

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 334**

51 Int. Cl.:
C07D 239/70 (2006.01)
C07C 255/60 (2006.01)
C07C 233/43 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02755271 .0**
96 Fecha de presentación: **30.08.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1421069**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2004**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE
CICLOPENTA[G]QUINAZOLINA.**

30 Prioridad:
31.08.2001 GB 0121214
18.12.2001 US 340244 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.12.2011

73 Titular/es:
BTG INTERNATIONAL LIMITED
5 FLEET PLACE
LONDON EC4M 7RD, GB

72 Inventor/es:
BAVETSIAS, Vassilios

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 371 334 T3

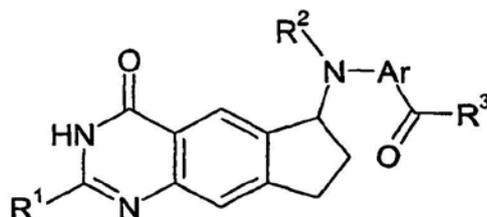
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimiento para la preparación de derivados de ciclopenta[G]quinazolina

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ciertos derivados de ciclopenta[g]-quinazolina que son intermedios en la preparación de derivados de ciclopenta[g]-quinazolina que poseen actividad anti-cancerígena.

5



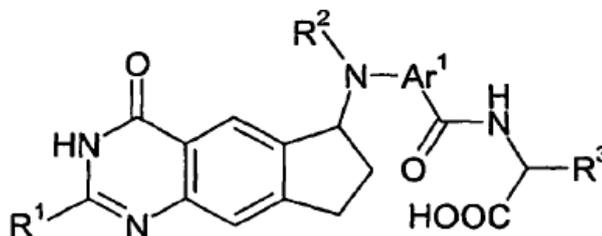
en la que R³ es un grupo de una de las siguientes fórmulas:



o R³ es un aminoácido que se produce de forma natural unido a N seleccionado entre el grupo que consiste en L-alanina, L-leucina, L-isoleucina, L-valina y L-fenilalanina.

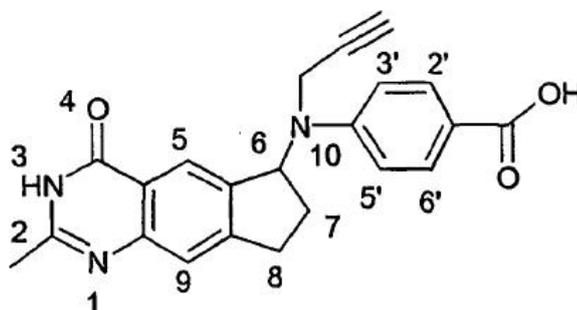
10

Ejemplos adicionales de estos compuestos se definen en el documento WO-A-95/30673 (British Technology Group Limited), que describe ciclopenta[g]quinazolinonas de fórmula:



La síntesis de estos compuestos de ciclopenta[g]quinazolina está descrita en la publicación J. Med. Chem., 2000, 43, 1910-1926 Bavetsias et al.). Cuando R¹ representa un grupo metilo, R² un grupo propargilo y Ar¹ un grupo fenileno, entonces el ácido 4-{N-[(6RS)-2-metil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}benzoico:

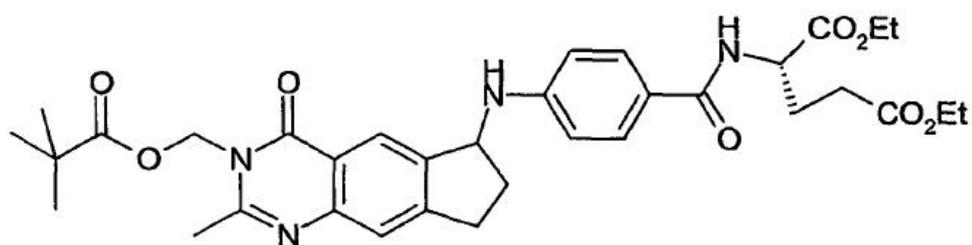
15



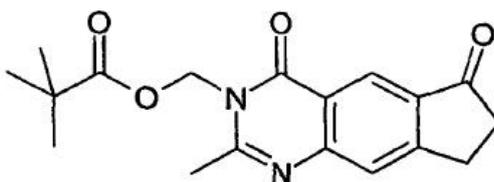
es el intermedio clave para la síntesis de esta clase de compuestos, y ha sido preparado a partir de ácido N-(4-{N-[(6RS)-2-metil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]-quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}benzoil)-L-glutámico mediante la escisión enzimática de su residuo glutámico, como se describe también en J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 1495 (Marriott et al.). El grupo propargilo en este intermedio es introducido bajo condiciones bastante enérgicas usando bromuro de propargilo y carbonato de calcio en DMA [N,N-dimetilacetamida] a 100°C. Esta reacción es facilitada cuando está presente una funcionalidad amido en una posición para respecto al N¹⁰-H, en comparación con un compuesto que tiene un éster como CO₂Bu^t. Por lo tanto, esta etapa tiene que ser realizada sobre un compuesto de fórmula:

20

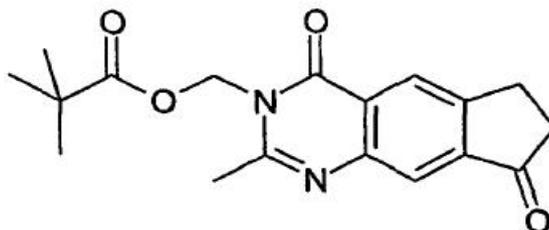
25



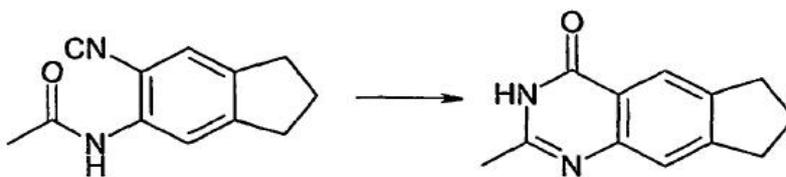
Esta tiene un residuo glutámico que tiene que ser escindido para generar nuevamente COOH, usando la enzima carboxipeptidasa G, que es muy cara. A su vez, ha sido preparada mediante aminación de una cetona de fórmula:



- 5 No está disponible ninguna síntesis regioespecífica de esta ciclopentanona, por lo que la síntesis incluye la oxidación del correspondiente ciclopentano con hidroperóxido de terc-butilo y óxido de cromo (VI) en diclorometano, y desechando completamente con residuo el subproducto isómero:



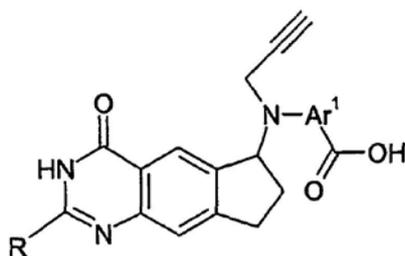
- 10 La etapa de cierre del anillo se realiza incluso anteriormente en el esquema, por medio de la siguiente reacción, usando peróxido de hidrógeno e hidróxido de sodio en etanol y agua a 50°C:



Por tanto, la técnica anterior puede ser resumida como las siguientes etapas principales:

- cierre del anillo;
- protección;
- 15 • oxidación;
- aminación reductora;
- propargilación;
- desprotección; y
- escisión enzimática del residuo glutámico.

Se ha desarrollado ahora una vía mejorada para este intermedio clave en el que el grupo propargilo es introducido en la penúltima etapa usando el complejo (propargil)Co₂(CO)₆⁺ como sintón de propargilo electrofílico. Consecuentemente, la presente invención comprende un procedimiento para la preparación de una ciclopenta{g}-quinazolina de fórmula (I):



(I)

5

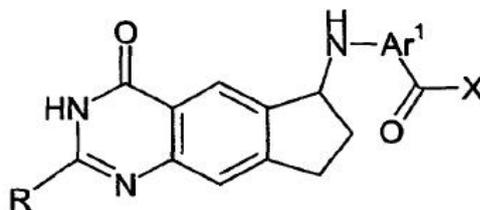
en la cual:

R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄ o cianoalquilo C₁₋₄; o

R es un grupo A(CH₂)_p en la que A es R⁰O o R⁰R¹N en que R⁰ y R¹ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueniilo C₃₋₄, alquinilo C₃₋₄, hidroxialquilo C₂₋₄, halogenoalquilo C₂₋₄ o cianoalquilo C₁₋₄ o R⁰ y R¹ junto con el N intermedio forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros y p es un número entero en el intervalo de 0 a 4; y Ar¹ es fenileno, tiofenodiilo, tiazolodiilo, piridinodiilo o pirimidinodiilo que puede portar opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; o un éster o amida del mismo;

10

que incluye la etapa de hacer reaccionar un éster o amida de fórmula (II):



(II)

15

en la que R y Ar¹ son como se definieron anteriormente y X es un grupo alcoxi, ariloxi o amino opcionalmente sustituido; o un derivado protegido;

con un complejo que contiene el ion (propargil)Co₂(CO)₆⁺.

El complejo que contiene el ion (propargil)Co₂(CO)₆⁺ es preferentemente la sal de tetrafluoroborato de fórmula (propargil)Co₂(CO)₆⁺BF₄⁻. Esta se prepara convenientemente a partir del correspondiente derivado hidroxilo de HO(propargil)Co₂(CO)₆ mediante reacción con una solución de HBF₄ en dietil-éter. Se puede preparar también *in situ* mediante tratamiento del correspondiente derivado hidroxilo HO(propargil)Co₂(CO)₆ con un ácido de Lewis como BF₃·Et₂O. El propio derivado hidroxilo puede ser preparado haciendo reaccionar el complejo de cobalto disponible en el comercio [Co₂(CO)₈] con alcohol propargílico en diclorometano.

20

La reacción del éster o amida de fórmula (II) con un complejo que contiene el ion (propargil)Co₂(CO)₆⁺ es un ejemplo de la reacción de Nicholas (véase K.-D. Roth and U. Muller, *Tetrahedron Letters* 1993, **34**, 2919 and K. L. Salazar and K. M. Nicholas, *Tetrahedron* 2000, **56**, 2211). Sin embargo, nunca ha sido usada en el contexto de los derivados de ciclopenta[g]quinazolina. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico anhidro, como diclorometano, en presencia de una base orgánica como N,N-diisopropiletilamina a temperatura ambiente.

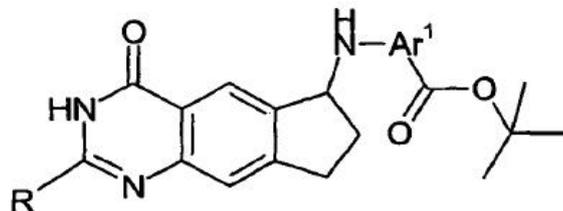
25

La reacción se puede realizar en un disolvente orgánico anhidro como diclorometano o dimetoxietano (DME) en presencia de una base a temperaturas que varían en el intervalo entre -30°C y temperatura ambiente bajo argón. Preferentemente, la reacción es en diclorometano anhidro usando N,N-diisopropiletilamina como base a temperatura ambiente bajo argón.

30

El uso de $(\text{propargil})\text{Co}_2(\text{CO})_6^+$ proporciona una gran versatilidad en la vía sintética que puede ser usada y las condiciones más suaves consiguientes significan que no hay necesidad de tener un grupo glutamato en el lado derecho de la molécula antes de que tenga lugar, como en el procedimiento de la técnica anterior. Por tanto, la reacción se puede hacer usando un éster como el compuesto de fórmula (II). Convenientemente, la reacción se puede realizar sobre el éster terc-butílico de fórmula (IIA):

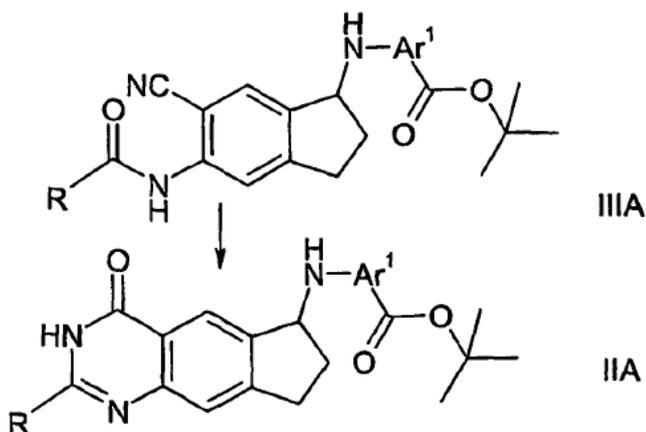
5



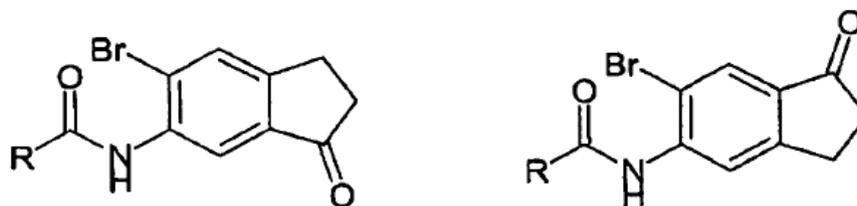
(IIA)

La funcionalidad éster puede ser hidrolizada al correspondiente ácido bajo condiciones estándar, por ejemplo, con ácido trifluoroacético en el caso del éster terc-butílico de fórmula (IIA).

10 La reacción de cierre del anillo del núcleo de la estructura se puede realizar en una fase posterior en la secuencia de reacciones. Puede ser conseguida a través de la etapa:



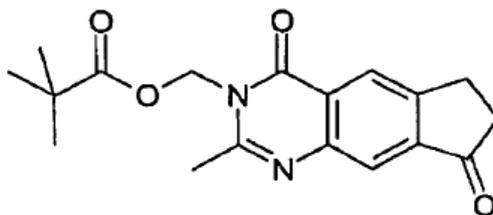
Esto significa que el esquema de reacciones es significativamente diferente de la publicada. Tiene también la ventaja de que la etapa de oxidación para introducir el grupo cetona (que seguidamente se hace reaccionar adicionalmente) se hace con anterioridad en el esquema. Esta etapa produce dos isómeros posicionales:



15

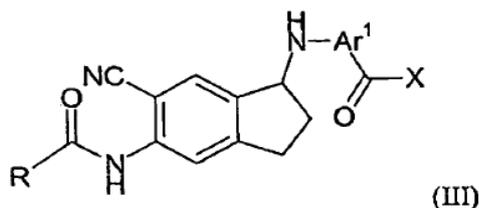
y el primero de estos puede ser desechado, con lo que no hay necesidad de usar el doble de cantidad de reactivos con posterioridad. Esta funcionalidad oxo, necesaria para la formación del enlace $\text{C}_6\text{-N}^{10}$ a través de una reacción de aminación reductora, es introducida en las etapas iniciales de la síntesis, mientras que el anillo ciclopenta[g]quinazolina es construido después de la formación del enlace $\text{C}^6\text{-N}$, haciendo que esta vía sea más simple y más flexible. Esto resulta favorable respecto al procedimiento de la técnica anterior, en la que el compuesto:

20



tuvo que ser desechado en las fases posteriores de la síntesis.

