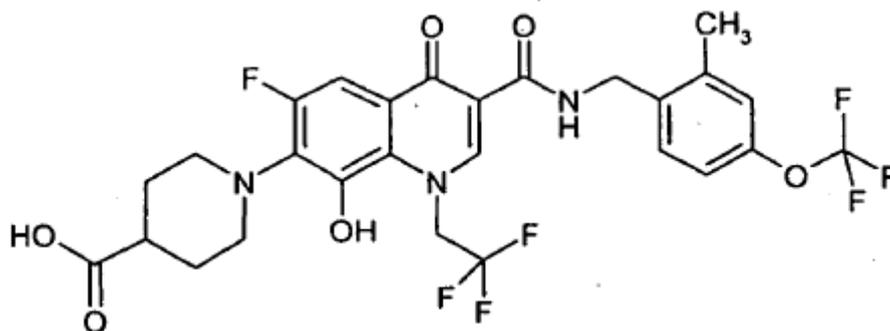


Se suspenden 400 mg (0,63 mmol) de ácido 1-[6-fluoro-8-metoxi-3-((2-metil-4-(trifluorometoxi)benzil)amino)carbonyl]-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxílico (ejemplo 47) en 20 ml de agua desionizada y 20 ml de acetonitrilo a TA. Se le añaden 140 μ l (153 mg, 0,63 mmol) de hidróxido de β -hidroxietiltrimetilamonio ("hidróxido de colina") y se agita la mezcla durante la noche a TA. La disolución generada se libera en el evaporador rotatorio del acetonitrilo. Se congela y liofiliza la disolución acuosa restante. Se obtienen 494 mg (100 % d. t.) de residuo, que analíticamente corresponde al compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,88 (dq, J = 3,8, ~12 Hz, 2H), 2,01 (d a, J = 12 Hz, 2H), 2,33 (tt, J = 3,6, 11,6 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 3,18 (t a, J = 12 Hz, 2H), 3,49 (d a, J = 12 Hz, 2H), 3,83 (s a, 2H), 3,835 (s, 3H), 4,22 (s a, 2H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,27 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,845 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,10 (t, J = 5,7 Hz, 1H).

Ejemplo 77

Ácido 1-[6-fluoro-8-hidroxi-3-((2-metil-4-(trifluorometoxi)benzil)amino)carbonyl]-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxílico



Se colocan previamente 150 mg (0,237 mmol) del compuesto del ejemplo 47 en 3 ml de diclorometano, se le añaden 943 μ l de yoduro de trimetilsililo (6,63 mmol) y se agita la mezcla durante 4 días a TA. Para eliminar el yoduro de trimetilsililo en exceso, se enfría la mezcla de reacción hasta 0 $^{\circ}\text{C}$, se le añade una cantidad de 414 μ l de etanol (7,1 mmol) y 575 μ l de piridina (7,1 mmol). Después de 5 min. se eliminan los componentes volátiles en el evaporador rotatorio. El residuo se agita en 5 ml de mezcla de agua - acetonitrilo (1:1) y se filtra el sólido. Éste se seca a AV. Se obtienen 136 mg del compuesto del título (91 % d. t.).

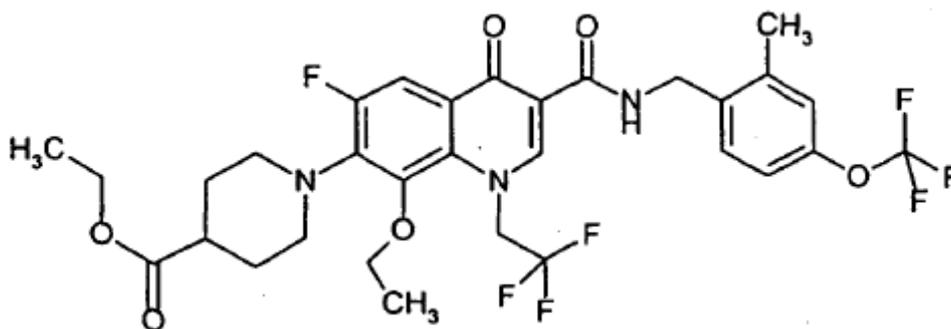
CL-EM (método 2): R_t = 2,68 min.

