



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 630**

51 Int. Cl.:
C07D 239/74 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03810409 .7**
96 Fecha de presentación : **25.10.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1562913**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

54 Título: **Quinazolinás sustituidas como agentes antivirales, especialmente frente a citomegalovirus.**

30 Prioridad: **08.11.2002 DE 102 51 914**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.11.2011

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

72 Inventor/es: **Wunberg, Tobias;**
Baumeister, Judith;
Jeske, Mario;
Nikolic, Susanne;
Süssmeier, Frank;
Zimmermann, Holger;
Grosser, Rolf;
Henninger, Kerstin;
Hewlett, Guy;
Keldenich, Jörg;
Lang, Dieter y
Tse-I, Lin

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Quinazolininas sustituidas como agentes antivirales, especialmente frente a citomegalovirus

La invención se refiere a quinazolininas sustituidas y procedimiento para su preparación así como a su uso para fabricar fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente para su uso como agentes antivirales, especialmente frente a citomegalovirus.

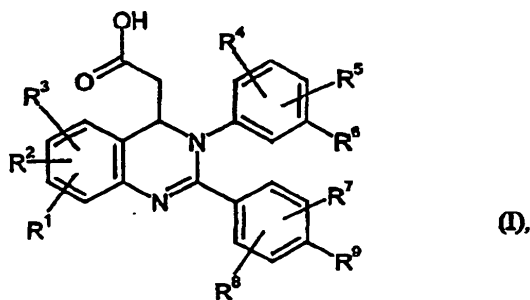
La síntesis de quinazolininas se describe en Saito T., et al. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 209-212.

Si bien existen en el mercado agentes que actúan de manera antiviral estructuralmente distintos, no puede llegarse sin embargo regularmente a un desarrollo de resistencia. Por tanto se desean nuevos agentes para una terapia mejor y eficaz.

Por tanto, un objetivo de la presente invención es poner a disposición nuevos compuestos con acción antiviral igual o mejorada para el tratamiento de enfermedades infecciosas virales en seres humanos y animales.

Sorprendentemente se encontró que las quinazolininas sustituidas descritas en la presente invención son altamente eficaces de manera antiviral.

Son objeto de la invención compuestos de fórmula



en la que

R^1 , R^2 y R^3 independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo, alcoxilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

R^4 y R^5 independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo, alcoxilo, ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo o trifluorometoxilo,

R^6 representa alquilo, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

R^7 y R^8 independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxilo y

R^9 representa arilo o 1,3-benzodioxol-5-ilo, pudiendo estar arilo y 1,3-benzodioxol-5-ilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo, constituido por alcoxilo, alquiltio, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, halógeno, carbamoilo, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, nitro y eventualmente alquilo sustituido con hidroxilo,

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

Los compuestos según la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a continuación compuestos mencionados como ejemplo(s) de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que en caso de los compuestos mencionados a continuación, incluidos por la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir dependiendo de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención se refiere, por tanto, a los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. De tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse los componentes unitarios estereoisoméricos de manera conocida.

Siempre que los compuestos según la invención puedan presentarse en formas tautoméricas, 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. Sin embargo también están comprendidas sales que no son adecuadas para las propias

aplicaciones farmacéuticas pero pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los compuestos según la invención.

Las 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, ácidos fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden también sales de bases habituales, tal como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoníaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tal como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Como solvatos se denominan en el contexto de la invención aquellas formas de los compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma particular de los solvatos, en los que la coordinación se realiza con agua.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes tienen, en cuanto no se especifique lo contrario, el siguiente significado:

Alquilo en sí y "alc" y "alquil" en alcoxilo, alquilamino, alquilcarbonilo y alcoxicarbonilo representan un resto alquilo lineal o ramificado con por regla general de 1 a 6 ("alquilo C₁-C₆"), preferentemente de 1 a 4, de manera especialmente preferida de 1 a 3 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente representan metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

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

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

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

Alcoxicarbonilo representa a modo de ejemplo y preferentemente metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo y n-hexoxicarbonilo.

Arilo representa un resto carbocíclico, aromático de mono a tricíclico con por regla general de 6 a 14 átomos de carbono; a modo de ejemplo y preferentemente representa fenilo, naftilo y fenantrenilo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo.

Un símbolo * en un átomo de carbono significa que el compuesto con respecto a la configuración en este átomo de carbono se encuentra en forma enantioméricamente pura, con lo que se entiende en el contexto de la presente invención un exceso enantiomérico (enantiomeric excess) superior al 90% (> 90% de ee).

Se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I),

en la que

R¹, R² y R³ independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo, alcoxilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

R⁴ y R⁵ independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo, alcoxilo, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

R⁶ representa alquilo, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

R⁷ y R⁸ independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxilo y

R⁹ representa arilo, pudiendo estar el arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por alquilo, alcoxilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, carbamoilo, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino y nitro,

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

Se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I),
en la que

R^1 , R^2 y R^3 independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxilo, aminocarbonilo o nitro,
 R^4 y R^5 independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, alquilo o alcoxilo,

5 R^6 representa trifluorometilo, iso-propilo o terc-butilo,

R^7 y R^8 independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 y

R^9 representa fenilo o 1,3-benzodioxol-5-ilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , carboxilo, alquil(C_1-C_6)carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, amino, alquil(C_1-C_6)amino y nitro,
10 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I),
en la que

R^1 , R^2 y R^3 independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxilo, aminocarbonilo o nitro,

15 R^4 y R^5 independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, alquilo o alcoxilo,

R^6 representa trifluorometilo, iso-propilo o terc-butilo,

R^7 y R^8 independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 y

R^9 representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , carboxilo, alquil(C_1-C_6)carbonilo, alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, amino, alquil(C_1-C_6)amino y nitro, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I),
en la que

R^1 y R^2 representan hidrógeno,

25 R^3 representa flúor,

R^4 y R^5 independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor o alcoxilo,

R^6 representa trifluorometilo,

R^7 y R^8 representan hidrógeno y

R^9 representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por metilo, metoxilo, flúor y cloro,
30 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) en la que R^1 y R^2 representan hidrógeno.

35 Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) en la que R^3 está unido al átomo de carbono en la posición 6 o en la posición 8 de la estructura de quinazolina.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) en la que R^3 está unido al átomo de carbono en la posición 8 de la estructura de quinazolina.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa flúor, especialmente representa un flúor unido al átomo de carbono en la posición 8 de la estructura de quinazolina.

40 Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) en la que R^4 y R^5 representan hidrógeno.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) en la que R^4 representa

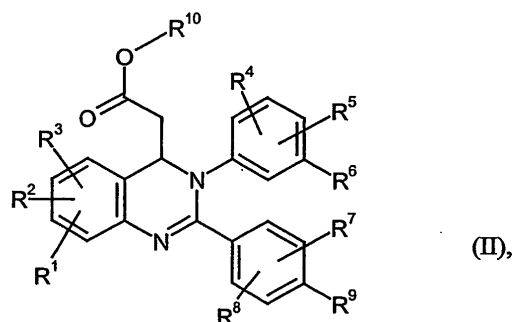
hidrógeno y R^5 representa flúor o alcoxilo. Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) en la que R^6 representa trifluorometilo.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) en la que R^6 representa isopropilo o terc-butilo.

- 5 Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) en la que R^7 y R^8 representan hidrógeno.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) en la que R^9 representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por metilo, metoxilo, flúor y cloro.

- 10 Además es objeto de la invención un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I), en el que compuestos de fórmula



en la que

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 tienen el significado indicado anteriormente, y

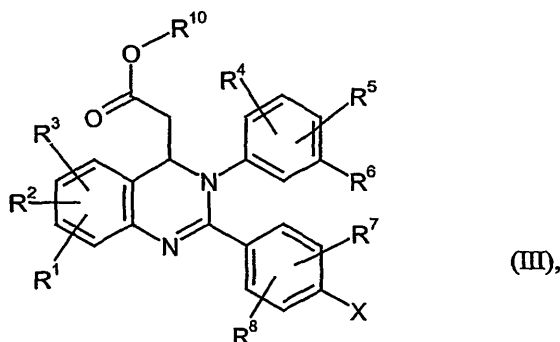
- 15 R^{10} representa alquilo, de manera preferida metilo o etilo,
se hacen reaccionar con bases.

La reacción se realiza en general en disolventes inertes, de manera preferida en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta reflujo de los disolventes a presión normal.

- 20 Las bases son por ejemplo hidróxidos alcalinos como hidróxido de sodio, litio o potasio, o carbonatos alcalinos como carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio, eventualmente en disolución acuosa, prefiriéndose hidróxido de sodio en agua.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como éteres como 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, o mezclas de disolventes, prefiriéndose dioxano o tetrahidrofurano.

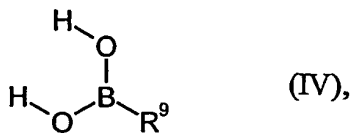
- 25 Los compuestos de fórmula (II) se conocen o pueden prepararse haciéndose reaccionar compuestos de fórmula



en la que

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^{10} tienen el significado indicado anteriormente y

X representa halógeno, de manera preferida bromo o cloro,
con compuestos de fórmula



en la que

- 5 R^9 tiene el significado indicado anteriormente,

en condiciones del acoplamiento de Suzuki.

La reacción se realiza en general en disolventes inertes, en presencia de un catalizador, eventualmente en presencia de un reactivo de adición, de manera preferida en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta 130°C a presión normal.

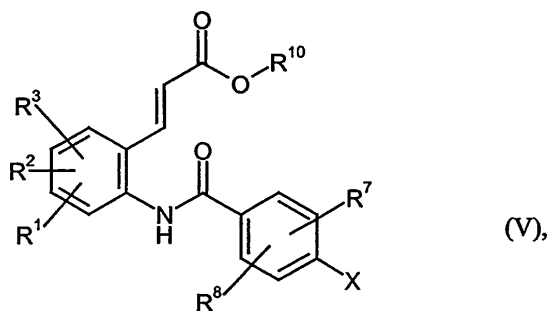
- 10 Los catalizadores son, por ejemplo, catalizadores de paladio habituales para las condiciones de reacción de Suzuki, de manera preferida son catalizadores como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)-paladio, tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), acetato de paladio(II), acetato de paladio(II)/trisciclohexilfosfina o cloruro de bis-(difenilfosfanferrocenil)-paladio(II).