El éster o amida de fórmula (II) puede ser preparado mediante una abertura del anillo de un compuesto de fórmula (III):



5 en la que R y Ar¹ son como se definieron anteriormente y X es un grupo alcoxi, ariloxi o amino opcionalmente sustituido; o un derivado protegido del mismo;

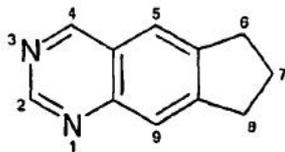
para formar un compuesto de fórmula (II) como se definió anteriormente;

o un derivado protegido del mismo.

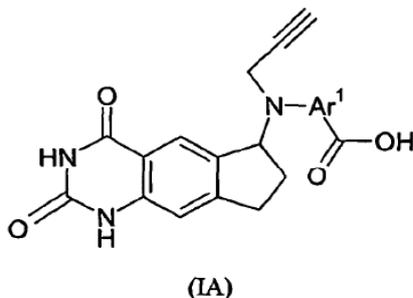
10 Son posibles diversas condiciones de la reacción. Pueden ser usadas condiciones ácidas (ácido acético/ácido sulfúrico, 100°C, agitación durante unas pocas horas) como se describe por R. H. Lemus et al., J. Org. Chem. 1992, 57, 5649-5660 para la preparación de quinazolin-4-onas a partir de o-amidobenzamidas. Sin embargo, es preferido el uso de peróxido de hidrógeno en condiciones básicas. Por ejemplo, son posibles condiciones similares a las usadas para preparar quinazolin-4-onas a partir de orto-amidobenzonitrilos con urea/peróxido de hidrógeno, agua/acetona y carbonato de potasio (véase Bandgar, Synth. Communications, 1997 27(12), 2065-2068). La
15 reacción se realiza convenientemente usando peróxido de hidrógeno e hidróxido de sodio en etanol y agua a una temperatura elevada, de aproximadamente 55°C.

La secuencia de etapas, en contraste con la secuencia de la técnica anterior anteriormente expuesta, es ahora:

- protección (opcional);
 - 20 • oxidación;
 - aminación reductora;
 - cierre del anillo;
 - propargilación; y
 - desprotección (opcional).
- 25 En esta memoria descriptiva, los términos "alquilo", "alqueno", "alquino" y "alquino" incluyen grupos de cadena tanto lineal como ramificada, pero las referencias a grupos alquilo o alqueno individuales, como "propilo", son específicos para el grupo de cadena lineal solamente. Se aplica una normativa análoga a otros términos genéricos. Además de ello, el sistema de numeración usado para el núcleo de ciclopenta[g]quinazolina es el convencional, como se muestra a continuación:



- Se observará que una ciclopenta[g]quinazolina de la invención contiene al menos un átomo de carbono asimétrico [presente en el punto de unión del grupo amino al sistema de anillos tricíclico] y, por lo tanto, puede existir en formas racémicas y ópticamente activas. Debe entenderse que esta invención abarca formas activas tanto racémicas como ópticamente activas de ciclopenta[g]quinazolinas, perteneciendo a los conocimientos generales de la técnica el modo en que estas formas ópticamente activas pueden ser obtenidas mediante síntesis estereoespecífica o mediante separación de una mezcla de compuestos isómeros. Debe apreciarse que un isómero puede ser de más interés que otro debido a la naturaleza de la actividad que exhiba el producto final o debido a propiedades físicas superiores, por ejemplo, la solubilidad acuosa.
- 5 Debe entenderse también que una ciclopenta[g]quinazolina de fórmula (I) puede exhibir el fenómeno del tautomerismo y que las fórmulas mostradas en esta memoria descriptiva representan solamente una de las posibles formas tautómeras. Por lo tanto, debe entenderse que la invención no está limitada meramente a una forma tautómera cualquiera que esté ilustrada. Por ejemplo, en el caso de que R sea simplemente hidroxilo (o, dicho de otro modo, un grupo $A(CH_2)_p$ en la que A es HO y p es 0), la ciclopenta[g]-quinazolina de fórmula (I) es probable que exista en su forma tautómera ceto, es decir, 2-oxo, de fórmula (IA):
- 10
- 15



y los intermedios es análogamente probable que existan en esta forma.

Debe entenderse también que ciertas ciclopenta[g]quinazolinas de fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas así como sin solvatar como, por ejemplo, las formas hidratadas.

- 20 Un valor adecuado para R, R^0 o R^1 cuando es alquilo C_{1-4} , o para un sustituyente alquilo C_{1-4} que pueda estar presente en Ar^1 es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Un valor adecuado para R cuando es alcoxi C_{1-4} o para un sustituyente alcoxi C_{1-4} que pueda estar presente en Ar^1 es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o butoxi.

- 25 Un valor adecuado para un sustituyente halógeno que puede estar presente en Ar^1 es, por ejemplo, flúor, cloro o bromo.

Un valor adecuado para R cuando es alqueno C_{2-4} es, por ejemplo, vinilo, prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo o 2-metilprop-2-enilo; y cuando es alquino C_{2-4} es, por ejemplo, etinilo, prop-2-inilo o but-3-inilo. Un valor adecuado para R^0 o R^1 cuando es alqueno C_{3-4} es, por ejemplo, prop-2-enilo, but-2-enilo but-3-enilo o 2-metilprop-2-enilo; y cuando es alquino C_{3-4} es, por ejemplo, prop-2-inilo o but-3-inilo.

- 30 Un valor adecuado para R cuando es halogenoalquilo C_{1-4} es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o 2-fluoroetilo.

Un valor adecuado para R^0 o R^1 cuando es hidroxialquilo C_{2-4} es, por ejemplo, 2-hidroxietilo o 3-hidroxipropilo; cuando es halogenoalquilo C_{2-4} es, por ejemplo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo o 3-bromopropilo. Un valor adecuado para R, R^0 o R^1 cuando es cianoalquilo C_{1-4} es, por ejemplo, cianometilo, 2-cianoetilo o 3-cianoetilo.

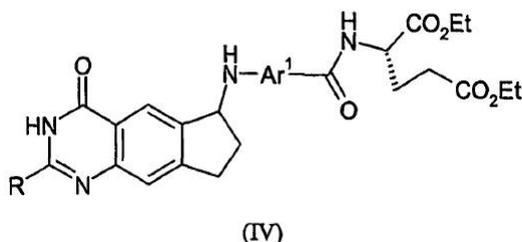
- 35 Cuando R^0 y R^1 conjuntamente con el N intermedio forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros, éste puede portar sustituyentes, pero el anillo preferentemente es un anillo saturado sin sustituir como pirrolidina o piperidina.

Un valor adecuado para Ar¹ cuando es fenileno es, por ejemplo, 1,3- o 1,4-fenileno, especialmente 1,4-fenileno.

Un valor adecuado para Ar¹ cuando es tiofenodiilo es, por ejemplo, tiofeno-2,4-diilo o tiofeno-2,5-diilo; cuando es tiazolodiilo es, por ejemplo, tiazolo-2,4-diilo o tiazolo-2,5-diilo; cuando es piridinodiilo es, por ejemplo, piridino-2,4-diilo, piridino-2,5-diilo, piridino-2,6-diilo o piridino-3,5-diilo; y cuando es pirimidodiilo es, por ejemplo, pirimidino-2,4-diilo, pirimidino-2,5-diilo o piridino-4,6-diilo.

Como se indicó, Ar¹ puede portar uno o dos sustituyentes. Un nivel preferido de sustitución en Ar¹, en el que está presente la sustitución, es dos sustituyentes o especialmente un sustituyente; y uno o dos sustituyentes pueden estar convenientemente en posiciones adyacentes al átomo unido al grupo -COOH, sustituyentes halógenos de los que el flúor es preferido.

Una forma de éster adecuada de una ciclopenta[g]quinazolina de la invención es, por ejemplo, un éster con un alcohol alifático de hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, un éster metílico, etílico o terc-butílico. El éster debe ser estable en las condiciones usadas para la reacción de cierre del anillo. Una amida adecuada es cualquiera de los compuestos descritos en los documentos WO-A-94/11354 o WO-A-95/30673 (British Technology Group Limited). Por tanto, el contenido de estos documentos anteriores se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva a modo de referencia. Aunque el procedimiento de la invención evita la necesidad de tener que usar un compuesto que tiene un residuo glutámico que tiene que ser escindido para generar nuevamente COOH, usando la enzima carboxipeptidasa G cara, se ha encontrado que la reacción de un derivado protegido de un compuesto de fórmula (IV):



se puede hacer reaccionar análogamente con un complejo que contiene el ion (propargil)Co₂(CO)₆⁺ según la presente invención. Con una protección adecuada, puede ser usado cualquier éster o amida.

Se emplea convenientemente un grupo protector cuando están presentes otros grupos funcionales que podrían interferir con la reacción del ion (propargil)Co₂(CO)₆⁺. Por ejemplo, cuando está presente un grupo hidroxilo, como el compuesto en el que R es un grupo A(CH₂)_p en el que A es HO, puede ser empleado un grupo protector de hidroxilo que evite que reaccione el -OH. El grupo hidroxilo puede ser protegido como el grupo metil-éter y el grupo metilo puede ser separado mediante un ácido de Lewis como BBr₃. Otros grupos protectores de éter adecuados son metoximetilo (MOM), que puede ser separado con un ácido de Lewis como BF₃·Et₂O. Podría ser usado también el grupo terc-butildimetilsililo; este puede ser escindido con Bu₄N⁺F⁻. Preferentemente, se usa un grupo como 2,2-dimetilpropionilo, con impedimento estérico, pero fácilmente separado por hidrólisis.

Cuando está presente un grupo amino además del ion en la posición N¹⁰, este puede ser protegido con grupos protectores N-terminales de la química de péptidos convencionalmente empleados. Un grupo protector adecuado para la funcionalidad amino es benciloxicarbonilo, que puede ser separado mediante hidrólisis catalítica, un ácido de Lewis como BBr₃ o HBr al 30% en ácido acético. El grupo butoxicarbonilo (BOC) puede ser usado también; éste puede ser separado con ácido trifluoroacético (TFA). El grupo trifenilmetilo (Tr) puede ser usado también; éste puede ser separado con ácido acético al 80% o TFA. Un grupo como 2,2-dimetilpropionilo podría ser también un grupo adecuado y podría ser separado bajo condiciones de hidrólisis alcalina.

Una ciclopenta[g]quinazolina preferida que puede ser preparada según la invención tiene la fórmula (I), en la que R es alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ o un grupo A(CH₂)_p, en la que R⁰ y R¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, especialmente metilo; y

en que Ar₁ es 1,4-fenileno que puede portar opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cloro y especialmente flúor, tiofenil-2,5-diilo, tiazol-2,5-diilo o piridino-2,5-diilo.

Un valor preferido para p es 1.

Una ciclopenta[g]quinazolina especialmente preferida tiene la fórmula (I) en la que R es metilo, hidroximetilo o metoximetilo y Ar¹ es 1,4-fenileno o 2-fluoro-1,4-fenileno.

Las ciclopenta[g]quinazolininas específicas particularmente preferidas de fórmula (I) son:

ácido 4-{N-[(6RS)-2-metil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}benzoico;

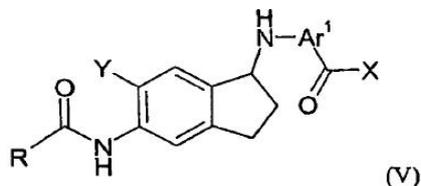
ácido 4-{N-[(6RS)-2-metoximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]-quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}-benzoico;

5 ácido 4-[N-((6RS)-2-(hidroximetil)-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]-quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]-benzoico;

o sus ésteres o amidas.

Aunque los compuestos de la presente invención pueden existir como una mezcla de estereoisómeros, es preferido que sean resueltos en una forma isómera ópticamente activa.

10 El compuesto de fórmula (III) y su precursor halo son intermedios claves en el procedimiento de cierre del anillo preferido. Por tanto, se proporciona un compuesto de fórmula (V):



en la cual:

R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄ o cianoalquilo C₁₋₄; O

15 R es un grupo A(CH₂)_p en el que A es R⁰O o R⁰R¹N en que R⁰ y R¹ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₃₋₄, alquino C₃₋₄, hidroxialquilo C₂₋₄, halogenoalquilo C₂₋₄ o cianoalquilo C₁₋₄, o R⁰ y R¹ conjuntamente con el N intermedio forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros y p es un número entero en el intervalo de 0 a 4; y

Ar¹ es fenileno, tienodiilo, tiazolodiilo, piridinodiilo o pirimidinodiilo que puede portar opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

20 X es un grupo alcoxi, ariloxi o amino opcionalmente sustituido;

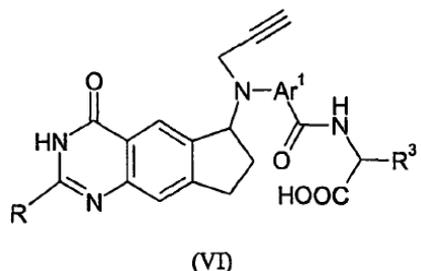
Y es CN o un grupo lábil seleccionado entre Br, Cl e I;

o un derivado protegido del mismo.

Preferentemente, X es un residuo de un alcohol alifático de hasta 6 átomos de carbono.

25 Preferentemente, R es alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄ o un grupo A(CH₂)_p en el que R⁰ y R¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, especialmente metilo; y Ar¹ es 1,4-fenileno que puede portar opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cloro y especialmente flúor, tiofeno-2,5-diilo tiazol-2,5-diilo o piridino-2,5-diilo. Preferentemente, p es 1.