EM (ES+): m/z = 620 (M+H) $^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 10,06 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,69 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,72 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,38 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,32 (t a, J = 12 Hz, 2H), 3,02 (d a, J = 12 Hz, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (d a, J ~ 13 Hz, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H).

Ejemplo 78

Éster etílico del ácido 1-[8-etoxi-6-fluoro-3-((2-metil-4-(trifluorometoxi)benzil)amino)carbonyl]-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxílico



Se agitan 110 mg (0,178 mmol) del compuesto del ejemplo 77, 135 mg de carbonato de potasio (0,98 mmol) y 142 μ l de yoduro de etilo (1,78 mmol) con 2,0 ml de DMF en un recipiente cerrado a 80 $^{\circ}$ C durante 4 h. Tras enfriar hasta TA se vierte la mezcla sobre 30 ml de agua. Después de agitar brevemente la suspensión, se succiona el sólido, se lava con agua y se seca a AV. Se obtienen 111 mg del compuesto del título (93 % d. t.).

CL-EM (método 1): $R_t = 3,37$ min.

EM (ES+): $m/z = 676$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,02$ (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,76 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,7, 1H), 5,75 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,43-3,28 (m, 2H), 3,17 (t a, J ~ 12 Hz, 2H), aprox. 2,55 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,93 (d a, J ~ 12 Hz, 2H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 79

Ácido 1-[8-etoxi-6-fluoro-3-([2-metil-4-(trifluorometoxi)bencil]amino)carbonil]-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]piperidin-4-carboxílico

A 85 mg (0,126 mmol) del compuesto del ejemplo 78 se le añaden 2 ml de metanol, 2,5 ml de DMF y 2 ml de hidróxido de sodio (2 N). Se agita la mezcla durante 1 h a TA, entonces se acidifica con HCl 1 N hasta pH 1, se diluye con agua y se extra tres veces con éster etílico del ácido acético. Se lavan las fases orgánicas combinadas con disolución sat. de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se liberan en el evaporador rotatorio del disolvente. Se seca el residuo a AV. Se obtienen 81 mg del compuesto del título (96 % d. t.).

CL-EM (método 2): $R_t = 2,78$ min.

EM (ES+): $m/z = 648$ (M+H)⁺

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 10,11$ (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,88 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 5,34 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,02 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,21 (t a, J ~ 12 Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

B. Valoración de la actividad fisiológica

La acción *in vitro* de los compuestos según la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

Prueba de citopatogenicidad anti-CMVH (anti citomegalovirus humano)

Los compuestos de prueba se usan como disoluciones 50 milimolar (mM) en dimetilsulfóxido (DMSO). Ganciclovir[®], Foscarnet[®] y Cidofovir[®] sirven como compuestos de referencia. Después de la adición de en cada caso 2 μ l de las disoluciones madre de DMSO 50, 5, 0,5 y 0,05 mM respectivamente a 98 μ l de medio de cultivo celular en la fila 2 A-H para la determinación por duplicado, se realizan diluciones 1:2 respectivamente con 50 μ l de medio hasta la fila 11 de la placa de 96 pocillos. Los pocillos de las filas 1 y 12 contienen respectivamente 50 μ l de medio. En los pocillos se pipetea entonces respectivamente 150 μ l de una suspensión de 1×10^4 células (fibroblastos de prepucio humano [NHDF]) (fila 1 = control de células) o en las filas 2-12 una mezcla de células NHDF no infectadas e infectadas con CMVH (M.O.I. = 0,001 - 0,002), es decir 1-2 células infectadas por 1000 células no infectadas. La fila 12 (sin sustancia) sirve como control de virus. Las concentraciones finales de prueba se encuentran a 250 - 0,0005 μ M. Se incuban las placas durante 6 días a 37 $^{\circ}$ C / CO₂ al 5 %, es decir hasta que todas las células están infectadas en los controles de virus (100 % de efecto citopatogénico [ECP]). Entonces se fijan y colorean los pocillos entonces mediante la adición de una mezcla de formalina y colorante de Giemsa (30 minutos), se lava con agua bidestilada y se seca en la estufa de secado a 50 $^{\circ}$ C. Después se evalúan visualmente las placas con un microscopio superior (multiplicador de placas de la empresa Technomara).