- 15 Los reactivos de adición son por ejemplo acetato de potasio, carbonato de cesio, potasio o sodio, terc-butilato de potasio, fluoruro de cesio o fosfato de potasio, prefiriéndose reactivos de adición como por ejemplo acetato de potasio y/o disolución acuosa de carbonato de sodio.

Los disolventes inertes son por ejemplo éteres como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos como benceno, xileno o tolueno, o amidas de ácidos carboxílicos como dimetilformamida o dimetilacetamida, alquilsulfóxidos como dimetilsulfóxido, o N-metilpirrolidona, prefiriéndose dioxano.

- 20 Los compuestos de fórmula (IV) se conocen o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes productos de partida.

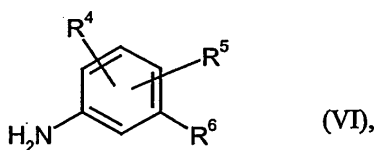
Los compuestos de fórmula (III) se conocen o pueden prepararse haciéndose reaccionar compuestos de fórmula



en la que

- 25 R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^{10} y X tienen el significado indicado anteriormente,

con compuestos de fórmula



en la que

R^4 , R^5 y R^6 tienen el significado indicado anteriormente,

en presencia de oxiclورو de fósforo.

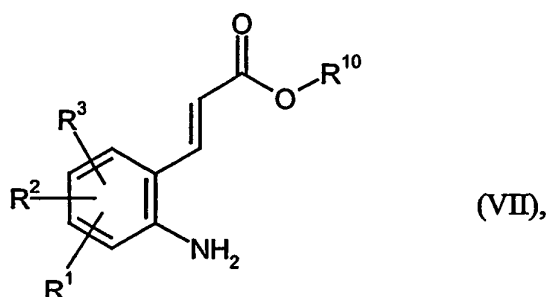
La reacción se realiza en general en disolventes inertes, de manera preferida en un intervalo de temperatura desde 50°C hasta reflujo de los disolventes a presión normal.

5 Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, prefiriéndose tolueno.

10 Como alternativa pueden fabricarse los compuestos de fórmula (III) en un procedimiento de síntesis de dos etapas. En la primera etapa se calientan los compuestos de fórmula (V) con oxiclورو de fósforo en un disolvente inerte, prefiriéndose tolueno, a reflujo a presión normal. El disolvente se elimina. En la segunda etapa se hacen reaccionar los compuestos así obtenidos con compuestos de fórmula (VI) en un disolvente inerte, prefiriéndose tolueno, igualmente a reflujo a presión normal.

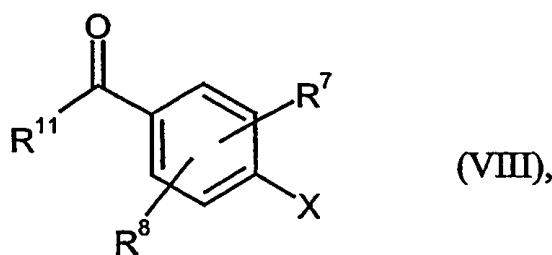
Los compuestos de fórmula (VI) se conocen o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes productos de partida.

Los compuestos de fórmula (V) se conocen o pueden prepararse haciéndose reaccionar compuestos de fórmula



15 en la que

R^1 , R^2 , R^3 y R^{10} tienen el significado indicado anteriormente,
con compuestos de fórmula



en la que

20 R^7 , R^8 y X tienen el significado indicado anteriormente y

R^{11} representa halógeno, de manera preferida cloro, bromo o yodo, o hidroxilo.

En el caso de que R^{11} represente hidroxilo, la reacción se realiza en general en disolventes inertes, en presencia de agentes de condensación habituales, eventualmente en presencia de una base, de manera preferida en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta 50°C a presión normal.

25 Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres como dietiléter, metilterc-butiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o amidas de ácidos carboxílicos como dimetilformamida o dimetilacetamida, alquilonitrilos como acetonitrilo, o compuestos heteroaromáticos como piridina,
30 o acetato de etilo, prefiriéndose tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano o cloruro de metileno.

Los agentes de condensación habituales son por ejemplo carbodiimidas como por ejemplo N,N'-dietil-, N,N',-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetil-aminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida

(EDC), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos de carbonilo como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio, o compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido de ácido propanfosónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tri(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (HBTU), tetrafluoro-borato 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 hexafluoro-fosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o mezclas de estos.

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

Se prefiere especialmente la combinación de clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y trietilamina en dimetilformamida o carbonildiimidazol en 1,2-dicloroetano.

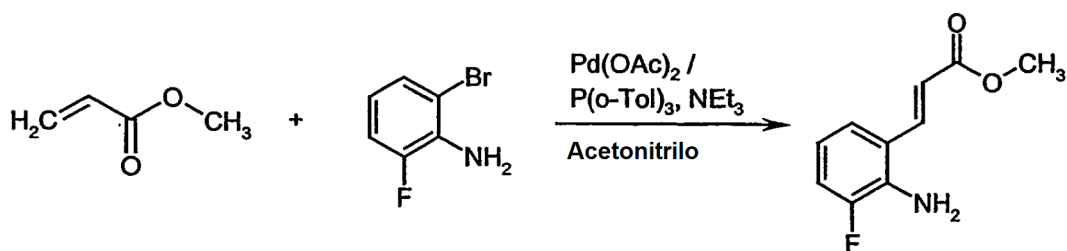
En el caso de que R¹¹ represente halógeno, la reacción se realiza en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base, de manera preferida en un intervalo de temperatura desde 0°C hasta 50°C a presión normal.

Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres como dietiléter, metilterc-butiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o amidas de ácidos carboxílicos como dimetilformamida o dimetilacetamida, alquilonitrilos como acetonitrilo, o compuestos heteroaromáticos como piridina, o acetato de etilo, prefiriéndose tetrahidrofurano, dioxano o cloruro de metileno.

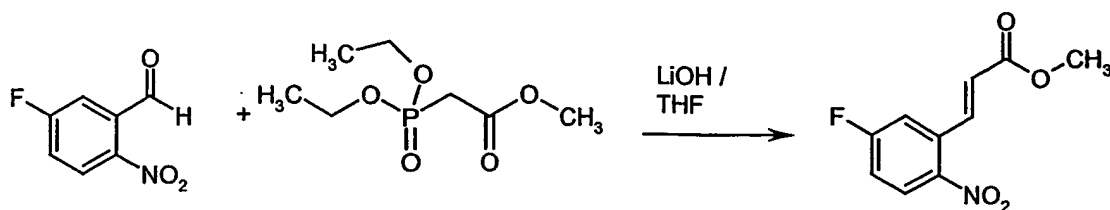
Las bases son por ejemplo carbonatos alcalinos como carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio, u otras bases como trietilamina o diisopropiletilamina, de manera preferida diisopropiletilamina o trietilamina.

Los compuestos de fórmula (VIII) se conocen o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes productos de partida.

Los compuestos de fórmula (VII) se conocen o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes productos de partida, por ejemplo mediante una reacción de Heck o una reacción de Wittig-Horner según el esquema de síntesis siguiente:



Reacción de Wittig-Horner:



Los productos de partida necesarios para ello se conocen o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los productos de partida correspondientes.

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

ejemplo ganciclovir o aciclovir, para el tratamiento y/o la prevención de infecciones por virus, especialmente de infecciones por HCMV.

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

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

Para estos modos de administración pueden administrarse los compuestos según la invención en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral son adecuadas formas de administración que desprenden los compuestos según la invención de manera rápida y/o modificada que actúan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos (comprimidos cubiertos o no cubiertos, por ejemplo con cubiertas insolubles o que se disuelven de manera retardada o resistentes a los jugos gástricos, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grajeas, gránulos, microgránulos, polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones.

La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o insertando una reabsorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras cosas preparaciones de inyección e infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas de inhalación (entre otras cosas inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, disoluciones, pulverizaciones nasales; comprimidos, películas/oblas o cápsulas que van a aplicarse por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos, leche, plastas, espumas, polvos para extender sobre la piel, implantes o endoprótesis.

Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas de administración enumeradas. Esto puede realizarse de manera en sí conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicol líquido), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes, como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

En general, en la administración por vía intravenosa ha demostrado ser ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0,001 mg/kg a 10 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal, para obtener resultados eficaces, y en caso de administración por vía oral, la dosificación asciende a aproximadamente de 0,01 mg/kg a 25 mg/kg, preferentemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal.

No obstante, eventualmente puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas y concretamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, modo de preparación y momento o intervalo en el que o con el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente arreglárselas con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En el caso de la administración de cantidades más grandes puede ser recomendable distribuir éstas en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los datos en porcentaje en las siguientes pruebas y ejemplos son, siempre y cuando no se especifique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas usadas:

CD ₃ CN	acetronitrilo deuterado
CCF	cromatografía en capa fina
DCI	ionización química directa (en EM)
DCM	diclorometano

	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletolamina (base de Hünig)
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	d. t.	del teórico
5	EE	acetato de etilo (éster etílico del ácido acético)
	EI	ionización por impacto electrónico (en EM)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	P.f	punto de fusión
	sat.	saturada
10	h	hora
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión, de alta resolución
	conc.	concentrada
	CL-EM	cromatografía de líquidos acoplada a espectroscopía de masas
	LDA	litio-diisopropilamida
15	EM	espectroscopía de masas
	RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
	porc.	por ciento
	RP-HPLC	HPLC en fase inversa
	TA	temperatura ambiente
20	Rt	tiempo de retención (en HPLC)
	THF	tetrahidrofurano

Procedimientos generales de CL-EM y HPLC:

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

Procedimiento 2 (HPLC, separación de enantiómeros): selector de gel de sílice quirál KBD6136 (10 µm, 350 x 30 mm) basado en el selector poli(N-metacrilol-L-leucin-1-metilamida); temperatura: 24°C; flujo: 50 ml/min.; detección UV: 254 nm; inyección en acetato de etilo; mezclas de elución de iso-hexano (A)/acetato de etilo (B), por ejemplo: gradiente: → 0 min. 40% de B → 9,0 min. 40% de B → 9,01 min. 100% de B → 12,0 min. 100% de B → 12,01 min. 40% de B → 15 min. 40% de B.