La presente invención puede ser usada para preparar una ciclopenta[g]quinazolina de fórmula (VI):



30 en la que A y Ar¹ son como se definieron anteriormente y R³ es un grupo de fórmula:



en la que A^5 es un grupo alquileo C_{1-6} y R es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{3-4} o alquino C_{3-4} ;

5 Y^4 es carboxi, tetrazol-5-ilo, N-(alquilsulfonyl C_{1-4})carbamoilo, N-(fenilsulfonyl)carbamoilo que puede portar opcionalmente uno o dos sustituyentes en el anillo fenilo seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , tetrazol-5-iltio, tetrazol-5-ilsulfinilo o tetrazol-5-ilsulfonylo; y

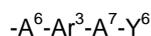
Y^5 es el residuo de un aminoácido que se produce de forma natural $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{Y}^5$, o

Y^5 es un grupo de fórmula:



en la que A^4 es un grupo alquileo C_{2-6} ; o

10 Y^5 es un grupo de fórmula



en el que A^6 es un enlace entre el átomo de carbono α del grupo $-A^5-\text{CON}(\text{R})\text{CH}(\text{Y}^4)-$ y Ar^3 o es un grupo alquileo C_{1-2} ;

15 Ar^3 es fenileno, tetrazolodiilo, tiofenodiilo, tiazolodiilo, piridinodiilo o pirimidinodiilo que, en el caso de fenileno, puede portar opcionalmente uno o dos sustituyentes en el anillo seleccionados entre halógeno, nitro, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;

A^7 es un grupo alquileo C_{1-3} o alqueno C_{2-3} ; y

20 Y^6 es carboxi, tetrazol-5-ilo, N-(alquilsulfonylo C_{1-4})carbamoilo, N-(fenilsulfonyl)carbamoilo que puede portar opcionalmente uno o dos sustituyentes en el anillo fenilo seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , tetrazol-5-iltio, tetrazol-5-ilsulfinilo o tetrazol-5-ilsulfonylo;

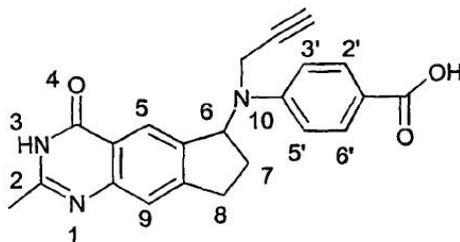
estando opcionalmente el compuesto (VI) en la forma de una sal o éster farmacéuticamente aceptable.

25 La ciclopenta[g]quinazolina de fórmula (VI) es producida a partir del correspondiente compuesto de fórmula (I) mediante métodos conocidos como se describe en los documentos WO-A-94/11354 y WO-A-95/30673. Los valores preferidos para los diversos sustituyentes son como se expresa en los documentos WO-A-94/11354 y WO-A-95/30673.

30 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos. Se realizó una cromatografía de capa fina (TLC) sobre láminas previamente revestidas de sílice 60F₂₅₄ (Merck Art 5735) visualizada bajo luz UV. Se usó sílice Merck sílica 60 (Art 15111) en una cromatografía de columna a baja presión. Petróleo se refiere a petróleo ligero (p.e. 60-80°C). Se registraron espectros de masas de ionización por electropulverización (ESI) usando un espectrómetro de masas cuadrupolar triple TSQ700 (Finnigan MAT) equipado con una fuente de ionización por electropulverización (Analytica). Se registraron espectros de RMN protónica usando un espectrómetro Bruker AC250 a 250 MHz. Las resistencias de campo se expresan en unidades δ (ppm) relativas a tetrametilsilano y las multiplicidades de los picos se indican como sigue: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; dm, doblete de multipletes; t, triplete; q, cuartete; br s, singlete ancho; m, multiplete. Los puntos de fusión se determinaron en un bloque Kofler y están sin corregir. Los análisis elementales se determinaron por C.H.N. Analysis Ltd., Leicester, Reino Unido.

35

Ejemplo 1: síntesis de ácido 4-{N-[(6RS)-2-metil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}benzoico



Síntesis como en el Esquema 1.

5-Acetamido-6-bromoinda-1-ona 6

Este compuesto se preparó como se describe en la publicación J. Med. Chem., 1995, 38, 4897 (Li et al.). A una solución de 5-acetamido-6-bromoindano (5,74 g, 22,6 mmol) en ácido acético glacial 852 ml) calentado a 55°C se añadió gota a gota una solución de CrO₃ (9,04 g, 90,4 mmol) en ácido acético glacial acuoso (52 ml v/v, 1:1) durante un período de 20 minutos. La mezcla roja oscura se agitó seguidamente a esta temperatura durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo, seguidamente se añadió propan-2-ol (15 ml) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 minutos antes de ser concentrada a vacío. El residuo negro se deshizo con una espátula por medio de agua y seguidamente se dividió en partes entre agua (200 ml) y acetato de etilo (150 ml). La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 150 ml); los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo blanco. Una purificación mediante cromatografía de columna usando un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (10 a 20%) proporcionó en orden de elución:

a. 5-acetamido-6-bromoindan-1-ona en forma de un sólido blanco que se purificó adicionalmente mediante trituración con acetato de etilo/hexano (1:4, v/v): 2,60 g (43%), p.f. 162-164 °C (Encontrado: C, 49,18; H, 3,65; N, 5,13; Br, 29,89; C₁₁H₁₀BrNO₂ requiere C, 49,28; H, 3,76; N, 5,22; Br, 29,80%); δ_H (CDCl₃) 2,30 (1H, s, Me), 2,71 (2H, m, 2-H), 3,11 (2H, t, J 5,6, 3-H), 7,93 (1H, br s, CONH), 7,94, 8,60 (cada uno 1H, s, 4-H, 7-H); m/z (ESI) 268, 270 {(M+H)⁺, 100%, 95% respectivamente, modelo isotópico de bromo}, 226 (25).

b. 5-acetamido-6-bromoindan-3-ona en forma de un sólido blanco que se purificó adicionalmente mediante trituración con acetato de etilo/hexano (1:4, v/v): 0,45 g, (8 %), p.f. 219-220 °C (Encontrado: C, 49,24; H, 3,67; N, 5,12; Br, 29,73; C₁₁H₁₀BrNO₂ requiere C, 49,28; H, 3,76; N, 5,22; Br, 29,80%); δ_H (CDCl₃) 2,26 (3H, s, Me), 2,71 (2H, m, 2-H), 3,10 (2H, t, J 5,6, 1-H), 7,60 (1H, br s, CONH), 7,72, 8,62 (cada uno 1H, s, 4-H, 7-H); m/z (ESI) 268, 270 {(M+H)⁺, 100%, 95% respectivamente, modelo isotópico de bromo}, 188 (90).

4-[N-(5-acetamido-6-bromoindan-1-il)amino]benzoato de terc-butilo 7

Método A: A un matraz que contiene 5-acetamido-6-bromoindan-1-ona (6) (0,900 g, 3,36 mmol), monohidrato de ácido 4-toluenosulfónico (0,045 g) y 4-aminobenzoato de terc-butilo (0,972 g, 5,04 mmol) se añadió 1,2-dimetoxietano (secado por destilación sobre CaH₂; 48 ml). Se ajustó un aparato de destilación azeotrópica (Aldrich) que contenía tamices moleculares (3A) al matraz de reacción que se colocó en un baño de aceite precalentado a 60°C. La temperatura se elevó a 110°C y se continuó la agitación a esta temperatura durante 7 h bajo argón. La mezcla de reacción seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente, seguidamente se añadieron una solución de cianoborohidruro de sodio (0,336 g) en metanol anhidro (11 ml) seguido inmediatamente de ácido acético (0,6 ml). La mezcla de reacción negra se agitó a temperatura ambiente durante 24 h bajo argón; seguidamente se dividió en partes entre acetato de etilo (170 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 100 ml); los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dejar un residuo aceitoso oscuro. Una purificación mediante cromatografía de columna tras elución con acetato de etilo/hexano (1:1, v/v) proporcionó el compuesto del título 7 en forma de un sólido blanco: 0,520 g (35%).

Método B: A una solución casi transparente de 5-acetamido-6-bromoindan-1-ona (0,964 g, 3,60 mmol) en metanol anhidro (70 ml) se añadió 4-aminobenzoato de terc-butilo (0,733 gm, 3,8 mmol) seguido de decaborano (0,130 g, 1,08 mmol); e obtuvo una solución transparente después de agitar durante aproximadamente 0,5 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de ser concentrada a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras una elución con un gradiente de acetato de etilo en hexano (35 a 40%) suministró un residuo gomoso que se purificó adicionalmente mediante titulación con diclorometano/hexano (1:4, v/v). El compuesto del título 7 se obtuvo en forma de un sólido blanco: 1,32 g (81%) p.f. 153 °C (Encontrado: C, 59,36; H, 5,62; N, 6,31; Br, 17,96; C₁₁H₁₀BrNO₂ requiere C, 59,33; H, 5,66; N, 6,29; Br, 17,94%); δ_H (CDCl₃) 1,57 (9H, s, C(CH₃)₃), 2,25 (3H, s, Me), 1,91, 2,63 (cada uno 1H, m, 2-H), 2,95 (2H, m, 3-H), 5,03 (1H, t, J 6,60, 1-H), 6,64 (2H, d, J 8,75, 3',5'-H), 7,60 (1H, br s, CONH), 7,49, 8,25 (cada uno 1H, s, 4-H, 7-H), 7,85 (2H, d, J 8,75, 2',6'-H); m/z (ESI) 467, 469 {(M+Na)⁺, 100%, 95% respectivamente, modelo isotópico de bromo}, 252, 254 (35).

4-[N-(5-acetamido-6-cianoindan-1-il)amino]benzoato de terc-butilo 8

A una solución de 7 (1,170 g, 2,62 mmol) en NMP (13 ml) se añadió cianuro de cobre (I) (0,400 g, 4,70 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite precalentado a 140°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h y 40 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, seguidamente se vertió en una mezcla de amoníaco acuoso (d = 0,88, 12 ml) y hielo (~34 ml) y la mezcla marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante ~10 minutos. El sólido marrón se recogió por filtración, se lavó con gran cantidad de agua y seguidamente se puso en suspensión en diclorometano (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras una elución con acetato de etilo al 35% en hexano, proporcionó un sólido quebradizo que volvió a precipitar en acetato de etilo/hexano. El compuesto del título 8 se obtuvo en forma de un sólido blanco: 0,714 g, (70%) p.f. 173-

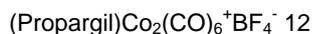
174 °C (Encontrado: C, 70,35; H, ,44; N, 10,62; C₂₃H₂₅N₃O₃ requiere C, 70,57; H, 6,44; N, 10,73%); δ_H (CDCl₃) 1,58 (9H, s, (CH₃)₃), 2,28 (3H, s, Me), ,96, 2,67 (cada uno 1H, m, 2-H), 3,04 (2H, m, 3-H), 4,23 (1H, d, J 8,31, N-H), 5,06 (1H, q, J 7,50, 1-H), 6,65 (2H, d, J 8,75, ',5'-H), 7,60 (1H, br s, CONH), 7,54, 8,32 (cada uno 1H, s, 4-H, 7-H), 7,87 (2H, d, J 8,75, 2',6'-H); m/z (ESI) 783 {(2M+H)⁺, 100%}, 414 {(M+Na)⁺, 55%}, 199 (15).

5 4-{N-[(6RS)-2-Metil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta-[g]quinazolin-6-il]amino}benzoato de terc-butilo 9

Una mezcla de 8 (1,33 g, 3,40 mmol), etanol (15 ml) y agua (3,1 ml) se enfrió en un baño con hielo, seguidamente se añadió una solución acuosa de H₂O₂ (2,8 ml) seguido de lentejas granuladas de hidróxido de sodio (0,230 g, 5,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ~0°C durante 10 minutos y seguidamente se colocó en un baño con hielo precalentado a 55°C y se agitó a esta temperatura durante 40 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y seguidamente los disolventes se separaron a vacío y el residuo se puso en suspensión en agua (~40 ml). El pH de esta mezcla se ajustó a ~5 con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado blanco se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó a vacío sobre P₂O₅ y seguidamente se trituró con éter, se recogió por filtración y se secó a vacío. El compuesto del título 9 se obtuvo en forma de un sólido blanco, 1,11 g (83%), p.f. 277-281°C (funde con descomposición), (Encontrado: C, 70,22; H, 6,43; N, 10,65; C₂₃H₂₅N₃O₃ requiere C, 70,57; H, 6,44; N, 10,73%); δ_H ((CD₃)₂SO) 1,50 (9H, s, C(CH₃)₃), 2,31 (3H, s, Me), 1,87, 2,55 (cada uno 1H, m, 7-H), 2,97 (2H, m, 8-H), 5,15 (1H, q, J 7,50, 6-H), 6,77 (2H, d, J 8,6, 3',5'-H), 6,91 (1H, d, J 8,70, N₁₀-H), 7,44, 7,87 (cada uno 1H, s, 5-H, 9-H), 7,66 (2H, d, J 8,75, 2',6'-H); m/z (ESI) 783 {(2M+H)⁺, 100%}, 392 {(M+H)⁺, 30%}, 199 (90).

Complejo de dicobaltoexacarbonil-propargilo 11

Este es un compuesto conocido (K.-D. Rot y U. Muller, Tetrahedron Letters 1993, 34, 2919) y en este estudio se preparó según la metodología de Nicholas (K. L. Salazar y K. M. Nicholas, Tetrahedron 2000, 56, 2211). A un matraz de fondo redondo en el que se introdujo Co₂(CO)₈ (5,12 g, 15,0 mmol) bajo argón en una campana bien ventilada se añadió diclorometano anhidro (170 ml) y seguidamente una solución de alcohol propargílico (0,840 g, 15,00 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml). La mezcla de reacción rojo oscura se agitó a temperatura ambiente durante 7 h bajo argón y seguidamente se filtró a través de una capa fina de alúmina neutra. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar un residuo rojo. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras una elución con dietil-éter al 40% en hexano, proporcionó el compuesto del título 11 en forma de un sólido rojo 4,10 g (80%); δ_H (CDCl₃) 1,83 (1H, t, J 6,0, OH), 4,80 (2H, d, J 6,0, CH₂), 6,08 (1H, s, C-H).