Los siguientes datos pueden calcularse a partir de las placas de prueba:

CC₅₀ (NHDF) = concentración de sustancia en μM a la que no pueden reconocerse efectos citostáticos visibles sobre las células en comparación con el control de células no tratadas;

5 EC₅₀ (CMVH) = concentración de sustancia en μM , que inhibe el ECP (efecto citopático) un 50 % en comparación con el control de virus no tratado;

$$\text{IS (índice de selectividad)} = \text{CC}_{50} (\text{NHDF}) / \text{EC}_{50} (\text{HCMV}).$$

Los datos de acción *in vitro* representativos de los compuestos según la invención se reproducen en la tabla A:

Tabla A

N.º de ejemplo	EC ₅₀ d CMVH [μM]	CC ₅₀ de NHDF [μM]
1	0,009	94
2	0,005	47
3	0,008	24
7	0,018	94
13	0,019	23
27	0,013	21
28	0,014	21
30	0,034	11
31	0,008	16
32	0,017	11
33	0,017	19
34	0,040	11
36	0,014	21
47	0,004	86
48	0,003	20
49	0,006	94
50	0,012	47
51	0,026	47
53	0,005	94
54	0,022	21
55	0,031	16

(continuación)

N.º de ejemplo	EC ₅₀ d CMVH [µM]	CC ₅₀ de NHDF [µM]
57	0,026	23
58	0,006	47
61	0,007	21
62	0,001	148
63	0,008	47
65	0,079	106
67	0,061	21
73	0,003	47
75	0,002	47
76	0,002	47
77	0,006	250
79	0,002	125

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

5 **Modelo Gelfoam® de xenoinjerto de CMVH**

Animales:

Se adquieren ratones inmunodeficientes de 5-6 semanas de edad (16 - 20 g), Fox Chase SCID.NOD o NOD.CB17-Prkdc/J de criaderos comerciales (Taconic M&B, Dinamarca; Jackson, EE.UU.). Los animales se mantienen en condiciones estériles (incluyendo la comida y los lechos) en aisladores.

10 Crecimiento del virus:

Se hace crecer citomegalovirus humano (CMVH), cepa Davis o AD169, *in vitro* sobre fibroblastos de prepucio embrionario humano (células NHDF). Después de la infección de las células NHDF con una multiplicidad de infección (M.O.I) de 0,01-0,03 se recogen las células infectadas con virus 5-10 días más tarde y se conservan en presencia de medio mínimo esencial (MEM), suero de ternero fetal (FCS) al 20 % (v/v), glutamina al 1 % (v/v), pen. al 1 %/estrep. (v/v) con DMSO al 10 % a -80 °C. Después de la dilución en serie de las células infectadas con virus de diez veces tiene lugar la determinación del título en placas de 24 pocillos de células NHDF confluentes tras fijación y coloración con una disolución de Giemsa-formaldehído.