Procedimiento 3 (CL-EM): instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 100% de A → 0,2 min. 100% de A → 2,9 min. 30% de A → 3,1 min. 10% de A → 4,5 min. 10% de A; horno: 55°C; flujo: 0,8 ml/min.; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 4 (HPLC, separación preparativa): columna: CromSil C18, 250x30; flujo: 50 ml/min.; tiempo de ejecución: 38 min.; detección: 210 nm; eluyente A = agua, eluyente B = acetonitrilo; gradiente: 10% de B (3 min.) → 90% de B (31 min.) → 90% de B (34 min.) → 10% de B (34,01 min.).

Procedimiento 5 (HPLC): instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 1,0 µl; eluyente A: 5 ml de HClO₄/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min. 2% de B, 0,5 min. 2% de B, 4,5 min. 90% de B, 9,0 min. 90% de B; flujo: 0,75 ml/min.; temp.: 30°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (HPLC, separación de enantiómeros): selector de gel de sílice quirál ZWE 840B (10 µm; columna 250 * 20 mm) basado en el selector de poli(N-metacrilol-L-leucin-(+)-3-aminometilpinanilamida); temperatura: 24°C; flujo 25 ml/min.; detección UV: 280 nm; inyección en iso-hexano/acetato de etilo; mezcla de eluyentes de iso-hexano/acetato de etilo 7:3 (vol/vol).

Procedimiento 7 (CL-EM): tipo de instrumento EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento HPLC: Waters Alliance 2790; columna: Grom-Sil 120ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3,0 µm; eluyente B: acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico, eluyente A: agua + 0,05% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min. 5% de B → 2,0 min. 40% de B → 4,5 min. 90% de B → 5,5 min. 90% de B; horno: 45°C; flujo: 0,0 min. 0,75 ml/min. → 4,5 min. 0,75 ml/min. → 5,5 min. 1,25 ml/min.; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8: (CL-EM): instrumento: Micromass Quattro LCZ, con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 100% de A → 0,2 min. 100% de A → 2,9 min. 30% de A → 3,1 min. 10% de A → 4,5 min. 10% de A; horno: 55°C; flujo: 0,8 ml/min.; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 9 (HPLC, separación de enantiómeros): selector de gel de sílice quirál KBD 8361 (10 µm; columna 250 * 20 mm) basado en el selector de poli(N-metacrilol-L-leucin-1-metilamida); temperatura: 24°C; flujo 25 ml/min.; detección UV: 280 nm; inyección en iso-hexano/acetato de etilo; mezcla de eluyentes de iso-hexano/acetato de etilo 1:1 (vol/vol).

Procedimiento 10 (HPLC, separación de enantiómeros): selector de gel de sílice quirál KBD 6784 (10 μ m; columna 250 * 20 mm) basado en el selector de poli(N-metacrilóil-L-leucin-2,4-dimetilpentilamida); temperatura: 24°C; flujo 20ml/min.; detección UV: 270 nm; inyección en metil-terc-butiléter; eluyente: metil-terc-butiléter.

Compuestos de partida

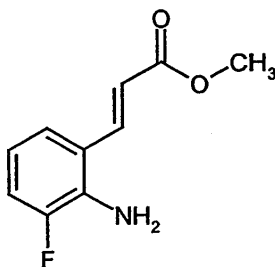
5 Protocolo general de trabajo [A]: síntesis de derivados del ácido 2-aminocinámico sustituidos por medio de acoplamiento de Heck de anilinas sustituidas en 2 con halógeno

En un matraz de una boca se disponen 1,0 equivalente de un halogenuro de arilo con 1,6 de éster metílico del ácido acrílico, 2,0 equivalentes de trietilamina, 0,03 equivalentes de acetato de paladio(II) y 0,03 equivalentes de tri-*o*-tolilfosfina en acetonitrilo (disolución aproximadamente 1 M). Se deja agitar la mezcla a reflujo durante 48 horas.

10 Tras finalizar la reacción (control de la reacción por medio de CCF) se elimina el disolvente. El residuo se purifica mediante cromatografía a través de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo= 8:2 v/v.

Ejemplo 1A

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



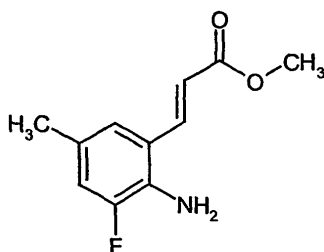
15 A partir de 42,00 g (221,04 mmol) de 2-bromo-6-fluoroanilina se obtienen según el protocolo general de trabajo [A] 29,66 g (68% d. t.) del producto.

HPLC (procedimiento 1): R_t = 4,14 min.

EM (ESI-pos): m/z =196 (M+H)⁺

Ejemplo 2A

20 Éster metílico del ácido (2E)-3-[2-amino-3-fluoro-5-metilfenil]-propenoico



A partir de 1,9 g (9,31 mmol) de 2-bromo-4-metil-6-fluoroanilina se obtienen según el protocolo general de trabajo [A] 502 mg (25% d. t.) del producto.

HPLC (procedimiento 1): R_t = 4,31 min.

25 EM (ESI-pos): m/z = 210 (M+H)⁺

Protocolo general de trabajo [B]: acilación de los ésteres del ácido 2-aminocinámico con cloruros de benzoílo

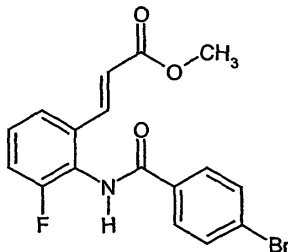
En 200 ml de THF se disponen 25,6 mmol del éster del ácido 2-aminocinámico así como 25,6 mmol base de Hünig, a temperatura ambiente se añade el cloruro de ácido y se agita la mezcla durante 16 h. A continuación se elimina el disolvente a vacío y se absorbe el residuo con diclorometano. A este respecto se forma un precipitado, que se mezcla agitando con diclorometano y se separa por filtración con succión. Después se suspenden los cristales con

30

agua, se mezclan agitando, se separan por filtración con succión y se secan a vacío.

Ejemplo 3A

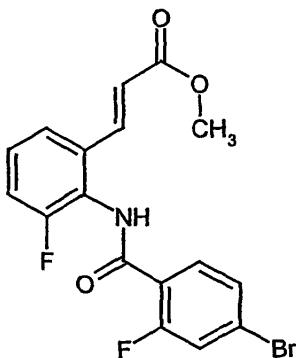
Éster metílico del ácido (2E)-3-{2-[(4-bromobenzoyl)amino]-3-fluorofenil}-2-propenoico



- 5 A partir de 5,0 g (25,6 mmol) de éster del ácido aminocinámico del ejemplo 1A se obtienen según el protocolo general de trabajo [B] 7,77 g (79% d. t.) del producto. HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,48$ min.

Ejemplo 4A

Éster metílico del ácido (2E)-3-{2-[(4-bromo-2-fluorobenzoyl)amino]-3-fluorofenil}-2-propenoico

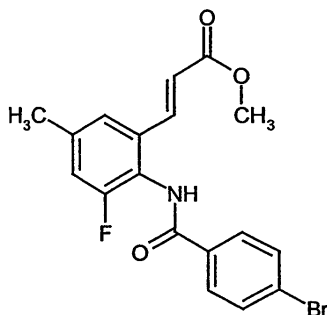


- 10 A partir de 162 mg (0,83 mmol) de éster del ácido aminocinámico del ejemplo 1A se obtienen según el protocolo general de trabajo [B] 148 mg (45% d. t.) del producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,64$ min.

Ejemplo 5A

Éster metílico del ácido (2E)-3-{2-[(4-bromobenzoyl)amino]-3-fluoro-5-metilfenil}-2-propenoico



- 15 A partir de 536 mg (2,56 mmol) de éster del ácido aminocinámico del ejemplo 2A se obtiene según el protocolo general de trabajo [B] 700 mg (62% d. t.) del producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,70$ min.

EM (DCI): $m/z = 409 (M+NH_4)^+$

Protocolo general de trabajo [C]: ciclación de los ésteres del ácido 2-aminoacilcinámico con anilinas

Variante 1:

5 En 300 ml de tolueno se disponen a temperatura ambiente 79,3 mmol del éster del ácido 2-aminoacilcinámico así como 475,9 mmol de anilina así como 238,0 mmol de oxidloruro de fósforo. La suspensión se calienta con agitación intensa durante 24-72 h a reflujo (temperatura de baño 120-125°C). La conversión se sigue por medio de cromatograma de capa fina o HPLC, cada 24 h se añaden nuevas cantidades de anilina y oxidloruro de fósforo. A continuación se elimina el disolvente a vacío y se absorbe el residuo con diclorometano. El producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo. Si el producto debía cristalizar durante la purificación en el gel de sílice, se aísla eventualmente tras lavar el gel de sílice con acetato de etilo puro con metanol puro.

Variante 2:

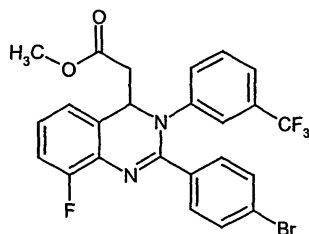
15 Como alternativa a la variante 1 se hace reaccionar en primer lugar el éster del ácido 2-aminoacilcinámico durante 24 h con oxidloruro de fósforo en tolueno a reflujo, se concentra la mezcla de reacción, entonces se añade la anilina y se calienta de nuevo la mezcla de reacción en tolueno durante 24 h a reflujo. El procesamiento se realiza según se describió en la variante 1.