Este es un compuesto conocido (K.-D. Rot y U. Muller, Tetrahedron Letters 1993, 34, 2919) y en su estudio se preparó según la metodología de Nicholas (K. L. Salazar y K. M. Nicholas, Tetrahedron 2000, 56, 2211). A un matraz de fondo redondo en el que se introdujo complejo de dicobaltohexacarbonilo 11 (1,60 g, 4,7 mmol) bajo argón se añadió (jeringuilla a través de un depósito) ácido propiónico (2,2 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -20°C y seguidamente se aplicó lentamente mediante jeringuilla una solución de HBF₄ en dietil-éter (54% p/p, 2,05 ml) en la mezcla de reacción a través de un depósito. La mezcla de reacción se enfrió a -20°C durante 40 minutos y seguidamente se añadió dietil-éter enfriado (50 ml). Una trituración proporcionó un precipitado rojo que se recogió por filtración, se lavó con una gran cantidad de dietil-éter y se secó a vacío sobre P₂O₅: 1,71 g (90%). Este se usó inmediatamente en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

4-{N-[(6RS)-2-Metil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta-[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}benzoato de terc-butilo 14

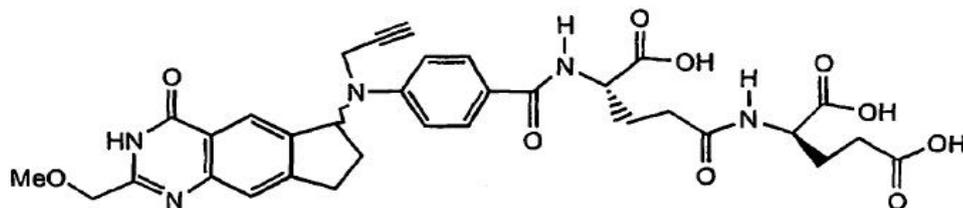
A un matraz de fondo redondo que contenía la sal de tetrafluoroborato 12 1,44 g, 3,5 mmol) se añadió diclorometano anhidro (secado por destilación sobre P₂O₅; 100 ml). La solución oscura roja casi transparente se agitó a temperatura ambiente durante unos pocos minutos bajo argón, seguidamente se añadió 9 (1,04 g, 2,66 mmol) en una parte; se obtuvo una solución transparente después de aproximadamente 2 minutos. Se continuó la agitación a esta temperatura durante 5 minutos y seguidamente se añadió diisopropiletilamina (0,92 ml, 5,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos bajo argón. La mezcla de reacción se dividió en partes entre acetato de etilo (300 ml) y salmuera (120 ml). La capa orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (100 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras elución gradiente con acetato de etilo en diclorometano (60 a 70%), proporcionó 13 en forma de un sólido rojo, 145 g (76%) p.f. > 150°C (se descompone, cristales rojos que se vuelven negros); δ_H (CDCl₃) 1,58 (9H, s, C(CH₃)₃), 2,53 (3H, s, 2-Me), 2,32, 2,60 (cada uno 1H, m, 7-H), 3,05, 3,20 (cada uno 1H, m, 8-H), 4,55 (2H, ABq, J 17,2, N₁₀-CH₂), 5,63 (1H, t, J 8,6, 6-H), 5,96 (1H, s, complejo de propargilo C-H), 6,93 (2H, d, J 8,9, 3',5'-H), 7,58, 8,00 (cada uno 1H, s, 5-H, 9-H), 7,90 (2H, d, J 8,9, 2',6'-H), 10,58 (1H, s, N₃-H); m/z (ESI) 716 {(M+H)⁺, 80%}, 231 (100), 199 (70). A una solución de este complejo (1,40 g, 1,96 mmol) en etanol (200 ml) se añadió Fe(NO₃)₃ (26 g). La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y seguidamente se añadió una segunda parte de Fe(NO₃)₃ (26 g). La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y seguidamente se añadió una segunda parte de Fe(NO₃)₃ (~15 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante más de 10 minutos y seguidamente se añadió una parte final de Fe(NO₃)₃ (~10 g); la solución casi transparente se volvió una mezcla roja oscura. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos más, seguidamente la

mezcla de reacción se dividió en partes entre acetato de etilo (700 ml) y salmuera diluida (200 ml). La capa orgánica (no transparente) se lavó con más salmuera (3 x 150 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dejar un sólido marrón. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras una elución con metanol al 5% en cloroformo, proporcionó un sólido. Una trituración con diclorometano/hexano proporcionó el compuesto del título 14 en forma de un sólido blanco apagado, 0,565 g (67%), p.f. 244-246°C; (Encontrado: C, 72,60; H, 6,37; N, 9,67; C₂₆H₂₇N₃O₃ requiere C, 72,71; H, 6,34; N, 9,78%); δ_H ((CD₃)₂SO) 1,50 (9H, s, C(CH₃)₃), 2,32 (3H, s, 2-Me), 2,18, 2,55 (oscurecido por el pico de DMSO) (cada uno 1H, m, 7-H), 2,97 (1H, m, 8-H), 3,14 (2H, m, ≡CH, 8 -H), 3,96 (2H, ABq, J 18,1, CH₂C≡C), 5,75 (1H, t, J 8,2, 6-H), 6,98 (2H, d, J 9,5, 3',5'-H), 7,48, 7,76 (cada uno 1H, s, 5-H, 9-H), 7,74 (2H, d, J 8,7, 2',6'-H); 12,11(1H, s, N₃-H); m/z (ESI) 430 {(M+H)⁺, 90%}, 374 {(M-But)⁺, 55%}, 231 (100), 199 (60).

Ácido N-[(6RS)-2-Metil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino)benzoico 3

Una solución de 14 (0,245 g, 0,57 mmol) en diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y seguidamente los disolventes se separaron a vacío. El residuo se trituró con dietil-éter y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con dietil-éter y se secó a vacío sobre P₂O₅ para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de trifluoroacetato (0,255 g). Parte de este material (0,067 g) se puso en suspensión en agua (6 ml) y el pH se ajustó a ~12 con hidróxido de sodio acuoso 1 N. El pH de la solución transparente se ajustó a ~4 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. El precipitado blanco se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío sobre P₂O₅ para suministrar el compuesto del título 3 en forma de un sólido blanco (0,040 g), p.f. 305-307°C (Encontrado: C, 68,65; H, 4,97; N, 10,87; C₂₂H₁₉N₃O₃ 0,6H₂O requiere C, 68,78; H, 5,29; N, 10,93%); δ_H ((CD₃)₂SO) 2,33 (3H, s, 2-Me), 2,24, 2,50 (oscurecido por el pico de DMSO) (cada uno 1H, m, 7-H), 2,97 (1H; m, 8-H), 3,20 (1H, m (oscurecido por el pico de H₂O), 8-H), 3,13 (1H, s, ≡CH), 3,96 (2H, ABq, J 19,0, CH₂C≡C), 5,75 (1H, t, J 8,3, 6-H), 7,01 (2H, d, J 9,0, 3',5'-H), 7,48, 7,78 (cada uno 1H, s, 5-H, 9-H), 7,80 (2H, d, J 9,4, 2',6'-H); 12,11(1H, s, N₃-H); m/z (ESI) 747 {(2M+H)⁺, 100%}, 374 {(M+H)⁺, 70%}, 199 (20%).

Ejemplo 2: síntesis de ácido N-{N-(4-[N-((6RS)-2-Metoximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]-L-glutamil)-D-glutámico [CB300951]



Síntesis como en el Esquema 2

5-Metoxiadetaminoindano

A una solución de 5-aminoindano (4,66 g, 35,0 mmol) en DMF anhidro (26 ml) se añadió lentamente cloruro de metoxiacetilo (5,70 g, 52,50 mmol) seguido de piridina (8,5 ml, 105,0 mmol). La solución roja se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas bajo argón y seguidamente se dividió en partes entre acetato de etilo (200 ml) y HCl 1 N (120 ml). La capa orgánica se lavó con más HCl 1 N (120 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se trituró con dietil-éter; el precipitado blanco se recogió por filtración, se lavó con dietil-éter para proporcionar el compuesto del título (5,93 g, 83%), p.f. 104-105°C; ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, TMS) 2,06 (m, 2H, 2-CH₂), 2,87 (m, 4H, 1-CH₂ y 3-CH₂), 3,50 (s, 3H, OCH₃), 4,00 (s, 2H, 2-CH₂OMe), 7,22 (m (solapación con pico de CHCl₃), 2H, 6-H, 7-H), 7,52 (s, 1H, 4-H), 8,18 (s, 1H, CONH); MS (ESI, m/z): 432 [(2M+Na)⁺, 30%], 206[(M+H)⁺, 100%]; Encontrado C, 70,10; H, 7,38; N, 6,81; C₁₂H₁₅NO₂ requiere C, 70,22; H, 7,37; N, 6,82%.

5-Metoxiacetamido-6-bromoindano

Una mezcla de 5-metoxiacetamidoindano (5,50 g, 0,027 moles) y ácido acético glacial (25 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua (~10°C). Seguidamente se añadió gota a gota bromo (1,5 ml, 0,029 moles) durante un período de 20 minutos mientras la temperatura se mantenía entre 10-15°C. Seguidamente la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más y seguidamente se vertió en un baño de hielo-agua (100 ml) por medio de agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con gran cantidad de agua (150 ml) y se secó a vacío sobre P₂O₅ para suministrar el compuesto del título (6,98 g, 91%), p.f. 84-86 °C; ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, TMS) 2,09 (m, 2H, 2-CH₂), 2,88 (m, 4H, 1-CH₂ y 3-CH₂), 3,55 (s, 3H, OCH₃), 4,04 (s, 2H, 2-CH₂OMe), 7,34, 8,22 (2 x s, 2H, 4-H, 7-H), 8,83 (s, 1H, CONH);

MS (ESI, m/z): 284, 286 [(M+H)⁺, 98%, 100%; Modelo isotópico de Br]; Encontrado C, 50,62; H, 4,93; N, 4,92; Br, 28,05; C₁₂H₁₄BrNO₂ requiere C, 50,72; H, 4,97; N, 4,93; Br, 28,12%.

5-Metoxiacetamido-6-bromoindan-1-ona

A una solución de 5-metoxiacetamido-6-bromoindano (0,85 g, 3,0 mmol) en ácido acético glacial (7 ml) calentada a 55°C se añadió gota a gota una solución de CrO₃ (1,2 g, 2,0 mmol) en ácido acético glacial (7 ml; v/v 1:1) durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó seguidamente a esta temperatura durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo, seguidamente se añadió propan-2-ol (4 ml) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 minutos antes de ser concentrada a vacío. El residuo negro se deshizo con una espátula por medio de agua y seguidamente se dividió en partes entre agua (50 ml) y acetato de etilo (150 ml). La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 40 ml); los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo blanco apagado. Una purificación mediante cromatografía de columna tras una elución con acetato de etilo al 5% en diclorometano proporcionó por orden de elución:

a. 5-metoxiacetamido-6-bromoindan-1-ona en forma de un sólido blanco que se purificó adicionalmente mediante trituración con acetato de etilo/hexanos (1:5, v/v): 0,50 g (55%), p.f. 162-163 °C; ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, TMS) 2,72 (m, 2H, 2-CH₂), 3,11 (m, 2H, 3-CH₂), 3,57 (s, 3H, OCH₃), 4,09 (s, 2H, 2-CH₂OMe) 7,95 (s, 1H) y 8,65 (s, 1H) (2H, 4-H, 7-H), 9,27 (s, 1H, CONH); MS (ESI, m/z) 298, 300 {(M+H)⁺, 100%, 97% respectivamente, modelo isotópico de bromo}; Encontrado: C, 48,13; H, 3,99; N, 4,70; Br, 26,95; C₁₂H₁₂BrNO₃ requiere C, 48,34; H, 4,06; N, 4,70; Br, 26,80%); y

b. 5-acetamido-6-bromoindan-3-ona en forma de un sólido que se purificó adicionalmente mediante trituración con acetato de etilo/hexanos (1:5, v/v): 0,026 g, (3 %), p.f. 149-151 °C ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, TMS) 2,71 (m, 2H, 2-CH₂), 3,01 (m, 2H, 1-CH₂), 3,56 (s, 3H, OCH₃), 4,08 (s, 2H, 2-CH₂OMe), 7,73 (s, 1H) y 8,71 (s, 1H) (2H, 4-H, 7-H), 8,97 (s, 1H, CONH); MS (ESI, m/z) 298, 300 {(M+H)⁺, 100%, 98% respectivamente, modelo isotópico de bromo}; Encontrado: C, 47,95; H, 3,96; N, 4,59; Br, 26,63; C₁₂H₁₂BrNO₃ requiere C, 48,34; H, 4,06; N, 4,70; Br, 26,80%).

4-[N-(5-metoxiacetamido-6-bromoindan-1-il)amino]benzoato de terc-butilo

Método A: a un matraz que contenía 5-metoxiacetamido-6-bromoindan-1-ona (0,357 g, 1,2 mmol), monohidrato de ácido 4-toluenosulfónico (0,015 g) y 4-aminobenzoato de terc-butilo (0,289 g, 1,5 mmol) se añadió 1,2-dimetoxietano (secado por destilación sobre CaH₂; 15 ml). Se ajustó un aparato de destilación azeotrópica Aldrich que contenía tamices moleculares (3A) al matraz de la reacción, que se colocó en un baño de aceite precalentado a 115°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3,5 horas bajo argón; seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió una solución de cianoborohidruro de sodio en tetrahidrofurano (1 M; 1,55 ml, 1,55 mmol) seguido inmediatamente de ácido acético (0,044 ml). La mezcla de reacción negra se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo argón; seguidamente se dividió en partes entre acetato de etilo (150 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (100 ml); los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dejar un residuo rojizo. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras una elución con acetato de etilo al 35% en éter de petróleo (60-80°C), suministró el producto deseado en forma de un sólido blanco: 0,175 g (31%).

Método B: a una solución casi transparente de 5-metoxiacetamido-6-bromo-inda-1-ona (0,300 g, 1,0 mmol) en metanol anhidro (40 ml) se añadió 4-aminobenzoato de tec-butilo (0,193 g, 1,0 mmol) seguido de decaborano (0,044 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas antes de ser concentrada a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras elución con acetato de etilo al 35% en éter de petróleo (60-80°C) suministró un sólido blanco que se purificó adicionalmente mediante nueva precipitación en diclorometano/hexano: 0,340 g, (72%) p.f. 152-153 °C; ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, TMS) 1,57 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,93, 2,63 (2 x m, 2H, indanilo 2-H), 2,97 (m, 2H, indanilo 3-H), 3,55 (s, 3H, OCH₃), 4,06 (s, 2H, CH₂OMe), 5,04 (t, J = 6,50 Hz, 1H, 1-H), 6,64 (d, J = 8,78 Hz, 2H, 3,5-H), , 7,51, 8,33 (2 x s, cada uno 1H, indanilo 4-H, 7-H), 7,85 (d, J = 8,75 Hz, 2,6-H), 8,93 (s, 1H, CONH); MS (ESI, m/z) 499, 497 {(M+Na)⁺, modelo isotópico de bromo}.