Preparación de las esponjas, trasplante, tratamiento y evaluación:

Se humedecen en primer lugar espumas de colágeno de 1x1x1 cm de tamaño (Gelfoam®; empresa Peasel & Lorey, n.º de pedido 407534; K.T. Chong *et al.*, Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, pág. 439) con solución salina tamponada con fosfato (PBS), se eliminan las burbujas de aire atrapadas mediante desgasificación y entonces se conservan en MEM, FCS al 10 % (v/v), glutamina al 1 % (v/v), pen. al 1 %/estrep. (v/v). Se separan 1×10^6 células NHDF infectadas con virus (infección con Davis de CMVH o AD169 de CMVH, M.O.I = 0,03) 3 horas después de la infección y se añaden gota a gota en 20 µl de MEM, FCS al 10 % (v/v), glutamina al 1 % (v/v), pen. al 1 %/estrep. (v/v) sobre una espuma húmeda. Las espumas se incuban durante 3-4 horas, para posibilitar la adhesión de las células. A continuación, tras la adición del medio (MEM, FCS al 10 % (v/v), glutamina al 1 % (v/v), pen. al 1 %/estrep. (v/v)), se incuban las espumas durante la noche. Para el trasplante se anestesian los ratones inmunodeficientes con Avertin o con una mezcla de quetamina/xilazina/azepromazina, se quita el pelo del lomo con ayuda de una afeitadora, se abre la epidermis 1-2 cm, sin tensión y se trasplantan las espumas húmedas debajo de la piel del lomo. La herida de la operación se cierra con adhesivo para tejido o grapas. 4 - 6 horas tras el trasplante los ratones pueden tratarse por primera vez (en el día de la operación se trata una vez). En los días siguientes se trata con la sustancia por vía oral a lo largo de un periodo de tiempo de 8 días tres veces al día (7,00 horas y 14,00 horas y 19,00 horas), dos veces al día (8 horas y 18 horas) o una vez al (9 horas). La dosis diaria asciende por ejemplo a 1 ó 3 ó 10 ó 30 ó 100 mg/kg de peso corporal, el volumen de aplicación es de 10 ml/kg de peso corporal. La formulación de las sustancias tiene lugar en

5 forma de una suspensión de tilosa al 0,5 % / PBS con DMSO al 2 % u otra mezcla adecuada, que ayuda a la solubilidad de las sustancias, por ejemplo etanol al 2 %, Solutol al 2,5 %, PBS al 95,5 %. 10 días tras el trasplante y aprox. 16 horas tras la última aplicación de sustancia se sacrificaron los animales de forma no dolorosa y se extrajo la espuma. Se liberan las células infectadas con virus de la esponja mediante digestión con colagenasa (330 U/ 1,5 ml) y se conservan en presencia de MEM, FCS al 10 % (v/v), glutamina al 1 % (v/v), pen. al 1 %/estrep. (v/v), DMSO al 10 % a -140 °C. La evaluación tiene tras la dilución en serie de las células infectadas con virus de diez veces mediante la determinación del título en placas de 24 pocillos de células NHDF confluentes tras la fijación y coloración con una disolución de Giemsa-formaldehído. Se determina el número de células infectadas o partículas de virus infecciosas (ensayo de centros infecciosos) tras el tratamiento con sustancia en comparación con el grupo control tratado con placebo. La evaluación estadística tiene lugar por medio del programa informático adecuado, por ejemplo GraphPad Prism.

Prueba de unión a hERG:

La unión a hERG de los compuestos puede medirse en una prueba de unión a [³H]-astemizol en células HEK293, tal como se describe en la siguiente publicación: Peter J.S.Chiu *et al.*, J. Pharmacol. Sci 95, 311-319 (2004).

15 **C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas**

Los compuestos según la invención pueden convertirse en preparaciones farmacéuticas de la siguiente manera:

Comprimido:

Composición:

20 100 mg del compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

Preparación:

25 Se granula la mezcla de principio activo, lactosa y almidón con una disolución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. El granulado se mezcla después de secar con el estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se comprime con una prensa para comprimidos habitual (para el formato del comprimido véase anteriormente). Como normativa para el prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

Suspensión aplicable por vía oral:

Composición:

30 1000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1000 mg de Etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

A una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención le corresponden 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el principio activo a la suspensión. Con agitación tiene lugar la adición del agua. Hasta que se completa el hinchamiento del Rhodigel se agita aprox. durante 6 h.