Variante 3:

20 Como alternativa a las variantes 1 y 2 se suspende 1 equivalente de éster del ácido 2-acilaminocinámico del ejemplo 3A en tolueno y se mezcla con 10 equivalentes de cloruro de fosforilo. Tras agitar durante la noche a reflujo se concentra hasta sequedad y se absorbe el residuo en tolueno. A continuación se mezcla con 3 equivalentes de anilina a la temperatura de ebullición y se agita de nuevo a reflujo durante la noche. Tras separar por destilación el disolvente se disuelve en diclorometano y se lava con ácido clorhídrico 1 N y disolución de hidrogenocarbonato de sodio. Tras secar y purificar mediante cromatografía se obtiene el compuesto objetivo.

Ejemplo 6A

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

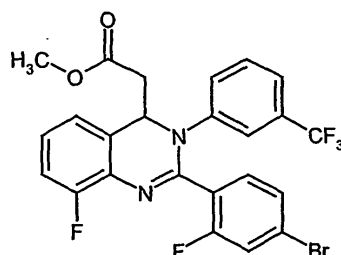


30 A partir de 30,0 g (79,3 mmol) de éster del ácido 2-acilaminocinámico del ejemplo 3A se obtienen según el protocolo general de trabajo [C-variante 1] y tras eluir el producto por la columna de gel de sílice con ciclohexano, ciclohexano / acetato de etilo 20:1, ciclohexano / acetato de etilo 20:1,5, ciclohexano / acetato de etilo 2:1, ciclohexano / acetato de etilo 1:1, acetato de etilo así como metanol, 39,3 g del producto, que aún está sin purificar. Por tanto se repite la purificación por medio de cromatografía en gel de sílice, y se obtienen 11,5 g (55% d. t.) del producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,66$ min.

Ejemplo 7A

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

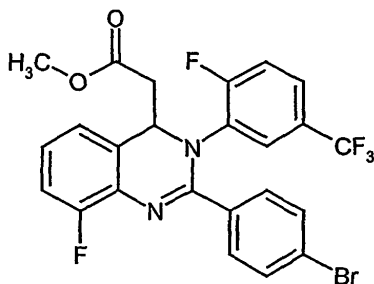


A partir de 90 mg (0,23 mmol) de éster del ácido 2-acilaminocinámico del ejemplo 4A se obtienen según el protocolo general de trabajo [C-variante 1] 35 mg (29% d. t.) del producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,66$ min.

Ejemplo 8A

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



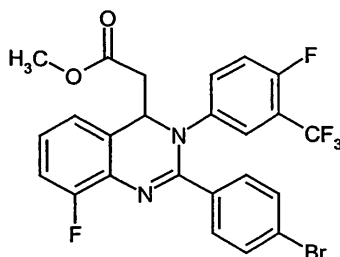
A partir de 1,0 g (2,64 mmol) de éster del ácido 2-acilaminocinámico del ejemplo 3A se obtienen según el protocolo general de trabajo [C-variante 1] 394 mg (28% d. t.) del producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,71$ min.

- 10 EM (ESI-pos): $m/z = 539$ (M+H)⁺

Ejemplo 9A

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



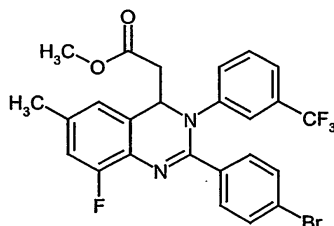
- 15 A partir de 500 mg (1,32 mmol) de éster del ácido 2-acilaminocinámico del ejemplo 3A se obtienen según el protocolo general de trabajo [C-variante 1] 610 mg (68% d. t.) del producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,70$ min.

EM (ESI-pos): $m/z = 541$ (M+H)⁺

Ejemplo 10A

Éster metílico del ácido {2-(4-bromofenil)-8-fluoro-6-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



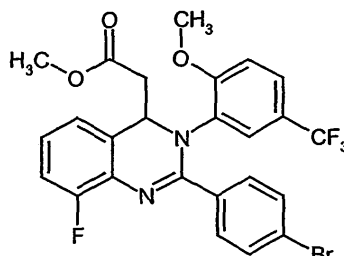
- 20 A partir de 700 mg (1,79 mmol) de éster del ácido 2-acilaminocinámico del ejemplo 5A se obtienen según el protocolo general de trabajo [C-variante 1] 1,23 g (cuantitativo) del producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,70$ min.

EM (ESI-pos): $m/z = 535$ $(M+H)^+$

Ejemplo 11A

Éster metílico del ácido {2-(4-bromofenil)-8-fluoro-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-quinazolin-4-il}acético



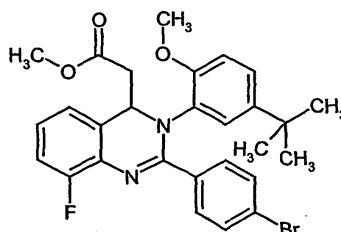
5

A partir de 260 mg (0,47 mmol) de éster del ácido 2-acilaminocinámico del ejemplo 3A se obtienen según el protocolo general de trabajo [C-variante 3] 64 mg (23% d. t.) del producto.

HPLC (procedimiento 7): $R_t = 2,97$ min.

Ejemplo 12A

10 Éster metílico del ácido {2-(4-bromofenil)-8-fluoro-3-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-3,4-dihidro-quinazolin-4-il}acético



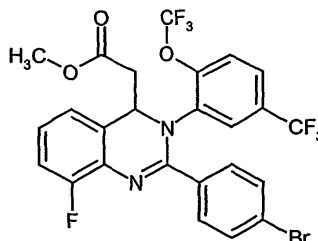
A partir de 2500 mg (6,61 mmol) de éster del ácido 2-acilaminocinámico del ejemplo 5A se obtienen según el protocolo general de trabajo [C-variante 2] 417 mg (12% d. t.) del producto.

HPLC (procedimiento 5): $R_t = 4,84$ min.

15 EM (ESI-pos): $m/z = 539$ $(M+H)^+$

Ejemplo 13A

Éster metílico del ácido {2-(4-bromofenil)-8-fluoro-3-[2-(trifluorometoxi)-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-quinazolin-4-il}acético



20 A partir de 181 mg (0,46 mmol) de éster del ácido 2-acilaminocinámico del ejemplo 5A se obtienen según el protocolo general de trabajo [C-variante 2] 150 mg (53% d. t.) del producto.

HPLC (procedimiento 5): $R_t = 5,02$ min.

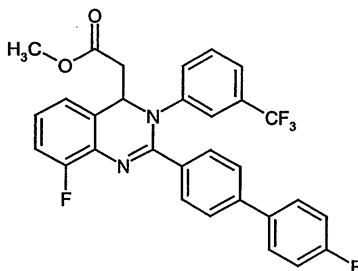
EM (ESI-pos): $m/z = 621$ $(M+H)^+$

Protocolo general de trabajo [D]: síntesis de los bifenilos por medio del acoplamiento de Suzuki

- 5 Se disponen 1,25 mmol de bromuro, 1,50 mmol de ácido borónico, 0,09 mmol de acetato de paladio(II), 0,15 mmol de tris-ciclohexilfosfina y 1,5 mol de carbonato de sodio en 18 ml de una mezcla de dioxano-agua (5:1 v/v) y se calienta la mezcla con agitación intensa durante 16 h a 80°C. A continuación se filtra la mezcla a través de una placa de filtro, se evapora con rotavapor la disolución madre a vacío y se purifica el producto por medio de HPLC preparativa (procedimiento 4) o mediante cromatografía en gel de sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo.

Ejemplo 14A

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

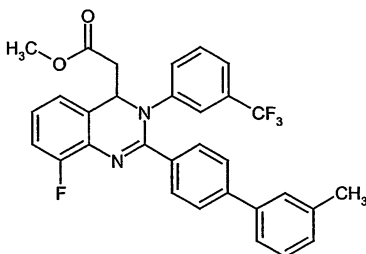


- 10 A partir de 650 mg (1,25 mmol) del bromuro del ejemplo 6A se obtienen según el protocolo general de trabajo [D] y tras purificar por medio de HPLC preparativa (procedimiento 4) 480 mg (72% d. t.) del producto.

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

Ejemplo 15A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-(3'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

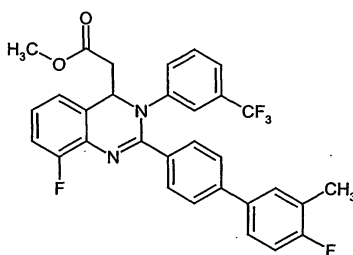


- 15 A partir de 5,0 g (9,59 mmol) del bromuro del ejemplo 6A se obtienen según el protocolo general de trabajo [D] y tras cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 9:1 (v/v) y ciclohexano/acetato de etilo 8:1 (v/v) 1,89 g (37% d. t.) del producto.

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

Ejemplo 16A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-(4'-fluoro-3'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

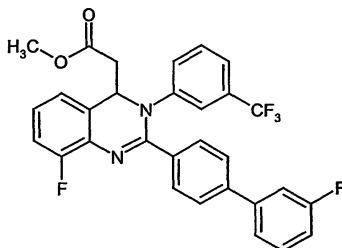


- 25 A partir de 150 mg (0,29 mmol) del bromuro del ejemplo 6A se obtienen según el protocolo general de trabajo [D] y tras purificar por medio de HPLC preparativa (procedimiento 4) 101 mg (64% d. t.) del producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,94$ min.

Ejemplo 17A

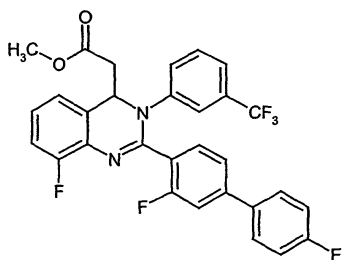
Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-(3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



- 5 A partir de 150 mg (1,25 mmol) del bromuro del ejemplo 6A se obtienen según el protocolo general de trabajo [D] y tras purificar por medio de HPLC preparativa (procedimiento 4) 118 mg (76% d. t.) del producto.