4-[N-(5-metoxiacetamido-6-cianoindan-1-il)amino]benzoato de terc-butilo

A una solución de 4-[N-(5-metoxiacetamido-6-bromoindan-1-il)-amino]benzoato de terc-butilo (0,714 g, 1,50 mmol) en NMP (8 ml) [1-metil-2-pirrolidona] se añadió cianuro de cobre (I) (0,230 g, 2,55 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite precalentado a 140°C y se agitó a esta temperatura durante 2 h. Seguidamente se añadió más cianuro de cobre (I) (0,100 g, 1,10 mmol) y se continuó la agitación durante más de 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, seguidamente se vertió en una mezcla de amoníaco acuoso (d = 0,88, 7 ml) y hielo (-20 ml) y la mezcla marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El sólido marrón se recogió por filtración, se lavó con gran cantidad de agua y seguidamente se puso en suspensión en diclorometano (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras una elución con acetato de etilo al 35% en hexano, proporcionó un sólido blanco apagado que se volvió a precipitar en diclorometano-acetato de etilo/hexano: 0,328 g, (52%) p.f. 163-164 °C ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 1,50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,85, 2,58 (2 x m, 2H, indanilo 2-H), 2,89 (m, 2H, indanilo 3-H), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 4,05 (s, 2H, CH₂OMe), 5,06 (m, 1H, indanilo 1-H), 6,73 (d, J = 8,82 Hz, 2H, 3,5-H), 6,82 (d, J = 8,37 Hz, 1H, N₁₀-H), 7,59, 7,57 (2 x s, cada uno 1H, indanilo 4-H, 7-

H), 7,66 (d, J = 8,77 Hz, 2,6-H), 9,88 (s, 1H, CONH); MS (ESI, m/z) 444 {(M+Na)⁺, 100%}; Encontrado: C, 68,21; H, 6,47; N, 9,81; C₂₄H₂₇N₃O₄ requiere C, 68,39; H, 6,46; N, 9,97%.

4-{N-[(6RS)-2-metoximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]amino}benzoato de terc-butilo

Una mezcla de 4-[N-(5-metoxiacetamido-6-cianoindan-1-il)-amino]benzoato de terc-butilo (0,295 g, 0,70 mmol), etanol (3,2 ml) y agua (0,64 ml) se enfrió en un baño con hielo, seguidamente se añadió solución acuosa de H₂O₂ al 30% (0,60 ml) seguido de lentejas granuladas de hidróxido de sodio (0,047 g, 1,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ~0°C durante 10 minutos, seguidamente se colocó en un baño de aceite precalentado a 55°C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, seguidamente los disolventes se separaron a vacío y el residuo se puso en suspensión en agua (~15 ml). El pH de esta mezcla se ajustó a ~12 con NaOH 1 N (dando una solución transparente) y seguidamente a ~4 con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado blanco apagado se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó a vacío sobre P₂O₅: 0,262 g (89%), p.f. >122 °C (se ablanda); ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 1,50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,87, 2,56 (2 x m, cada uno 1H, 7-H), 3,00 (m, 2H, 8-H), 3,34 (s, 3H, OCH₃), 4,30 (s, 2H, 2-CH₂), 5,16 (m, 1H, 6-H), 6,78 (d, J = 8,55 Hz, 2H, 3',5'-H), 6,89 (d, J = 8,10, N₁₀-H), 7,52, 7,90 (2 x s, cada uno 1H, 5-H, 9-H), 7,67 (d, J = 8,45 Hz, 2',6'-H), 12,12 (s, 1H, N₃-H); MS (ESI, m/z) 444 {(M+Na)⁺, 40%}; Encontrado: C, 67,19; H, 6,31; N, 9,69; C₂₄H₂₇N₃O₄ 0,5H₂O requiere C, 66,96; H, 6,50; N, 9,76%.

(Propargil)Co₂(CO)₆⁺BF₄⁻

Este se preparó como en el Ejemplo 1 a partir del complejo de alcohol dicobaltohexacarbonilpropargílico. Se usó inmediatamente en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

4-{N-[(6RS)-2-metoximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}benzoato de terc-butilo

A un matraz de fondo redondo que contenía la sal de tetrafluoroborato (propargil)Co₂(CO)₆⁺BF₄⁻ (0,271 g, 0,66 mmol) se añadió diclorometano anhidro (secado por destilación sobre P₂O₅; 22 ml). La solución oscura roja casi transparente se agitó a temperatura ambiente durante unos pocos minutos bajo argón, seguidamente se añadió 4-{N-[(6RS)-2-metoximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]amino}benzoato de terc-butilo (0,215 g, 0,51 mmol) en una parte. Se continuó la agitación a esta temperatura durante 5 minutos y seguidamente se añadió diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos bajo argón. La mezcla de reacción se dividió en partes entre acetato de etilo (150 ml) y salmuera (60 ml). La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con ácido cítrico acuoso al 10% (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras una elución con acetato de etilo al 40% en diclorometano, proporcionó un sólido rojo: 0,285 g (75%). A una solución de este complejo (0,267 g, 0,36 mmol) en etanol (60 ml) se añadió Fe(NO₃)₃·9H₂O (~8,0 g). La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y seguidamente se añadió una segunda parte de Fe(NO₃)₃·9H₂O (~5,0 g); la solución casi transparente se volvió una mezcla roja oscura. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 25 minutos más y seguidamente la mezcla de reacción se dividió en partes entre acetato de etilo (150 ml) y salmuera diluida (70 ml). La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 70 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras una elución con metanol al 2% en diclorometano, proporcionó un sólido blanco que se volvió a precipitar en diclorometano/hexano: 0,122 g (74%), p.f. 191-192 °C; ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 1,51 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2,23, 2,53 (m-oscurecido por pico de DMSO) (2 x m, cada uno 1H, 7-H), 2,95-3,20 (m, 3H, C≡CH, 8-H), 3,34 (s (oscurecido por el pico de H₂O), 3H, OCH₃), 3,96 (ABq, J = 18,0 Hz, 2H, CH₂C≡C), 4,31 (s, 2H, 2-CH₂), 5,79 (t, J = 7,0 Hz, 1H, 6-H), 7,02 (d, J = 9,01 Hz, 2H, 3',5'-H), 7,58, 7,80 (2 x s, cada uno 1H, 5-H, 9-H), 7,76 (d, J = 8,45 Hz, 2',6'-H), 12,17 (s, 1H, N₃-H); MS (ESI, m/z) 482 {(M+Na)⁺, 10%}; Encontrado: C, 70,32; H, 6,31; N, 9,09; C₂₇H₂₉N₃O₄ requiere C, 70,57; H, 6,36; N, 9,14%.

Ácido 4-{N-[(6RS)-2-metoximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}benzoico

Una solución de 4-{N-[(6RS)-2-metoximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}benzoato de terc-butilo (0,069 g, 0,15 mmol) en diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 10 minutos y seguidamente los disolventes se separaron a vacío. El residuo se trituró con dietil-éter y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con dietil-éter y se secó a vacío sobre P₂O₅ para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de trifluoroacetato: 0,061 g, p.f. 225 °C (desc.); ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 2,23, 2,53 (oscurecido por el pico de DMSO) (2 x m, cada uno 1H, 7-H), 2,90-3,20 (m, 3H, C≡CH, 8-H), 3,34 (s (oscurecido por el pico de H₂O), 3H, OCH₃), 3,97 (ABq, J = 18,0 Hz, 2H, CH₂C≡C), 4,32 (s, 2H, 2-CH₂), 5,79 (t, J = 8,1 Hz, 1H, 6-H), 7,03 (d, J = 9,02 Hz, 2H, 3',5'-H), 7,58, (s, 1H, 9-H), 7,81 (m, 3H, 5-H, 2',6'-H), 12,17 (s, 1H, N₃-H); MS (ESI, m/z) 426 {(M+Na)⁺, 25%}, 404 {(M+H)⁺, 70%}.

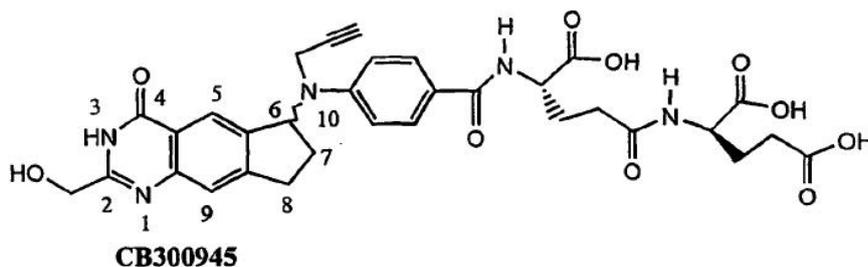
N-{N-[4-[N-((6RS)-2-metoximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]-benzoil]-L- γ -glutamil]-D-glutamato de terc-butilo

A una mezcla de sal de trifluoroacetato de ácido of 4-{N-[(6RS)-2-metoximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino}benzoico (0,056 g, ~0,14 mmol) en L- γ -glutamil-D-glutamato de tri-terc-butilo (0,090 g, 0,20 mmol) y DMF anhidra (2,5 ml) se añadió cianofosfonato de dietilo (0,050 g, 0,31 mmol) seguido de trietilamina (0,035 g, 0,35 mmol). La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguidamente se dividió en partes entre acetato de etilo (150 ml) y agua (80 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso al 10% (2 x 40 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras una elución con metanol al 1,5% en acetato de etilo, proporcionó un sólido blanco que se purificó adicionalmente mediante trituración con hexano por medio de algo de diclorometano: 0,072 g (64 %); p.f. >120 °C; ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 1,38, 1,39, 1,41 (3 x s, 27H, 3 x C(CH₃)₃), 1,60-2,35 (m, 9H, 2 x β -CH₂, 2 x γ -CH₂, 7-H), 2,52 (m oscurecido por pico de DMSO, 1H, 7-H), 2,90-3,25 (m, 3H, C \equiv CH, 8-H), 3,97 (ABq, J = 17,0 Hz, 2H, CH₂C \equiv C), 4,08, 4,12 (2 x m, 2H, 2 x α -CH), 4,32 (s, 2H, 2-CH₂), 5,77 (t, J = 7,50 Hz, 1H, 6-H), 7,02 (d, J = 8,85 Hz, 2H, 3',5'-H), 7,58 (s, 1H, 9-H), 7,80 (d, J = 9,0 z, 2H, 2',6'-H), 7,82 (s, 1H, 5-H), 8,17 (d, J = 8,12 Hz, 1H, CONH), 8,36 (d, J = 7,00 Hz, 1H, CONH), 12,16 (s, 1H, N₃-H); MS (ESI, m/z) 852 {(M+Na)⁺, 20%}, 830 {(M+H)⁺, 100%}; Encontrado C, 64,71; H, 7,21; N, 8,27, C₄₅H₅₉N₅O₁₀ requiere C, 65,12; H, 7,17; N, 8,44%.

Ácido N-{N-[4-[N-((6RS)-2-Metoximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclo-penta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]benzoil]-L- γ -glutamil]-D-glutámico

Una solución de N-{N-[4-[N-((6RS)-2-metoximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]-benzoil]-L- γ -glutamil]-D-glutamato de tri-terc-butilo (0,056 g, 0,07 mmol) en ácido trifluoroacético (4,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 10 minutos con protección de la luz. Seguidamente el disolvente se separó a vacío y el residuo se puso en suspensión en agua (4 ml). El pH se ajustó a ~10 con NaOH 1 N, seguidamente a ~4 con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado blanco se recogió por filtración y se secó a vacío sobre P₂O₅: 0,020 g (45%), p.f. 150-155 °C (se ablanda); ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 1,60-2,30 2,30 (m, 9H, 2 x β -CH₂, 2 x γ -CH₂, 7-H), 2,52 (m oscurecido por pico de DMSO, 1H, 7-H), 2,90-3,25 (m, 3H, C \equiv CH, 8-H), 3,36 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (ABq, J = 17,0 Hz, 2H, CH₂C \equiv C), 4,20, 4,34 (2 x m, 2H, 2 x α -CH), 4,32 (s, 2H, 2-CH₂), 5,77 (t, J = 8,02 Hz, 1H, 6-H), 7,02 (d, J = 8,85 Hz, 2H, 3',5'-H), 7,58 (s, 1H, 9-H), 7,81 (d, J = 9,0 z, 2H, 2',6'-H), 7,83 (s, 1H, 5-H), 8,14 (d, J = 8,12 Hz, 1H, CONH), 8,33 (d, J = 7,78 Hz, 1H, CONH), 12,10 (s, 1H, N₃-H); MS (ESI, m/z) 662 {(M+H)⁺, 100%}.

Ejemplo 3: síntesis de ácido N-{N-[4-[N-((6RS)-2-Hidroximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]-benzoil]-L- γ -glutamil]-D-glutámico acid [CB300945]



Síntesis como en el Esquema 3.

2-Hidroximetil-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-4-ona

Una solución de acetato de cesio (14,4 g, 75,2 mmol) en DMF seca (840 ml) se calentó a 60°C bajo argón durante 3 minutos. La mezcla se enfrió a 40°C y se añadió una suspensión de 2-clorometil-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-4-ona (L. Skelton, V. Bavetsias, A. Jackman, documento WO 00/050417-A1; 2,2 g, 9,4 mmol) en DMF seca (60 ml) a través de una cánula. La mezcla se calentó a 80°C bajo argón durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó a vacío. El residuo se puso en suspensión en agua (50 ml) y MeOH (20 ml). El pH se ajustó a 12,5 con solución 1 M de hidróxido de sodio y la suspensión marrón se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El sólido marrón insoluble se separó por filtración y la solución resultante se acidificó a pH 5 con ácido clorhídrico 1 M. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua acidificada y se secó a vacío sobre P₂O₅ para proporcionar el producto en forma de un sólido amarillo pálido (1,17 g, 58%); p.f. 205-210 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,07 (quin, J = 7,4 Hz, 2H, 7-H), 2,98 (q, J = 6,95 Hz, 4H, 6-H y 8-H), 4,38 (s, 2H, 2-CH₂), 7,46 (s, 1H, 9-H), 7,92 (s, 1H, 5-H); MS (FAB-m/z): Encontrado 217 [(M+H)⁺, 100%]; HRMS: medido 217,0977; calculado para C₁₂H₁₃N₂O₂ (M+H)⁺: 217,0977.