35 **Disolución aplicable por vía intravenosa:**

Composición:

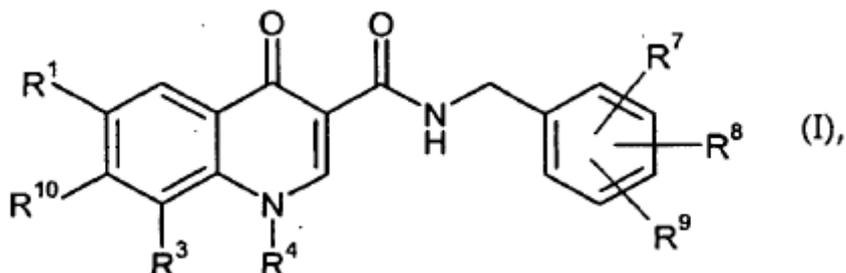
10-500 mg del compuesto del ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyección.

Preparación:

40 Se disuelve el compuesto del Ejemplo 1 junto con polietilenglicol 400 en el agua con agitación. La disolución se somete a filtración estéril (diámetro de poro 0,22 µm) y se carga en condiciones asépticas en frascos para infusión esterilizados por calor. Éstos se cierran con tampones para infusión y tapas de cierre.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



en la que

5 R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,

R³ representa halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo o etinilo,

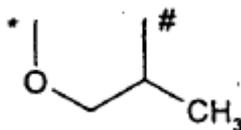
10 R⁴ representa alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, pudiendo estar sustituido el alquilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ y alcocicarbonilo C₁-C₆,

y

15 pudiendo estar sustituido el cicloalquilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ y alcocicarbonilo C₁-C₆,

o

R³ y R⁴ forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo a través de un grupo de fórmula



20 en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

y

es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

25 R⁷ y R⁸ representan independientemente entre sí halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃,

y

R⁹ representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃,

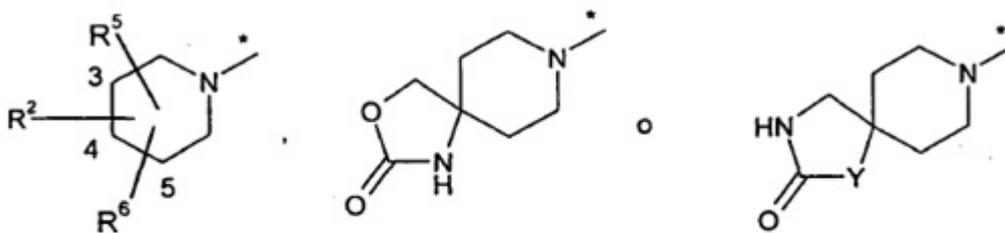
o

30 R⁸ representa trifluorometoxilo,

y

R⁷ y R⁹ representan hidrógeno,

R¹⁰ representa un grupo de fórmula,



en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

5 R² está unido a la posición 3 ó 4 y representa hidroxilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcóxicarbonilo C₁-C₄, cicloalquilaminocarbonilo C₃-C₆ u opcionalmente alquilaminocarbonilo C₁-C₆ sustituido con hidroxilo, estando sustituido el alquilo con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo compuesto por hidroxilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcóxicarbonilo C₁-C₄ y 2-oxopirrolidin-1-ilo,