Ejemplo 18A

Éster metílico del ácido {2-(3,4'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)-8-fluoro-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

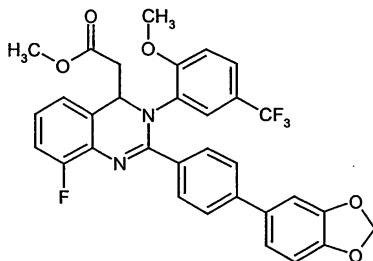


- 10 A partir de 30 mg (0,06 mmol) del bromuro del ejemplo 7A se obtienen según el protocolo general de trabajo [D] y tras purificar por medio de HPLC preparativa (procedimiento 4) 17 mg (55% d. t.) del producto.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,83$ min.

Ejemplo 19A

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

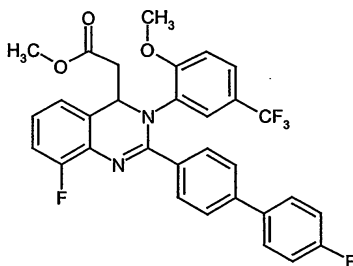


A partir de 56 mg (0,09 mmol) del bromuro del ejemplo 11A se obtienen según el protocolo general de trabajo [D] y tras purificar por medio de HPLC preparativa (procedimiento 4) 52 mg (92% d. t.) del producto.

- 20 HPLC (procedimiento 7): $R_t = 2,70$ min.

Ejemplo 20A

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



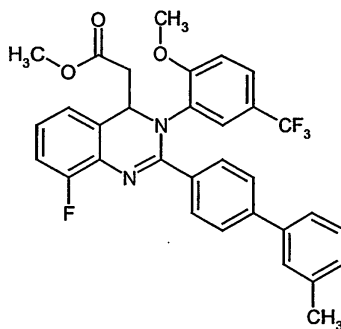
A partir de 500 mg (0,91 mmol) del bromuro del ejemplo 11A se obtienen de manera análoga al protocolo general [D] mediante reacción con 152,27 mg (1,09 mmol) de ácido 4-fluorofenilborónico, 31,83 mg (0,05 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) y 115,34 mg (1,09 mmol) de carbonato de sodio en 10 ml de 1,2-dimetoxietano y 0,5 ml de agua 370,7 mg (72% d. t.) del compuesto objetivo.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,8$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 567$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 21A

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



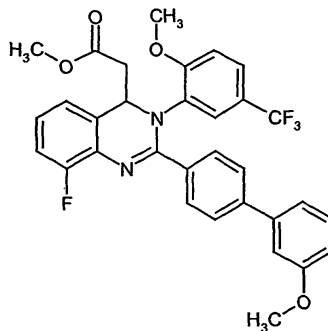
A partir de 1,00 g (1,81 mmol) del bromuro del ejemplo 11A se obtienen de manera análoga al protocolo general [D] mediante reacción con 0,30 g (2,18 mmol) de ácido 3-metilfenilborónico, 0,06 g (0,09 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y 0,23 g (2,18 mmol) de carbonato de sodio en 20 ml de 1,2-dimetoxietano y 1 ml de agua, 450,5 mg (44% d. t.) del compuesto objetivo.

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,9$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 563$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 22A

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



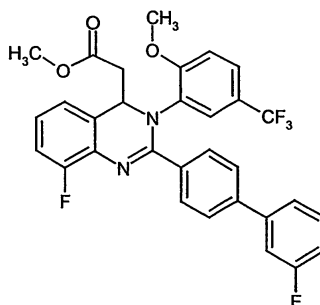
A partir de 1,00 g (1,81 mmol) del bromuro del ejemplo 11A se obtienen según el protocolo general [D] mediante reacción con 0,33 g (2,18 mmol) de ácido 3-metoxifenilborónico, 0,06 g (0,09 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y 0,23 g (2,18 mmol) de carbonato de sodio en 20 ml de 1,2-dimetoxietano y 1 ml de agua, 466 mg (44% d. t.) del compuesto objetivo.

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

EM (ESIpos): $m/z = 579$ (M+H)⁺

Ejemplo 23A

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



10

A partir de 100 mg (0,18 mmol) del bromuro del ejemplo 11A se obtienen según el protocolo general [D] mediante reacción con 30,5 mg (0,22 mmol) de ácido 3-fluorofenilborónico, 6,37 mg (0,01 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y 23,07 mg (0,22 mmol) de carbonato de sodio en 10 ml de 1,2-dimetoxietano y 0,1 ml de agua, 22,6 mg (22% d. t.) del compuesto objetivo.

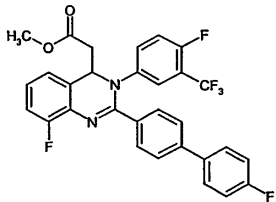
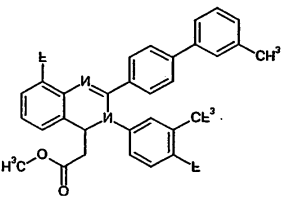
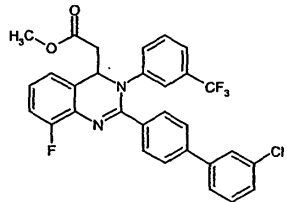
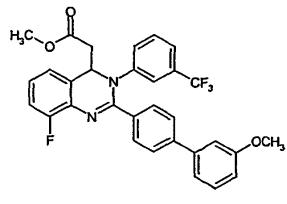
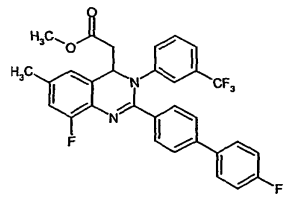
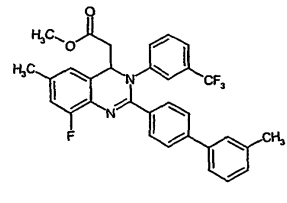
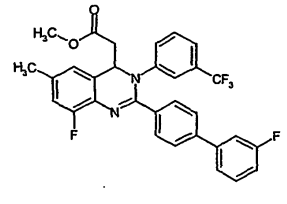
15 HPLC (procedimiento 5): $R_t = 4,9$ min.

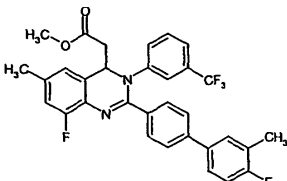
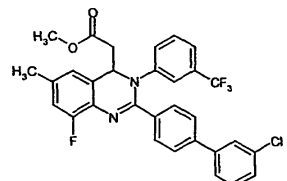
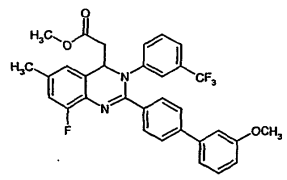
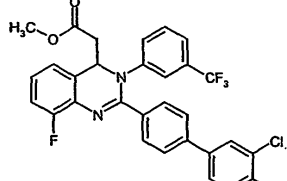
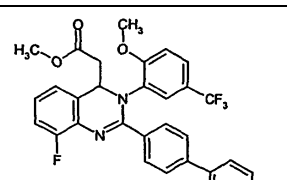
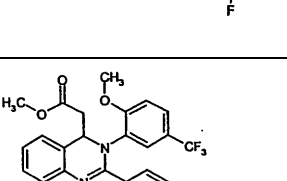
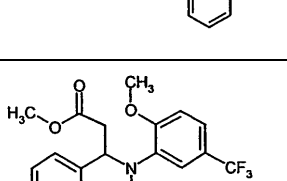
EM (ESIpos): $m/z = 567$ (M+H)⁺

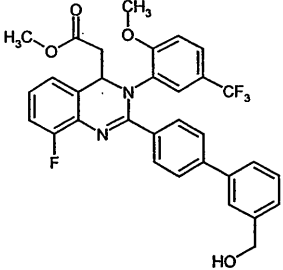
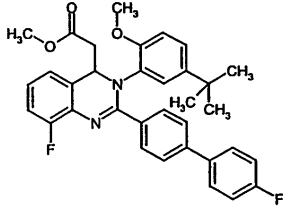
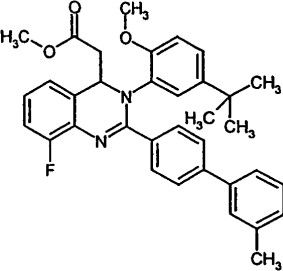
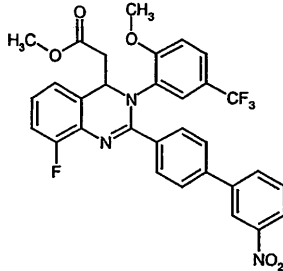
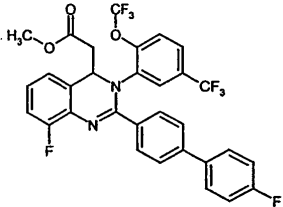
Los ejemplos 24A a 44A de la tabla 1 se preparan de manera análoga al protocolo general [D].

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Peso molecular	HPLC R_t [min,]	Procedimiento de HPLC/CL-EM	m/z (M+H) ⁺
24A		554,5	4,81	1	555
25A		550,5	4,92	1	551

Ejemplo	Estructura	Peso molecular	HPLC R _t [min,]	Procedimiento de HPLC/CL-EM	m/z (M+H) ⁺
26A		554,5	4,30	3	555
27A		550,5	5,00	1	551
28A		552,9	4,90	1	553
29A		548,5	4,75	1	549
30A		550,5	4,91	1	551
31A		546,5	5,03	1	547
32A		550,5	4,91	1	550

Ejemplo	Estructura	Peso molecular	HPLC R _t [min,]	Procedimiento de HPLC/CL-EM	m/z (M+H) ⁺
33A		564,5	5,04	1	565
34A		567	5,11	1	567
35A		562,5	4,89	1	563
36A		570,9	5,03	1	571
37A		584,5	4,80	1	585
38A		594,6	3,99	7	595
39A		578,5	4,55	5	579

Ejemplo	Estructura	Peso molecular	HPLC R _t [min,]	Procedimiento de HPLC/CL-EM	m/z (M+H) ⁺
40A		578,5	3,93	8	579
41A		554,6	5,09	5	555
42A		550,6	5,22	5	551
43A		593,5	2,97	8	594
44A		620,5	5,02	5	621

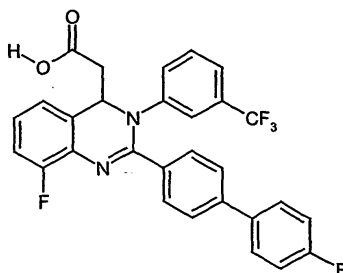
Ejemplos de realización**Protocolo general de trabajo [E]: saponificación de ésteres de los ésteres de ácido quinazolilacético**

- 5 Se disuelven 1,0 equivalentes del éster del ácido quinazolilacético en dioxano y se añaden 5,0 equivalentes de disolución de hidróxido de sodio 1 N. Se deja reaccionar durante 2 horas a 50°C y tras finalizar la reacción (control de la reacción por medio de HPLC analítica) se concentra la mezcla de reacción. El residuo se absorbe entonces en agua y se ajusta con ácido clorhídrico 1 N hasta pH = 5. Se separa por filtración el precipitado producido, se lava con

poco agua y dietiléter y se seca a alto vacío a temperatura ambiente. Como alternativa puede filtrarse el precipitado a través de un cartucho Extrelut, lavarse posteriormente con acetato de etilo y concentrarse el filtrado. En caso en el que la pureza del producto no sea suficientemente alta se purifica mediante HPLC preparativa en fase RP (procedimiento 4).