2-(2,2-Dimetilpropioniloximetil)-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta-[g]quinazolin-4-ona

Se mezclaron 2-hidroximetil-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-4-ona (1,0 g, 4,6 mmol), trietilamina (0,77 ml, 5,6 mmol), DMAP (50 mg, 0,4 mmol) y CH_2Cl_2 anhidro (50 ml) en un matraz bajo argón. Se añadió gota a gota anhídrido pivalico (1,2 ml, 6,00 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 5 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se dividió en partes entre EtOAc (100 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml). El extracto orgánico se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (70 ml), agua (70 ml), salmuera (70 ml), se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se separó a vacío. El residuo se trituró con hexano (60 ml) y el producto se recogió mediante filtración en forma de un sólido amarillo (1,21 g, 87%); p.f. 185-190 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,22 (s, 9H, CMe_3), 2,07 (quin, $J = 7,4$ Hz, 2H, 7-H), 2,98 (q, $J = 5,72$ Hz, 4H, 6-H y 8-H), 4,94 (s, 2H, 2- CH_2), 7,42 (s, 1H, 9-H), 7,92 (s, 1H, 5-H), 12,20 (br, 1H, NH); MS (FAB, m/z): Encontrado 301 [(M+H) $^+$, 100%]; HRMS: medido 301,1539; calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ (M+H) $^+$: 301,1552; Encontrado C, 67,65; H, 6,54; N, 9,54, $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ requiere C, 67,98; H, 6,71; N, 9,33%.

2-(2,2-Dimetilpropioniloximetil)-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta-[g]quinazolin-4,6-diona y

2-(2,2-Dimetilpropioniloximetil)-3,4,7,8-tetrahidro-6H-cyaopenta[g]quinazolin-4,8-diona

A una solución agitada de $(\text{F}_3\text{SiO})_2\text{CrO}_2$ (L. M. Baker y W. L. Carrick, J. Org. Chem. 1970, 35, 774) (10,6 mg, 0,017 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió secuencialmente hidroperóxido de terc-butilo al 70% (0,18 ml, 1,3 mmol) y 2-(2,2-dimetilpropioniloximetil)-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-4-ona (0,1 g, 0,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente con protección de la luz durante 24 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (20 g de gel de sílice) eluyendo con un gradiente de 10-30% de EtOAc en CHCl_3 para proporcionar 2-(2,2-dimetilpropioniloximetil)-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-4,6-diona en forma de un sólido blanco (47 mg, 45%); p.f. 185-190 °C; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,23 (s, 9H, CMe_3), 2,72 (m, 2H, 7-H), 3,25 (m, 2H, 8-H), 5,00 (s, 2H, 2- CH_2), 7,70 (s, 1H, 9-H), 8,29 (s, 1H, 5-H), 12,20 (br, 1H, NH); MS (FAB, m/z): Encontrado 315 [(M+H) $^+$, 100%], 337 [(M+Na) $^+$, 75%]; HRMS: medido 315,1360; calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ (M+H) $^+$: 315,1345; Encontrado C, 64,18; H, 5,72; N, 8,81, $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4,0,2\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 64,23; H, 5,79; N, 8,82%.

2-(2,2-Dimetilpropioniloximetil)-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]-quinazolin-4,8-diona; ^1H RMN (250 MHz, DMSO-d_6 , TMS) δ 1,23 (s, 9H, CMe_3), 2,76 (m, 2H, 7-H), 3,26 (m, 2H, 8-H), 4,98 (s, 2H, 2- CH_2), 7,72 (s, 1H, 9-H), 8,29 (s, 1H, 5-H), 12,3 (br, 1H, NH).

4-[N-((6RS)-2-(2,2-dimetilpropioniloximetil)4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-cyaopenta[g]quinazolin-6-il)amino]benzoato de terc-butilo

Una suspensión de 2-(2,2-dimetilpropioniloximetil)-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-4,6-diona (0,47g, 1,50 mmol) en metanol anhidro (33 ml) y CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) se trató con 4-aminobenzoato de terc-butilo (0,34 g, 1,78 mmol) seguido de decaborano (0,07 g, 0,58 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 18 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (50 g de gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo al 30% en CH_2Cl_2 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (0,43g, 58%); p.f. 231 °C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,26 (s, 9H, CMe_3), 1,58 (s, 9H, CO_2CMe_3), 2,00 (m, 1H, 7-H), 2,72 (m, 1H, 7-H), 3,08 (m, 2H, 8-H), 5,10 (s, 2H, 2- CH_2), 5,15 (m, 1H, 6-H), 6,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7,58 (s, 1H, 9-H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 8,24 (s, 1H, 5-H); MS (FAB, m/z): Encontrado 491 [(M+H) $^+$, 25%], 514 [(M+Na) $^+$, 100%]; Encontrado C, 68,37; H, 6,86; N, 8,35, $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ requiere C, 68,41; H, 6,77; N, 8,55%.

4-[N-((6RS)-2-(2,2-dimetilpropioniloximetil)-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quiuzolin-6-il)-N-(prop-2-il)amino]benzoato de terc-butilo

Una suspensión de (propargil) $\text{Co}_2(\text{CO})_6^+\text{BF}_4^-$ (213 mg, 0,52 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (25 ml) se trató con 4-[N-((6RS)-2-(2,2-dimetil-propioniloximetil)-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-amino]benzoato de terc-butilo (200 mg, 0,41 mmol) y la solución roja se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 15 minutos. Se añadió diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,86 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 1 h. La mezcla se dividió en partes entre acetato de etilo (30 ml) y salmuera (30 ml). El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (20 g de gel de sílice) eluyendo con un gradiente de 0-10% de acetato de etilo en CH_2Cl_2 para producir el complejo en forma de un aceite rojo 8191 mg, 58%); ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,26 (s, 9H, CMe_3), 1,59 (s, 9H, CO_2CMe_3), 1,59 (s, 9H, CO_2CMe_3), 2,31 (m, 1H, 7-H), 2,62 (m, 1H, 7-H), 3,13 (m, 2H, 8-H), 4,57 (AB system, $J = 16,9$ Hz, 2H, propargilo CH_2), 5,09 (s, 2H, 2- CH_2), 5,63 (t, $J = 8,3$, 1H, 6-H), 5,98 (s, 1H, propargilo CH), 6,91 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7,61 (s, 1H, 9-H), 7,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 8,14 (s, 1H, 5-H), 10,25 (br s, 1H).

Una solución de este complejo (186 mg, 0,23 mmol) en etanol (30 ml) se trató con $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (1,1 g) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se dividió en partes entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se separó a vacío.

El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (20 g de gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo al 10% en CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (94 mg, 78%); p.f. 134 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,32 (s, 9H, CMe₃), 1,61 (s, 9H, CO₂CMe₃), 2,23 (s, 1H, propargilo CH), 2,38 (m, 1H, 7-H), 2,62 (m, 1H, 7-H), 3,07 (m, 1H, 8-H), 3,25 (m, 1H, 8-H), 3,94 (sistema AB, J = 18,6 Hz, 2H, propargilo CH₂), 5,12 (s, 2H, 2-CH₂), 5,68 (t, J = 8,2 Hz, 1H, 6-H), 6,99 (d, J = 9,1 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7,63 (s, 1H, 9-H), 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 8,16 (s, 1H, 5-H), 9,55 (br s, 1H); MS (ESI, m/z) 552 {(M+Na)⁺, 100%}, 530 {(M+H)⁺, 20%}; Encontrado C, 70,14; H, 6,80; N, 7,73, C₃₁H₃₅N₃O₅ requiere C, 70,30; H, 6,66; N, 7,93%.

Ácido 4-[N-((6RS)-2-(2,2-Dimetilpropioniloximetil)-4-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]benzoico

Una solución de 4-[N-((6RS)-2-(2,2-dimetilpropioniloximetil)-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]-benzoato de terc-butilo (80 mg, 0,15 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a temperatura ambiente con protección de la luz durante 1,5 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se trituró con 1:1 de dietil-éter y hexano para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (81 mg, sal de TFA); p.f. 133 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,23 (s, 9H, CO₂CMe₃), 2,22 (m, 1H, 7-H), 2,50 (m, 1H, 7-H), 3,03 (m, 2H, 8-H), 3,14 (s, 1H, propargil-CH), 3,97 (AB system, J = 18,8 Hz, 2H, propargilo CH₂), 4,95 (s, 2H, 2-CH₂), 5,79 (t, J = 8,6 Hz, 1H, 6-H), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7,51 (s, 1H, 9-H), 7,81 (d, J = 6,6 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7,83 (s, 1H, 5-H).

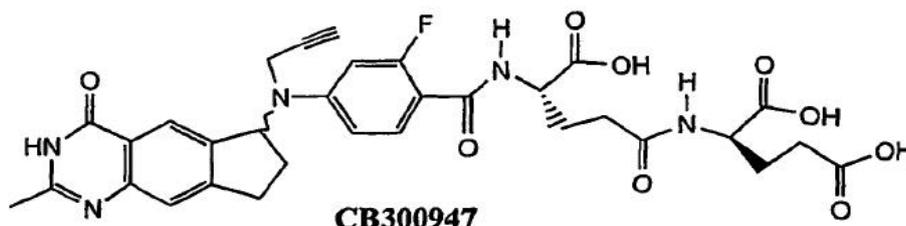
N-{N-[4-[N-((6RS)-2-(2,2-dimetilpropioniloximetil)-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)-amino]benzoil]-L-γ-glutamil]-D-glutamato de tri-terc-butilo

Una solución de ácido 4-[N-((6RS)-2-(2,2-dimetilpropioniloximetil)-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]benzoico (80 mg, 0,15 mmol) en dimetilformamida anhidra (7 ml) se trató con L-γ-blutamil-D-glutamato de tri-terc-butilo (150 ml, 0,33 mmol), cianofosfonato de dietilo (0,06 ml, 0,40 mmol) y trietilamina (0,06 ml, 0,40 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente bajo argón con protección de la luz durante 2,5 h. La solución se dividió en partes entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico al 10% (2 x 30 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), salmuera diluida (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (30 g de gel de sílice-) eluyendo con acetato de etilo al 40% en CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (94 mg, 62%); p.f. 109 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,29 (s, 9H, -COCMe₃), 1,43 (s, 9H, COOCMe₃), 1,47 (s, 9H, COOCMe₃), 1,48 (s, 9H, COOCMe₃), 1,60-2,10 (m, 5H, 2 x glu □-CH₂, 7-CH), 2,21 (s, 1H, propargilo CH), 2,22-2,50 (m, 4H, 2 x glu γ-CH₂), 2,59 (m, 1H, 7-H), 3,08 (m, 1H, 8-H), 3,20 (m, 1H, 8-H), 3,92 (sistema AB, J = 19,0 Hz, 2H, propargilo CH₂), 4,48, 4,76 (2 x m, 2H, 2 x glu α-CH), 5,12 (s, 2H, 2-CH₂), 5,64 (t, J = 8,1 Hz, 1H, 6-H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7,07 (m, 2H, 2 x CONH), 7,64 (s, 1H, 9-H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 8,13 (s, 1H, 5-H); MS (ESI, m/z) 922 {(M+Na)⁺, 100%}, 900 {(M+H)⁺, 40%}; Encontrado C, 64,85; H, 7,23; N, 7,33, C₄₉H₆₅N₅O₁₁, 0,5H₂O requiere C, 64,76; H, 7,27; N, 7,71%.

Ácido N-{N-[4-[N-((6RS)-2-Hidroximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclo-penta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]benzoil]-L-γ-glutamil]-D-glutámico

Se disolvió N-{N-[4-[N-((6RS)-2-(2,2-dimetilpropioniloximetil)-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]benzoil]-L-γ-glutamil]-D-glutamato de tri-terc-butilo (80 mg, 0,09 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente con protección de la luz durante 1 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en metanol (3 ml) y agua (3 ml). El pH de la solución se ajustó a pH 12 con solución 1 M de hidróxido de sodio a temperatura ambiente durante 6 h. La solución se acidificó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M y se enfrió a 0°C. El precipitado se recogió por filtración y se seco bajo vacío sobre P₂O₅ para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido marrón pálido (27 mg, 47%); p.f. 172 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,60-2,10 (m, 5H, 2 x glu β-CH₂, 7-CH), 2,15-2,40 (m, 5H, 2 x glu γ-CH₂, 7-H), 2,99 (m, 1H, 8-H), 3,12 (s, 1H, propargilo CH), 3,16 (m, 1H, 8-H), 3,98 (sistema AB, J = 19,9 Hz, 2H, propargilo CH₂), 4,18, 4,30 (2 x m, 2H, 2 x glu α-CH), 4,36 (s, 2H, 2-CH₂), 5,58 (br s, 1H, -OH), 5,77 (t, J = 7,9 Hz, 1H, 6-H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7,54 (s, 1H, 9-H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7,82 (s, 1H, 5-H), 8,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H) (2 x CONH); MS (ESI, m/z) 670 {(M+Na)⁺, 45%}, 648 {(M+H)⁺, 100%}; HRMS: medido 648,2313; calculado para C₃₂H₃₅N₅O₁₀ (M+H)⁺: 648,2306.

Ejemplo 4: síntesis de ácido N-{N-[4-[N-((6RS)-2-metil-4-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]-2-fluoro-benzoil]-L-γ-glutamil]-D-glutámico



La síntesis es como en el Esquema 4.

4-[N-(5-acetamido-6-bromoindan-1-il)amino]-2-fluorobenzoato de terc-butilo

5 A una solución de 5-acetamido-6-bromoindan-1-ona (0,370 g, 1,38 mmol) en metanol anhidro (32 ml) se añadió 4-amino-2-fluorobenzoato de terc-butilo (V. Bavetsias et al, J. Med. Chem. 1996, 39, 73-85; 0,322 g, 1,52 mmol) seguido de decaborano (0,030 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas y seguidamente se añadió más decaborano (0,005 g) y se continuó agitando durante 12 horas más bajo argón. El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano (30 a 40%). El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco: 0,455 g (71%)
 10 p.f. >70 °C (se ablanda); ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, TMS) 1,57 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2,24 (s, 3H, COCH₃), 1,98, 2,56 (2 x m, 2H, indanilo 2-H), 2,94 (m, 2H, indanilo 3-H), 4,33(d, J = 7,90 Hz, 1H, N-H), 4,99 (q, J = 7,06 Hz, 1H, indanilo 1-H), 6,37 (m, 2H, 3,5-H), 7,48, 8,25, 7,60 (3 x s, cada uno 1H, indanilo 4-H, 7-H, CONH), 7,72 (t, J = 8,75 Hz, 6-H); MS (ESI, m/z) 485, 487 {(M+Na)⁺, modelo isotópico de bromo}.