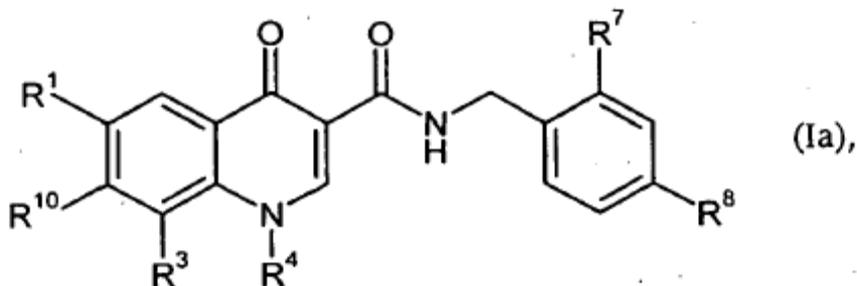
10 R⁵ y R⁶ están unidos independientemente entre sí a la posición 3, 4 ó 5 y representan independientemente entre sí hidrógeno, hidroxilo, metilo o etilo,

e

Y representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno,

o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

15 2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque corresponde a la fórmula,



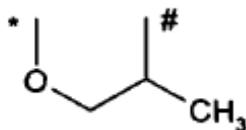
en la que

R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,

20 R³ representa halógeno, hidroxilo, alcóxilo C₁-C₄, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo o etinilo,

R⁴ representa alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, o pudiendo estar sustituido el alquilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcóxilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ y alcóxicarbonilo C₁-C₆, y pudiendo estar sustituido el cicloalquilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₆, alcóxilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ y alcóxicarbonilo C₁-C₆,

R³ y R⁴ forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo a través de un grupo de fórmula



en la que

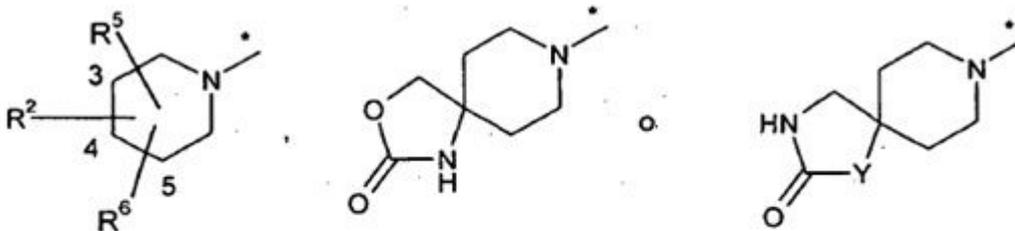
* es el sitio de unión al átomo de carbono,

y

5 # es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

R⁷ y R⁸ representan independientemente entre sí halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃,

R¹⁰ representa un grupo de fórmula,



10 en la que

* es el sitio de unión al átomo de carbono,

R² está unido a la posición 3 ó 4 y representa hidroxilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxicarbonilo C₁-C₄, estando sustituido el alquilo con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo compuesto por hidroxilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo y alcoxicarbonilo C₁-C₄,

15 R⁵ y R⁶ están unidos independientemente entre sí a la posición 3, 4 ó 5 y representan independientemente entre sí hidrógeno, hidroxilo, metilo o etilo,

e

Y representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno,

o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

20 3. Compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque

R¹ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R³ representa halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₃, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo,

R⁴ representa alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆,

25 pudiendo estar sustituido el alquilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo y alcoxilo C₁-C₄,

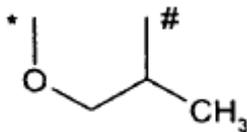
y

30 pudiendo estar sustituido el cicloalquilo con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo

C₁-C₄ y alcoxilo C₁-C₄,

o

R³ y R⁴ forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo a través de un grupo de fórmula



5 en la que

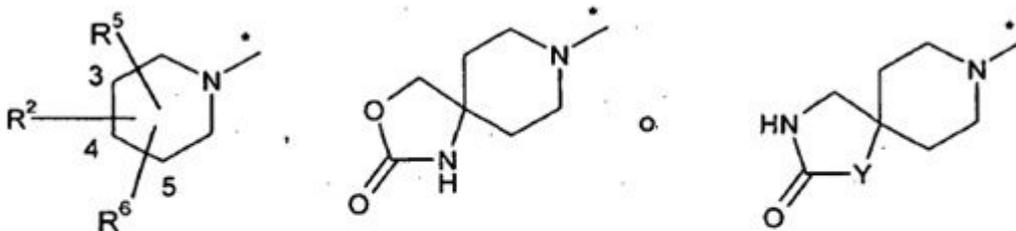
* es el sitio de unión al átomo de carbono,