5 **Ejemplo 1**

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



A partir de 1,13 g (2,1 mmol) de éster metílico del ejemplo 14A se obtienen según el protocolo general de trabajo [E] 1,10 g (97% d. t.) del producto.

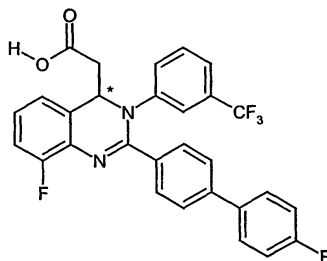
10 HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,64$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 523,4$ ($M+H$)⁺

RMN-¹H (200MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,83 (d, 2H); 7,68-7,57 (m, 5H); 7,33 (d, 2H); 7,28-7,19 (m, 5H); 7,05-7,01 (m, 1H); 5,55-5,47 (m, 1H); 2,87 (dd, 1H); 2,66 (dd, 1H).

Ejemplo 2

15 Ácido {8-fluoro-2-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



Mediante separación de 359 mg del racemato del ejemplo 1 según el procedimiento 2 se obtienen 118 mg (66% d. t.) del producto.

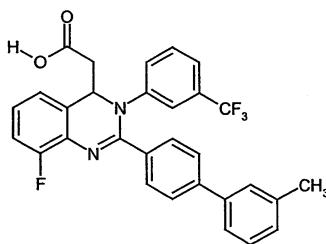
HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,62$ min.

20 EM (ESIpos): $m/z = 522,9$ ($M+H$)⁺

RMN-¹H (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,84 (d, 2H); 7,82 (d, 2H); 7,65-7,57 (m, 5H); 7,33-7,31 (m, 2H); 7,23-7,13 (m, 5H); 7,02 (d, 1H); 5,50 (t, 1H); 2,86 (dd, 1H); 2,67 (dd, 1H).

Ejemplo 3

Ácido {8-fluoro-2-(3'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 1,13 g (2,1 mmol) de éster metílico del ejemplo 15A se obtienen según el protocolo general de trabajo [E] 1,10 g (97% d. t.) del producto.

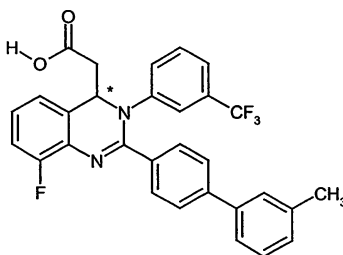
HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,74$ min.

5 EM (ESIpos): $m/z = 519$ ($M+H$)⁺

RMN-¹H (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,83 (s, 2H); 7,59 (s, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,35-7,24 (m, 6H); 7,18-7,09 (m, 3H); 7,00 (d, 1H); 5,51 (t, 1H); 2,81-2,75 (m, 1H); 2,60-2,55 (m, 1H); señal del grupo CH₃ por debajo de la señal de disolvente.

Ejemplo 4

10 Ácido {8-fluoro-2-(3'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



Mediante separación de 2,48 g del racemato del ejemplo 3 según el procedimiento 2 y nueva purificación por medio de HPLC preparativa (procedimiento 4) se obtienen 449 mg (36% d. t.) del producto.

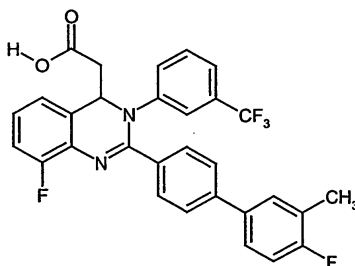
HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,72$ min.

15 EM (ESIpos): $m/z = 518,8$ ($M+H$)⁺

RMN-¹H (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,83 (d, 2H); 7,61-7,59 (m, 3H); 7,45 (s, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,35-7,31 (m, 3H); 7,24-7,14 (m, 4H); 7,02 (d, 1H); 5,50 (dd, 1H); 2,86 (dd, 1H); 2,67 (dd, 1H); 2,38 (s 3H).

Ejemplo 5

Ácido {8-fluoro-2-(4'-fluoro-3'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



20

A partir de 80 mg (0,15 mmol) de éster metílico del ejemplo 16A se obtienen según el protocolo general de trabajo [E] 36 mg (46% d. t.) del producto.

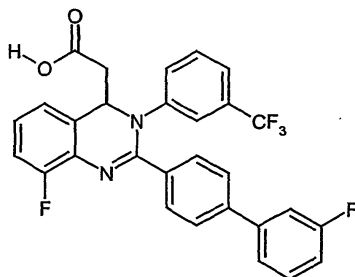
HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,75$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 537$ ($M+H$)⁺

RMN-¹H (300MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,84-7,79 (m, 2H); 7,59-7,41 (m, 5H); 7,33-7,31 (m, 2H); 7,25-7,01 (m, 5H); 5,52-5,47 (m, 1H); 2,86 (dd, 1H); 2,68 (dd, 1H); 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 6

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



5

A partir de 80 mg (0,15 mmol) de éster metílico del ejemplo 17A se obtienen según el protocolo general de trabajo [E] 75 mg (95% d. t.) del producto.

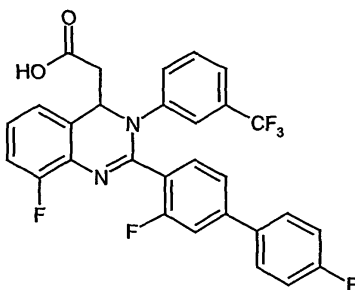
HPLC (procedimiento 1): R_t=4,61 min.

EM (ESIpos): m/z = 523 (M+H)⁺

- 10 RMN-¹H (300MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,87-7,83 (m, 2H); 7,64-7,59 (m, 3H); 7,48-7,29 (m, 5H); 7,25-7,09 (m, 4H); 7,04-7,01 (m, 1H); 5,52-5,47 (m, 1H); 2,86 (dd, 1H); 2,68 (dd, 1H).

Ejemplo 7

Ácido {2-(3,4'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)-8-fluoro-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



- 15 A partir de 15 mg (0,03 mmol) de éster metílico del ejemplo 18A se obtienen según el protocolo general de trabajo [E] 14 mg (96% d. t.) del producto.

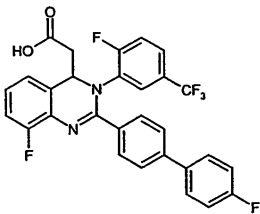
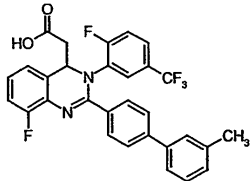
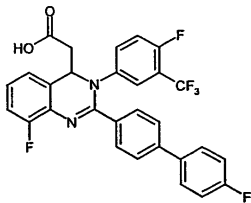
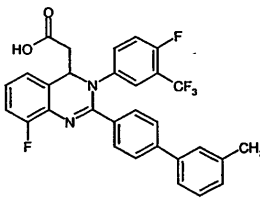
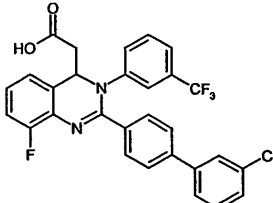
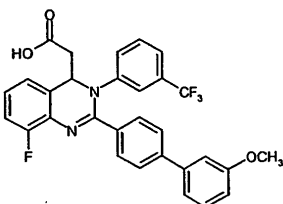
HPLC (procedimiento 1): R_t = 4,65 min.

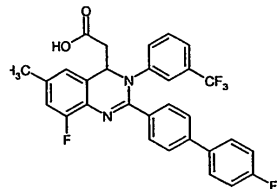
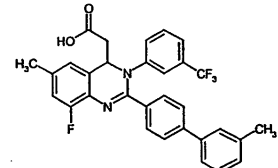
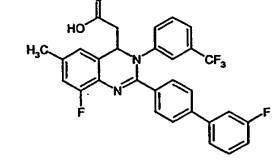
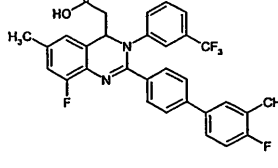
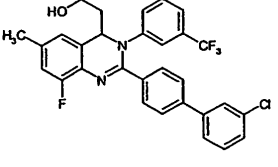
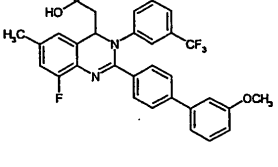
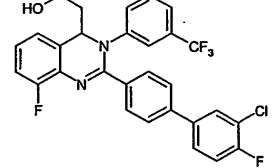
EM (ESIpos): m/z = 541 (M+H)⁺

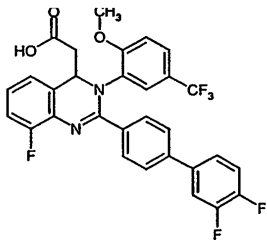
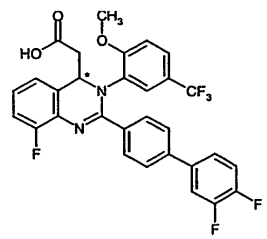
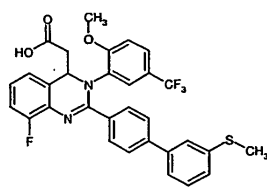
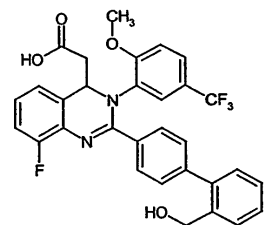
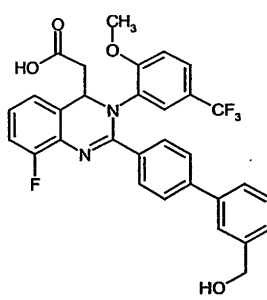
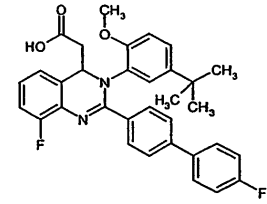
- 20 RMN-¹H (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 2,77 (dd, 1H); 3,02 (dd, 1H); 5,51 (t, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,10-7,25 (m, 5H); 7,37(s, 3H); 7,47-7,55 (m, 2H); 7,57-7,67 (m, 2H); 7,86 (dd, 1H).