4-[N-(5-acetamido-6-cianoindan-1-il)amino]-2-fluorobenzoato de terc-butilo

15 A una solución de 4-[N-(5-acetamido-6-bromoindan-1-il)amino]-2-fluorobenzoato de terc-butilo (0,420 g, 0,90 mmol) en NMP (10 ml) se añadió cianuro de cobre (I) (0,137 g, 1,53 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un baño con hielo precalentado a 145°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, seguidamente se vertió en una mezcla de amoníaco acuoso (d = 0,88, 5 ml) y hielo (~ 15 ml) y la mezcla marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante ~5 minutos. El sólido marrón se recogió por filtración, se lavó con agua y seguidamente se puso en suspensión en diclorometano (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, se seco (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras una elución con acetato de etilo al 40% en hexano, proporcionó un sólido que fue triturado con dietil-éter/hexano. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco: 0,202 g, (55%) p.f. 172-173 °C; ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, TMS) 1,57 (s (oscurecido por pico de agua), 9H, C(CH₃)₃), 2,27 (s, 3H, CO-CH₃), 1,96, 2,65 (2 x m, 2H, indanilo 2-H), 3,00 (m, 2H, indanilo 3-H), 4,30 (d, J = 8,40 Hz, 1H, N-H), 4,99 (q, J = 7,80 Hz, 1H, indanilo 1-H), 6,38 (m, 2H, 3,5-H), 7,52, 8,33, 7,62 (3 x s, cada uno 1H, indanilo 4-H, 7-H, CONH), 7,74 (t, J = 8,60 Hz, 1H, 6-H); MS (ESI, m/z) 432 {(M+Na)⁺, 100%}; Encontrado: C, 67,44; H, 5,88; N, 10,25; F, 4,63; C₂₃H₂₄FN₃O₃ requiere C, 67,47; H, 5,91; N, 10,26%; F, 4,64%.

20

25

4-[N-[(6RS)-2-metil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta-[g]quinazolin-6-il]amino]-2-fluorobenzoato de terc-butilo

30 Una mezcla de 4-[N-(5-acetamido-6-cianoindan-1-il)amino]-2-fluorobenzoato de terc-butilo (0,182 g, 0,44 mmol), etanol (2 ml) y agua (0,4 ml) se enfrió en un baño con hielo, seguidamente se añadió una solución acuosa al 30% de H₂O₂ (0,37 ml) seguida de lentejas granuladas de hidróxido de sodio (0,030 g, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ~0°C durante 10 minutos y seguidamente se colocó en un baño de aceite precalentado a 55°C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, seguidamente los disolventes se separaron a vacío y el residuo se puso en suspensión en agua (~15 ml). El pH de esta mezcla se ajustó a ~4 con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado blanco se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío sobre P₂O₅. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco, 0,155 g (85%), p.f. 150-152 °C; ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 1,50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2,32 (s, 3H, 2-CH₃), 1,83, 2,53 (2 x m, 2H, 7-H), 3,00 (m, 2H, 8-H), 5,15 (q, J = 7,40 Hz, 1H, 6-H), 6,57 (m, 2H, 3',5'-H), 7,16 (d, J = 7,75 Hz, 1H, N₁₀-H), 7,44, 7,87 (2 x s, cada uno 1H, 5-H, 9-H), 7,59 (t, J = 8,73 Hz, 6'-H), 12,11 (s, 1H, N₃-H); MS (ESI, m/z) 819 {(2M+H)⁺, 100%}, 432 {(M+Na)⁺, 10%}, 410 {(M+H)⁺, 15%}; Encontrado: C, 66,81; H, 5,89; N, 10,11; F, 4,58; C₂₃H₂₄FN₃O₃ 0,25H₂O requiere C, 66,74; H, 5,96; N, 10,15%; F, 4,59%.

35

40

(Propargil)Co₂(CO)₆⁺ BF₄⁻

45 Este se preparó como en el ejemplo 1 a partir de complejo de dicobaltohexacarbonilo-alcohol propargílico. Se usó inmediatamente en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

4-[N-[(6RS)-2-metil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta-[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)]

amino)-2-fluorobenzoato de terc-butilo

A un matraz de fondo redondo que contenía (propargil)Co₂(CO)₆⁺ BF₄⁻ (0,174 g, 0,43 mmol) se añadió diclorometano ahidro (secado por destilación sobre P₂O₅; 14 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante unos pocos minutos bajo argón, seguidamente se añadió. 4-{N-[(6RS)-2-metil-4-oxo-3,4, 7,8-tetrahydro-6H-ciclopenta[g]-quinazolin-6-il]amino}-2-fluorobenzoato de terc-butilo (0,135 g, 0,33 mmol). Se continuó la agitación a esta temperatura durante 5 minutos y seguidamente se añadió diisopropiletilamina (0,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos bajo argón. La mezcla de reacción se dividió en partes entre acetato de etilo (80 ml) y salmuera (40 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras elución gradiente con acetato de etilo y diclorometano (25 a 50%) proporcionó un sólido rojo 0,140 g (58%); ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 1,58 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2,54 (s, 3H, 2-Me), 2,32, 2,61 (m, cada uno 1H, 7-H), 3,03, 3,23 (m, cada uno 1H, 8-H), 4,55 (ABq, J = 16,92 Hz, 2H, N₁₀-CH₂), 5,59 (t, J = 8,30, 1H, 6-H), 6,00 (s, 1H, C-H de complejo de propargilo), 6,59 (d, J = 14,52 Hz, 1H, 3'-H), 6,69 (d, J = 8,70 Hz, 1H, 5'-H), 7,58, 7,98 (s, cada uno 1H, 5-H, 9-H), 7,79 (d, J = 8,82 Hz, 6'-H), 10,96 (s, 1H, N₃-H). A una solución de este complejo (0,100 g, 0,136 mmol) en etanol (15 ml) se añadió Fe(NO₃)₃·9H₂O (~1,2 g). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 25 minutos más y seguidamente se añadió una parte final de Fe(NO₃)₃·9H₂O (~1,2 g). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 35 minutos adicionales y seguidamente la mezcla de reacción se dividió en partes entre acetato de etilo (70 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dejar un sólido quebradizo. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras una elución con metanol al 5% en cloroformo, proporcionó un sólido blanco; 0,040 g (67%), p.f. 248-250 °C; ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 1,50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2,32 (s, 3H, 2-CH₃), 2,15 (m, oscurecido) (2H, 7-H), 2,90 - 3,20 (m, 3H, 8-H, C≡CH), 3,95 (ABq, J = 18,52 Hz, 2H, CH₂C≡C), 5,74 (t, J = 7,70 Hz, 1H, 6-H), 6,80 (m, 2H, 3',5'-H), 7,48, 7,76 (2 x s, cada uno 1H, 5-H, 9-H), 7,68 (t, J = 9,01 Hz, 6'-H), 12,10 (s, 1H, N₃-H); MS (ESI, m/z) 470 {(M+Na)⁺, 55%}, 448 {(M+H)⁺, 70%}; FAB-HRMS; medido: 470,1840, calculado para C₂₆H₂₆FN₃O₃Na: 470,1856.

Ácido N-[(6RS)-2-Metil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino)-2-fluorobenzoico

Una solución de 4-{N-[(6RS)-2-metil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino)-2-fluorobenzoato de terc-butilo (0,061 g, 0,14 mmol) en diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (2,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y seguidamente los disolventes se separaron a vacío. El residuo se trituró con dietil-éter y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con dietil-éter y se secó a vacío sobre P₂O₅ para proporcionar el compuesto deseado en forma de la sal de trifluoroacetato (0,046 g). ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 2,33 (s, 3H, 2-CH₃), 2,18 (m), 2,50 (m (oscurecido)) (2H, 7-H), 2,85-3,20 (m, 3H, 8-H, C≡CH), 3,95 (ABq, J = 19,02 Hz, 2H, CH₂C≡C), 5,76 (t, J = 7,95 Hz, 1H, 6-H), 6,80 (d, J = 16,40 Hz, 1H, 3'-H), 6,84 (d, J = 9,46 Hz, 1H, 5'-H), 7,48, 7,78 (2 x s, cada uno 1H, 5-H, 9-H), 7,74 (t, J = 9,02 Hz, 6'-in, 12,14 (s, 1H, N₃-H); MS (ESI, m/z) 783 {(2M+H)⁺, 100%}, 392 {(M+H)⁺, 55%}.

N-{N-[4-[N-((6RS)-2-metoximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]-2-fluoro-benzoil]-L-γ-glutamil)-D-glutamato de Tri-terc-butilo

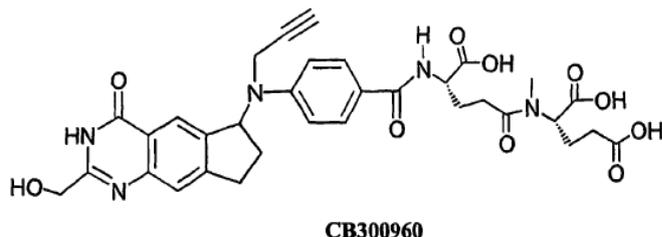
A una solución L-γ-glutamil-D-glutamato de de tri-terc-butilo (V. Bavetsias et al, J. Med. Chem. 1996, 39, 73-85; 0,066 g, 0,14 mmol) en DMF anhidra (2,5 ml) se añadió sal de trifluoroacetato de ácido 4-{N-[(6RS)-2-metil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino)-2-fluorobenzoico (0,045 g, 0,11 mmol) seguido de cianofosfonato de dietilo (0,051 g, 0,31 mmol) y trietilamina (0,032 g, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, seguidamente se dividió en partes entre acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso al 10% (2 X 50 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), seguidamente se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras una elución con metanol al 1% en acetato de etilo, proporcionó un sólido blanco: 0,077 g (67 %); p.f. >110 °C (se ablanda); ¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 1,37, 1,38, 1,41 (3 x s, 27H, 3 x C(CH₃)₃), 1,60-2,35 (m, 9H, 2 x β-CH₂, 2 x γ-CH₂, 7-H), 2,32 (s, 3H, 2-CH₃), 2,52 (m oscurecido por pico de DMSO, 1H, 7-H), 2,86-3,23 (m, 3H, C≡CH, 8-H), 3,97 (ABq, J = 19,0 Hz, 2H, CH₂C≡C), 4,12, 4,30 (2 x m, 2H, 2 x α-CH), 5,74 (t, J = 8,70 Hz, 1H, 6-H), 6,80 (d, J = 14,20 Hz, 1H, 3'-H), 6,85 (d, J = 8,07 Hz, 1H, 5'-H), 7,48 (s, 1H, 9-H), 7,58 (t, J = 8,8 Hz, 1H, 6'-H), 7,78 (s, 1H, 5-H), 7,98 (t, J = 6,42 Hz, 1H, CONH), 8,13 (d, J = 7,4 Hz, 1H, CH₂CONH), 12,11 (s, 1H, N₃-H); (ESI, m/z) 818 {(M+H)⁺, 100%}; Encontrado C, 64,34; H, 7,09; N, 8,20; F, 2,22, C₄₄H₅₆FN₅O₉ requiere C, 64,61; H, 6,90; N, 8,56; F, 2,32%.

Ácido N-{N-[4-[N-((6RS)-2-metil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)aminol]-2-fluorobenzoil]-L-γ-glutamil)-D-glutámico

Una solución N-{N-[4-[N-((6RS)-2-metil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]-2-fluorobenzoil]-L-γ-glutamil)-D-glutamato de de tri-terc-butilo (0,066 g, 0,08 mmol) en ácido trifluoroacético (4,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 10 minutos con protección de la luz. Seguidamente el

disolvente se separó a vacío y el residuo se puso en suspensión en agua (5 ml). El pH se ajustó a ~12 con NaOH 1 N, seguidamente a ~4 con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado blanco se recogió por filtración y se secó a vacío sobre P₂O₅: 0,032 g (63%), p.f. 175 °C (desc); ¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 1,65-2,25 (m, 9H, 2 x β-CH₂, 2 x γ-CH₂, 7-H), 2,32 (s, 3H, 2-CH₃), 2,52 (m oscurecido por pico de DMSO, 1H, 7-H), 2,90-3,22 (m, 3H, C≡CH, 8-H), 3,95 (ABq, J = 19,15 Hz, 2H, CH₂C≡C), 4,18, 4,37 (2 x m, 2H, 2 x α-CH), 5,74 (t, J = 8,30 Hz, 1H, 6-H), 6,81 (d, J = 15,50 Hz, 1H, 3'-H), 6,85 (d, J = 7,88 Hz, 1H, 5'-H), 7,48 (s, 1H, 9-H), 7,62 (t, J = 8,8 Hz, 1H, 6'-H), 7,78 (s, 1H, 5-H), 7,97 (t, J = 6,55 Hz, 1H, CONH), 8,12 (d, J = 8,05 Hz, 1H, CH₂CONH), 12,11 (s, 1H, N₃-H); (ESI, m/z) 650 {(M+H)⁺, 100%}; FAB-HRMS, medido: 672,2060; calculado para C₃₂H₃₂FN₅O₉Na: 672,2082.

10 Ejemplo 5: síntesis de ácido N-{N-[4-[N-((6RS)-2-hidroxiometil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]-benzoil]-L-y-glutamil]-N-metil-L-glutámico



Síntesis como en el Esquema 5.

Ácido 4-[N-[(6RS)-2-hidroxiometil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino]benzoico

15 Método A: Una solución de 4-[N-[(6RS)-2-(2,2-dimetil-propioniloximetil)-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino]benzoato de terc-butilo (0,150 g, 0,28 mmol) en diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente los disolventes se separaron a vacío y el residuo se puso en suspensión en metanol (3 ml) y agua (5 ml). El pH se ajustó a ~10 con NaOH (1,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y el pH se ajustó a ~5 con HCl 1 N. Seguidamente el sólido se recogió por filtración, pero una ¹H-RMN indicó una separación incompleta del grupo pivaloilo. Este sólido se puso en suspensión en el filtrado y seguidamente se añadió NaOH 1 N (0,9 ml, 0,9 mmol) (pH ~12). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas y seguidamente se añadió más NaOH 1 N (0,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas adicionales. El pH se ajustó seguidamente a ~5,0 con HCl 1 N. El precipitado blanco apagado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío sobre P₂O₅: 0,086 g, (79%); ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 2,22 (m, 1H 7-CH), 2,90-3,30 (m, 3H, C≡CH, 8-H), 3,97 (ABq, J = 18,6 Hz, 2H, CH₂C≡C), 4,37 (d, J = 6,1 Hz, 2H, 2-CH₂), 5,56 (t, 1H, CH₂OH), 5,78 (t, J = 7,51 Hz, 1H, 6-H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 2H, 3', 5'-H), 7,55 (s, 1H, 9-H), 7,82 (m, 3H, 2',6'-H, 5-H); MS (ESI, m/z) 779 {(2M+H)⁺, 100%}, 390 {(M+H)⁺, 60%}.