y

es el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

10 R⁷ y R⁸ representan independientemente entre sí halógeno, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃,

R¹⁰ representa un grupo de fórmula,



en la que

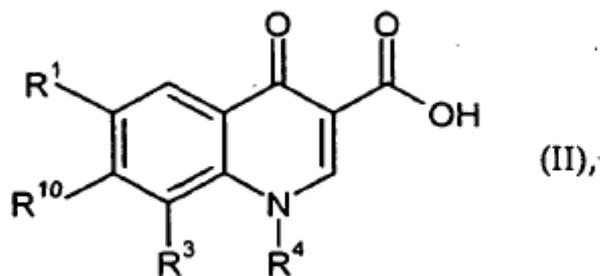
* es el sitio de unión al átomo de carbono,

15 R² está unido a la posición 3 ó 4 y representa hidroxilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxicarbonilo C₁-C₄, estando sustituido el alquilo con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo compuesto por hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo C₁-C₄,

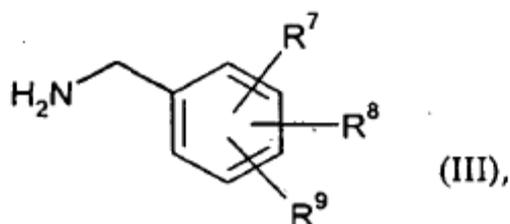
R⁵ y R⁶ están unidos independientemente entre sí a la posición 3, 4 ó 5 y representan independientemente entre sí hidrógeno, hidroxilo, metilo o etilo,

20 e Y representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno, o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque [A] se hace reaccionar un compuesto de fórmula



en la que R¹, R³, R⁴ y R¹⁰ presentan el significado indicado en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula

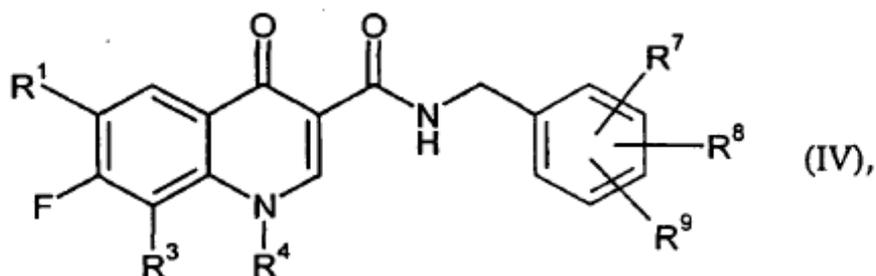


en la que

5 R⁷, R⁸ y R⁹ presentan el significado indicado en la reivindicación 1,

o

[B] se hace reaccionar un compuesto de fórmula



en la que

10 R¹, R³, R⁴, R⁷, R⁸ y R⁹ presentan el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula



en la que

R¹⁰ presenta el significarepresentado indicado en la reivindicación 1,

15 o

[C] se saponifica un compuesto, que se genera según el procedimiento [A] o [B] y que porta un grupo éster en el resto R¹⁰, con una base para dar el ácido correspondiente.

5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

20 6. Fármaco que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con un excipiente inerte, no tóxico y farmacéuticamente adecuado.

7. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones víricas.
8. Uso según la reivindicación 7, caracterizado porque la infección vírica es una infección con el citomegalovirus humano (CMVH) u otro representante del grupo de los herpesvirus.
- 5 9. Fármaco según la reivindicación 6, para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones víricas.
10. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, fármaco según la reivindicación 6 o fármaco que puede obtenerse según la reivindicación 7 u 8, para su uso en un procedimiento para la lucha contra infecciones víricas en seres humanos y animales.