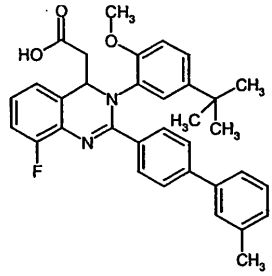
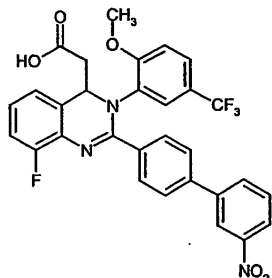
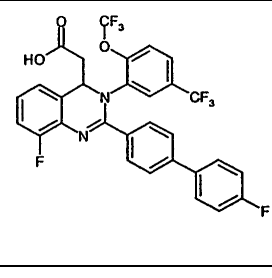
Los ejemplos 8 a 29 de la tabla 2 se preparan de manera análoga al protocolo general [E].

Tabla 2

Ejemplo	Estructura	Peso molecular	HPLC R _t [min.]	Procedimiento de HPLC/CL-EM	m/z (M+H) ⁺
8		540,5	4,0	3	541
9		536,5	4,1	3	537
10		540,5	4,0	3	541
11		536,5	4,1	3	537
12		538,9	4,81	1	539
13		534,5	4,66	1	535

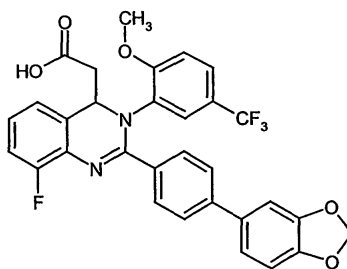
Ejemplo	Estructura	Peso molecular	HPLC R _t [min.]	Procedimiento de HPLC/CL-EM	m/z (M+H) ⁺
14		536,5	4,61	1	537
15		532,5	4,71	1	533
16		536,5	4,61	1	537
17		550,5	4,73	1	551
18		553,0	4,72	1	553
19		548,5	4,6	1	549
20		556,9	4,75	1	557

Ejemplo	Estructura	Peso molecular	HPLC R _t [min.]	Procedimiento de HPLC/CL-EM	m/z (M+H) ⁺
21		570,5	4,6	1	571
22		570,5	4,6	5	571
23		580,6	3,1	7	581
24		564,5	3,8	8	565
25		564,5	2,4	3	565
26		540,6	2,8	7	541

Ejemplo	Estructura	Peso molecular	HPLC R _t [min.]	Procedimiento de HPLC/CL-EM	m/z (M+H) ⁺
27		536,6	5,0	1	537
28		579,5	3,2	7	580
29		606,5	4,9	1	607

Ejemplo 30

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



- 5 A partir de 56 mg (0,09 mmol) de éster metílico del ejemplo 19A se obtienen según el protocolo general de trabajo [E] 52 mg (92% d. t.) del producto.

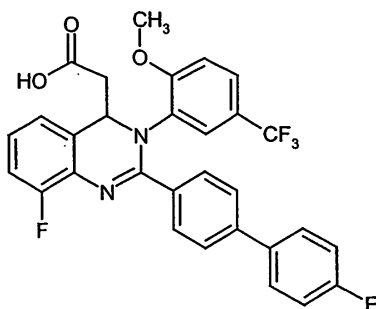
HPLC (procedimiento 7): R_t= 3,13 min.

EM (ESIpos): m/z = 579 (M+H)⁺

- 10 RMN-¹H (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7,70 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,50-7,40 (m, 4H); 7,14-7,08 (m, 4H); 6,94-6,88 (m, 2H); 5,13 (dd, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,05-3,00 (m, 2H); 2,62 (dd, 2H).

Ejemplo 31

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



A partir de 38,90 mg (0,07 mmol) del éster del ejemplo 20A se obtienen de manera análoga al protocolo general de trabajo [E] mediante reacción con 8,24 mg (0,21 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de dioxano, 29 mg (76% d. t.) del compuesto objetivo.

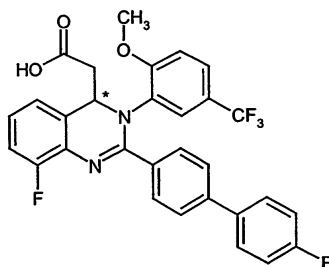
- 5 HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,6$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 553$ (M+H)⁺

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,55-2,63 (m, 2H); 3,62 (s, 3H); 5,13-5,30 (m, 1H); 6,90- 7,80 (m, 14H); 12,5-12,8 (s a, 1H).

Ejemplo 32

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



Mediante separación de 172 mg del racemato del ejemplo 31 según el procedimiento 9 y nueva purificación por medio de cromatografía en gel de sílice (diclorometano, diclorometano/metanol 10:1) se obtienen 60 mg (35% d. t.) del producto.

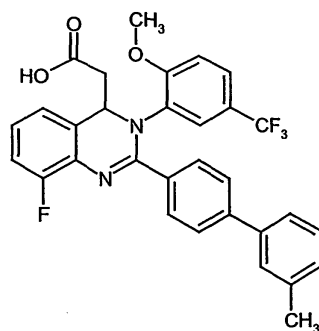
- 15 HPLC (procedimiento 5): $R_t = 4,6$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 553$ (M+H)⁺

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,60-2,90 (m b, 2H); 3,10-3,80 (s a, 3H); 5,00-5,20 (m, 1H); 6,80- 7,80 (m, 14H).

Ejemplo 33

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



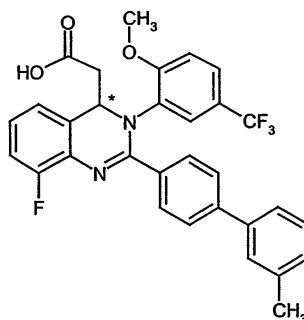
A partir de 450 mg (0,80 mmol) del éster del ejemplo 21A se obtienen de manera análoga al protocolo general de trabajo [E] mediante reacción con 96 mg (2,40 mmol) de hidróxido de sodio en 21,5 ml de dioxano 407,5 mg (93% d. t.) del compuesto objetivo.

- 5 HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,7$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 549$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 34

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



- 10 Mediante separación de 407,5 mg del racemato del ejemplo 33 según el procedimiento 10 y nueva purificación por medio de cristalización en dietiléter se obtienen 153,6 mg (38% d. t.) del producto.

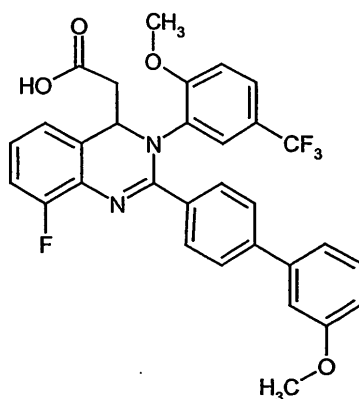
HPLC (procedimiento 5): $R_t = 4,7$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 549$ ($M+H$)⁺

- 15 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,35 (s, 3H), 2,50-2,60 (m, 1H); 2,90-3,10 (m, 1H), 3,40-3,80 (s a, 3H); 5,10-5,20 (m, 1H); 6,90-7,75 (m, 14H); 12,5-12,7 (s a, 1H).

Ejemplo 35

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



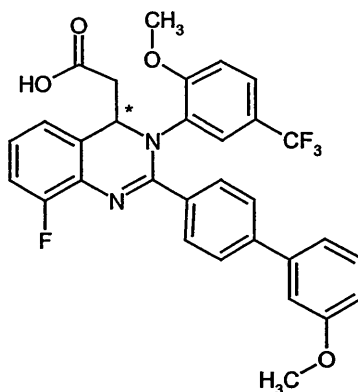
A partir de 459 mg (0,79 mmol) del éster del ejemplo 22A se obtienen de manera análoga al protocolo general de trabajo [E] mediante reacción con 95,2 mg (2,38 mmol) de hidróxido de sodio en 54 ml de dioxano, 383 mg (86% d. t.) del compuesto objetivo.

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

EM (ESIpos): $m/z = 565$ (M+H)⁺

Ejemplo 36

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



- 10 Mediante separación de 46 mg del racemato del ejemplo 35 según el procedimiento 6 y nueva purificación por medio de cristalización en dietiléter se obtienen 13 mg (28% d. t.) del producto.

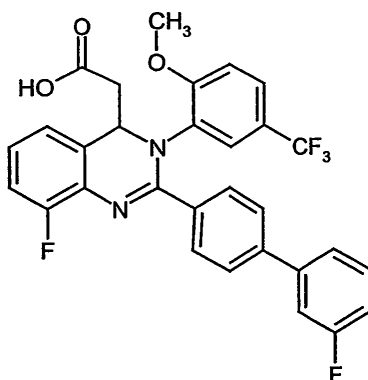
HPLC (procedimiento 5): $R_t = 4,6$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 565$ (M+H)⁺

- 15 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,50-2,60 (m, 1H); 2,90-3,10 (m, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 5,10-5,20 (m, 1H); 6,90-7,75 (m, 14H); 12,5-12,7 (s a, 1H).

Ejemplo 37

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



A partir de 20,00 mg (0,04 mmol) del éster del ejemplo 23A se obtienen de manera análoga al protocolo general de trabajo [E] mediante reacción con 4,24 mg (0,11 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de dioxano, 18,7 mg (96% d. t.) del compuesto objetivo.

5 HPLC (procedimiento 5): $R_t = 4,6$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 553$ (M+H)⁺

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,50-2,65 (m, 1H); 2,90-3,10 (m, 1H), 3,50-3,7 (s a, 3H); 3,80 (s, 3H); 5,10-5,20 (m, 1H); 6,90-7,75 (m, 14H), 12,50-12,60 (s a, 1H).

B. Evaluación de la actividad fisiológica

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

Pruebas de citopatogenicidad anti-HCMV (citomegalovirus antihumano)

Los compuestos de prueba se usan como disoluciones 50 milimolar (mM) en dimetilsulfóxido (DMSO). Como compuestos de referencia sirven ganciclovir, foscarnet y cidofovir. Tras la adición de respectivamente 2 μ l de las disoluciones madre de DMSO 50, 5, 0,5 y 0,05 mM a en cada caso 98 μ l de medio de cultivo celular en la fila 2 A-H en determinación doble se realizan diluciones 1:2 con en cada caso 50 μ l de medio hasta la fila de la placa de 96 pocillos. Los pocillos en las filas 1 y 12 contienen en cada caso 50 μ l de medio. En los pocillos se pipetea entonces en cada caso 150 μ l de una suspensión de 1×10^4 células (fibroblastos de prepucio humanos [NHDF]) (fila 1 = control celular) o en las filas 2-12 una mezcla de células NHDF infectadas por HCMV y no infectadas (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 en 250-0,0005 μ M. Las placas se incuban durante 6 días a 37°C/5% de CO₂, es decir, hasta que en los controles de virus se hayan infectado todas las células (100% de efecto citopático [ECP]). Los pocillos se fijan luego mediante la adición de una mezcla de formalina y colorante Giemsa y se colorean (30 minutos), se lavan con agua bidestilada y se secan en el armario de secado a 50°C. Posteriormente, las placas se evalúan visualmente con un microscopio *overhead* (Plaque Multiplier de la empresa Technomara).

Los siguientes datos pueden determinarse de las placas de prueba:

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

30 CE₅₀ (HCMV) = concentración de sustancia en μ M que inhibe el ECP (efecto citopático) en un 50% en comparación con el control viral sin tratar;

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

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

Tabla A

N.º de ejemplo	CC ₅₀ de NHDF [µM]	CE ₅₀ de HCMV [µM]	IS de HCMV
1	15	0,1	150
2	12	0,07	171
3	15	0,13	115
4	8,6	0,06	143
5	12	0,74	16
6	12	0,35	34
7	31	1,8	17
32	15	0,01	1500
36	15	0,01	1500

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

Modelo de xenoinjerto-Gelfoam® de HCMV

Animales:

Se adquieren ratones con inmunodeficiencia femeninos de 3-4 semanas de edad (16-18 g), Fox Chase SCID o Fox Chase SCID-NOD o SCID de color beige de criadores comerciales (Bomholtgaard, Jackson). Los animales se mantienen en condiciones estériles (incluyendo paja y alimento) en aisladores.

Cría de virus:

Se cría el citomegalovirus humano (HCMV), cepa Davis o AD169, *in vitro* sobre fibroblastos de prepucio embrionarios humanos (células NHDF). Después de la infección de las células NHDF con una multiplicidad de infección (M.O.I.) de 0,01, las células infectadas con el virus se cultivan durante 5-7 días más tarde y se conservan en presencia del mínimo medio esencial (MEM), suero de ternero fetal al 10% (FCS) con DMSO al 10% a -40°C. tras la dilución en serie de las células infectadas con virus en etapas de a 10, se realiza la determinación de la titulación en placas de 24 pocillos de células NHDF confluentes, tras la coloración vital con rojo neutro o fijación y coloración con una mezcla de formalina-Giemsa (según se describe en B).

Preparación de las esponjas, trasplante, tratamiento y evaluación

En primer lugar, se humedecen esponjas de colágeno de un tamaño de 1x1x1 cm (Gelfoam®, empresa Peasel & Lorey, N.º. de pedido 407534; K. T. Chong *et al.*, Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, pág. 439; P.M. Kraemer *et al.*, Cancer Research 1983, (43): 4822-4827), con solución salina tamponada con fosfato (PBS), se eliminan las burbujas de aire encerradas por desgasificado y luego se almacenan en MEM + 10% de FCS. Se desprenden 1×10^6 de células NHDF infectadas con el virus (infección con HCMV-Davis M.O.I. = 0,01) tres horas después de la infección y se dejan gotear en 20 µl de MEM, 10% de FCS sobre una esponja húmeda. Opcionalmente tras 12-13 horas se aplican sobre las esponjas infectadas 5 ng/µl de factor básico de crecimiento de fibroblasto (bFGF) en 25 µl de PBS/0,1% de BSA/DTT 1 mM y se incuban durante 1 hora. Para el trasplante, los ratones con inmunodeficiencia se anestesian con avertina o con una mezcla de azepromazina-xilacina y quetamina, se elimina el pelaje del lomo usando una rasuradora, se abre la epidermis 1-2 cm, se descarga y se implantan las esponjas húmedas debajo de la piel del lomo. La herida de la intervención se cierra con adhesivo para tejidos. 24 horas tras el trasplante, se tratan los ratones durante un periodo de tiempo de 8 días tres veces por día (7.00 horas y 14.00 horas y 19.00 horas) dos veces por día (8.00 horas y 17.00 horas) o una vez por día (14.00 horas) por vía peroral con la sustancia. La dosis diaria asciende, por ejemplo, a 3 ó 10 ó 30 ó 60 ó 100 mg/kg de peso corporal, el volumen de administración es de 10 ml/kg de peso corporal. La formulación de las sustancias se realiza en forma de una suspensión de tilosa al 0,5% con un 2% de DMSO. 9 días tras el trasplante y 16 horas tras la última administración de sustancia, los animales son sacrificados de modo indoloro y se extrae la esponja. Las células infectadas con el virus son liberadas mediante digestión con collagenasa (330 U/ 1,5 ml) de la

- 5 esponja y son conservadas en presencia de MEM, suero fetal de ternero al 10%, 10% de DMSO a -140°C. La evaluación se realiza tras la dilución serial de las células infectadas con virus en etapas de a 10 mediante la determinación de la titulación en placas de 24 pocillos de células de NHDF confluentes tras la coloración vital con rojo neutro o tras la fijación y coloración con una mezcla de formalina-Giemsa (según se describe en B). Se determina el número de partículas de virus infecciosas tras el tratamiento con la sustancia en comparación con el grupo control tratado con placebo.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

10 **Composición:**

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

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

Preparación:

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

Suspensión administrable por vía oral:

20 **Composición:**

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

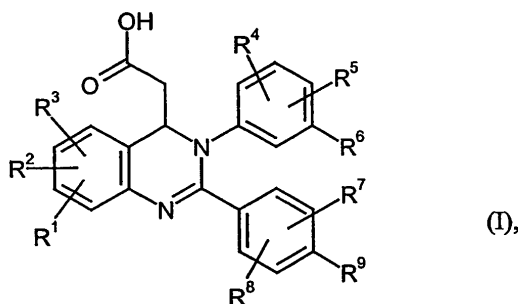
Una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



en la que

- 5 R¹, R² y R³ independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo, alcoxilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,
- R⁴ y R⁵ independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo, alcoxilo, ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo o trifluorometoxilo,
- R⁶ representa alquilo, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,
- 10 R⁷ y R⁸ independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxilo y
- R⁹ representa arilo o 1,3-benzodioxol-5-ilo, pudiendo estar arilo y 1,3-benzodioxol-5-ilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por alcoxilo, alquiltio, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, halógeno, carbamoilo, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, nitro y eventualmente alquilo sustituido con hidroxilo,
- 15 o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales .

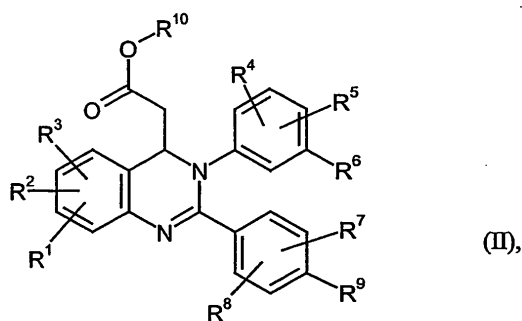
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

- R¹, R² y R³ independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, ciano, hidroxilo, aminocarbonilo o nitro,
- R⁴ y R⁵ independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, alquilo o alcoxilo,
- 20 R⁶ representa trifluorometilo, iso-propilo o terc-butilo,
- R⁷ y R⁸ independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃ y
- R⁹ representa fenilo o 1,3-benzodioxol-5-ilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, carboxilo, alquil(C₁-C₆)carbonilo, alcox(C₁-C₆)carbonilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, amino, alquil(C₁-C₆)amino y nitro,
- 25 o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que

- R¹ y R² representan hidrógeno,
- R³ representa flúor,
- 30 R⁴ y R⁵ independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor o alcoxilo,
- R⁶ representa trifluorometilo,
- R⁷ y R⁸ representan hidrógeno y
- R⁹ representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo constituido por metilo, metoxilo, flúor y cloro,
- 35 o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

4. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** un compuesto de fórmula



en la que

- 5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, y
 R^{10} representa alquilo, de manera preferida metilo o etilo,

se hace reaccionar con una base.

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

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

7. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para fabricar un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones por virus.

8. Uso según la reivindicación 7, **caracterizado porque** la infección por virus es una infección con el citomegalovirus humano (HCMV) u otro representante del grupo de *Herpes viridae*.

- 15 9. Fármaco según la reivindicación 6 para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones por virus.

10. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, fármaco según la reivindicación 6 o un fármaco obtenido según la reivindicación 7 u 8 para su uso en un procedimiento para combatir infecciones por virus en seres humanos y animales.