30 Método B: Una solución de 4-[N-[(6RS)-2-hidroxiometil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino]benzoato de terc-butilo (0,050 g, 0,11 mmol) en diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (2,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente los disolventes se separaron a vacío y el residuo se trituró con dietil-éter. El precipitado blando apagado se recogió por filtración y se lavó con éter para obtener el producto deseado como la sal de trifluoroacetato: 0,044 g.

35 N-{N-[4-[N-((6RS)-2-hidroxiometil-4-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino] benzoil]-L-y-glutamil]-N-metil-L-glutamato de tri-terc-butilo

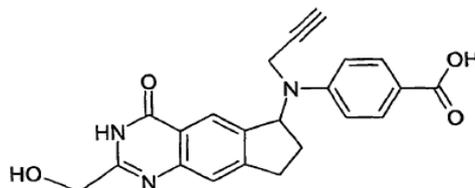
40 A una mezcla de ácido 4-[N-[(6RS)-2-hidroxiometil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino]benzoico (0,075 g, 0,19 mmol), L-y-glutamil-N-metil-L-glutamato de tri-terc-butilo (V. Bavetsias et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 1495-1510; 0,110 g, 0,24 mmol) y DMF anhidra (2,0 ml) se añadió cianofosfonato de dietilo (0,036 g, 0,22 mmol) por medio de DMF anhidra (0,2 ml) seguida de trietilamina (0,022 g, 0,22 mmol). La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, seguidamente se dividió en partes entre acetato de etilo (50 ml) y salmuera (40 ml). La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso al 10% (40 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras una elución con un gradiente de metanol en diclorometano (0 a 6%), suministró un sólido blanco apagado que se purificó adicionalmente mediante trituración con hexano/diclorometano/dietil-éter: 0,062 g (40 %); p.f. 116-120 °C (se ablanda); ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 1,36, 1,37, 1,38, 1,41 (4 x s, 27H, 3 x C(CH₃)₃), 1,70-2,35 (m) y 2,50 (m oscurecido por pico de DMSO) (10H, 2 x β-CH₂, 2 x γ-CH₂, 7-CH₂), 2,63, 2,82 (2 x s, 3H, CONMe), 2,90-3,25 (m, 3H, C≡CH, 8-H), 3,97 (ABq, J = 17,6 Hz, 2H, CH₂C≡C), 4,32 (m, 1H, glu α-CH), 4,38 (d, J = 6,1 Hz, 2H, 2-CH₂), 4,50, 4,82 (2 x dd, 1H, Meglu α-CH), 5,56 (t, J = 6,9 Hz, 1H, CH₂OH), 5,78 (t, J = 7,10 Hz, 1H, 6-H), 7,02

(d, J = 8,6 Hz, 2H, 3',5'-H), 7,55 (s, 1H, 9-H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 2H, 2',6'-H), 7,82 (s, 1H, 5-H), 8,32 (m, 1H, CONH), 11,81 (s, 1H, N3-H); MS (ESI, m/z) 830{(M+H)⁺, 100%}.

Ácido N-{N-[4-[N-((6RS)-2-hidroximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclo-penta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]benzoil]-L-γ-glutamil]-N-metil-L-glutámico

- 5 Una solución de N-{N-[4-[N-((6RS)-2-hidroximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclo-penta[g]quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]benzoil]-L-γ-glutamil]-N-metil-L-glutamato de tri-terc-butilo (0,060 g, 0,07 mmol) en ácido trifluoroacético (3,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 10 minutos con protección de la luz. Seguidamente el disolvente se separó a vacío y el residuo se puso en suspensión en agua (6 ml). El pH se ajustó a ~10 con NaOH 1 N, seguidamente a ~4 con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado blanco se recogió por filtración y se secó a vacío sobre P₂O₅: 0,035 g (77%), p.f. >165 °C (desc.); ¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 1,80-2,35 (m) y 2,50 (m oscurecido por pico de DMSO) (10H, 2 x β-CH₂, 2 x γ-CH₂, 7-CH₂), 2,66, 2,83 (2 x s, 3H, CONMe), 2,90-3,25 (m, 3H, C≡CH, 8-H), 3,97 (ABq, J = 18,4 Hz, 2H, CH₂C≡C), 4,32 (m oscurecido, 1H, glu α-CH), 4,38 (d, J = 5,6 Hz, 2H, 2-CH₂), 4,55, 4,91 (2 x dd, J = 10,0, 4,5 Hz, 1H, Meglu α-CH), 5,56 (poorly resolved t, 1H, CH₂OH), 5,77 (t, J = 8,06 Hz, 1H, 6-H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 2H, 3',5'-H), 7,55 (s, 1H, 9-H), 7,81 (d, J = 10,1 Hz, 3H, 2',6'-H, 5-H), 8,32 (m, 1H, CONH), 11,82 (s, 1H, N3-H); MS (ESI, m/z) 662 {(M+H)⁺, 100%}; Encontrado: C, 57,52; H, 5,52; N, 10,17; C₃₃H₃₅N₅O₁₀ 1,5 H₂O requiere: C, 57,55; H, 5,56; N, 10,17%.
- 10
- 15

Ejemplo 6: síntesis de ácido 4-{N-[(6RS)-2-hidroximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}benzoico



- 20 Síntesis como en el Esquema 6.

5-Amino-6-bromoindan-1-ona

- Una solución de 5-acetamido-6-bromoindan-1-ona (2,85 g, 10,60 mmol) en HBr al 48% (90 ml) se colocó en un baño de aceite precalentado a 70°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1,5 h y seguidamente se envió en un baño con hielo y se diluyó con NaOH acuoso (1 N, 50 ml). El pH se ajustó seguidamente a ~5 con NaOH acuoso (50% p/p). El sólido marrón se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío sobre P₂O₅. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras elución con AcOEt al 8% en CH₂Cl₂, proporcionó un sólido naranja. Este sólido se trituró con hexano al 30% en dietil-éter para obtener un sólido marrón pálido (1,80 g, 75%), p.f. 209-211 °C; ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, TMS) 2,65 (m, 2H, 2-CH₂), 2,99 (m, 2H, 3-CH₂), 4,65 (br s, 2H, NH₂), 6,73, 7,86 (2 x s, 1H cada uno, 4-H y 7-H); MS (ESI, m/z) 226, 228 {(M+H)⁺, modelo isotópido de bromo}; Encontrado: C, 47,59; H, 3,49; N, 6,11; Br, 35,16; C₉H₈BrNO requiere C, 47,82; H, 3,57; N, 6,20; Br, 35,34%.
- 25
- 30

2-Benciloxi-N-(6-bromo-1-oxo-indan-5-il)acetamida

- A una solución agitada de 5-amino-6-bromoindan-1-ona (1,70 g, 7,5 mmol) en DMF anhidra (15 ml) se añadió lentamente cloruro de benciloacetato (2,07 g, 11,25 mmol) seguido de piridina (3,0 ml, 37,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h bajo argón y seguidamente se dividió en partes ente AcOEt (200 ml) y HCl 1 N (150 ml). La capa acuosa se extrajo con más AcOEt (100 ml) y los extractos combinados se lavaron con HCl acuoso 1 N (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras elución con AcOEt en hexano y seguidamente AcOEt al 2% en CH₂Cl₂/hexano (v/v, 9:1) suministró un sólido amarillo. Este sólido se volvió a precipitar en CH₂Cl₂/hexano para obtener un sólido amarillo pálido (2,07 g, 75%), p.f. 120°C, ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, TMS) 2,72 (m, 2H, 2-CH₂), 3,10 (m, 2H, 3-CH₂), 4,18, 4,72 (2 x s, 2H cada uno, FCH₂ y OCH₂CO), 7,39 (m, 5H, FCH₂), 7,95, 8,65 (2 x s, 1H cada uno, 4-H y 7-H), 9,39 (s, 1H, CONH); MS (ESI, m/z) 396, 398 {(M+Na)⁺, ~50% cada uno, modelo isotópico de bromo}; 374, 376 {(M+H)⁺, ~100% cada uno, modelo isotópico de bromo}; Encontrado: C, 57,53; H, 4,23; N, 3,71; Br, 21,35; C₁₈H₁₆BrNO₃ requiere C, 57,77; H, 4,31; N, 3,74; Br, 21,35%.
- 35
- 40

4-[N-(5-(2-benciloietanoilamino)-6-bromoindan-1-il)-amino]benzoato de terc-butilo

- 45 Método A: A un matraz de fondo redondo que contenía 2-benciloxi-N-(6-bromo-1-oxo-indan-5-il)-acetamida (0,750 g, 2,0 mmol), ácido 4-toluenosulfónico (0,03 g) y 4-aminobenzoato de terc-butilo (0,540 g, 2,8 mmol) se añadió DME anhidra (destilada sobre CaH₂, 24 ml). Un aparato de destilación azeotrópica Aldrich que contenía tamices molecula-

res (3A) fue ajustado al matraz de la reacción, que seguidamente se colocó en un baño con aceite precalentado a 115°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 3,5 h bajo argón y seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente. Seguidamente se añadió una solución de Na(CN)BH₃ en THF (1 M, 2,8 ml, 2,8 mmol) seguido de AcOH (0,094 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, seguidamente se dividió en partes entre AcOEt (200 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml). La capa acuosa se extrajo con más AcOEt (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras una elución con AcOEt/éter de petróleo (v/v, 1:1), proporcionó un sólido. Este sólido se volvió a precipitar en AcOEt/hexano para obtener el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo pálido (0,233 g, 21%; p.f. 150-151°C; ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃, TMS) 1,56 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,92, 2,63 (2 x m, 1H cada uno, 2-CH₂ indanilo), 2,82-3,00 (m, 2H, 3-CH₂ indanilo), 4,15, 4,71 (2 x s, 2H cada uno, FCH₂ y OCH₂CO), 4,24 (d, J = 8,12 Hz, 1H, N₁₀-H), 5,02 (m, 1H, 1-CH indanilo), 6,64 (d, J = 8,73 Hz, 2H, 3,5-ArH), 7,39 (m, 5H, FCH₂), 7,50, 8,33 (2 x s, 1H cada uno, 4-H y 7-H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H, 2,6-ArH), 9,06 (s, 1H, CONH); MS (ESI, m/z) 575, 573 {(M+Na)⁺, 100%, 98%, modelo isotópico de bromo}; Encontrado: C, 63,03; H, 5,65; N, 5,04; Br, 14,46; C₂₉H₃₁BrN₂O₄ requiere C, 63,16; H, 5,67; N, 5,08; Br, 14,49%.

Método B: A una solución casi transparente de 2-benciloxi-N-(6-bromo-1-oxo-indan-5-il)-acetamida (0,540 g, 1,44 mmol) en metanol anhidro (45 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió 4-aminobenzoato de terc-butilo (0,305 g, 1,58 mmol) seguido de decaborano (0,055 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de ser concentrada a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras una elución con acetato de etilo al 40% en éter de petróleo (60-80°C) proporcionó el producto deseado: 0,66 g (84%).

4-[N-(5-(2-benciloxietanoilamino)-6-bromoindan-1-il)-amino]benzoato de terc-butilo

A una solución agitada de 4-[N-(5-(2-benciloxietanoilamino)-6-bromoindan-1-il)amino]benzoato de terc-butilo (0,210 g, 0,38 mmol) en NMP anhidro (2,2 ml) se añadió CuCN (0,068 g, 0,76 mmol). El matraz de la reacción se colocó en un baño de aceite precalentado a 150°C y se agitó a esta temperatura durante 3 h bajo argón. La mezcla seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de amoníaco líquido (d = 0,88, 2 ml) y hielo-agua (5 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, el precipitado marrón se recogió seguidamente por filtración y se lavó con agua. Este precipitado se puso seguidamente en suspensión en CH₂Cl₂ (70 ml) se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Una purificación del residuo mediante cromatografía de columna, tras elución con AcOEt al 335% en hexano, proporcionó un sólido marrón (0,084 g, 45%); p.f. 194-195 °C; ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, TMS) 1,55 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,95, 2,64 (2 x m, 1H cada uno, 2-CH₂ indanilo), 2,99 (m, 2H, 3-CH₂ indanilo), 4,13, 4,72 (2 x s, 2H cada uno, FCH₂ y OCH₂CO), 4,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H, N₁₀-H), 5,05 (m, 1H, 1-CH indanilo), 6,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H, 3,5-ArH), 7,39 (m, 5H, FCH₂), 7,54, 8,37 (2 x s, 1H cada uno, 4-H y 7-H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H, 2,6-ArH), 9,06 (s, 1H, CONH); MS (ESI, m/z) 520 {(M+Na)⁺, 100%,}; Encontrado: C, 72,26; H, 6,26; N, 8,41; C₃₀H₃₁N₃O₄ requiere C, 72,41; H, 6,28; N, 8,44%.

4-{N-[(6RS)-2-benciloximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]amino}benzoato de terc-butilo

A una mezcla agitada, enfriada en un baño con hielo, de 4-[N-(5-(2-benciloxi-etanoilamino)-6-cianoindan-1-il)amino]benzoato de terc-butilo (3,77 g, 7,59 mmol), EtOH (70 ml) y H₂O (11 ml) se añadió H₂O₂ al 30% (8,05 ml) seguido de lentejas granuladas de NaOH (0,640 g, 60,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos, seguidamente se colocó en un baño de aceite precalentado a 55°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Los disolventes se separaron a vacío; el residuo se trató con H₂O (80 ml) y el pH se ajustó a ~5 con HCl 1 N. El sólido amarillo pálido se recogió por filtración, se lavó con H₂O y se secó a vacío sobre P₂O₅ (3,56 g, 95% p.f. 194-195 °C; ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, TMS) 1,52 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,90 (m), 2,62 (m) (1H cada uno, 7-CH), 2,90-3,17 (m, 2H, 8-CH₂), 4,43, 4,60 (2 x s, 2H cada uno, FCH₂ y OCH₂CO), 5,18 (q, J = 7,43 Hz, 1H, 6-CH), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H, 3',5'-ArH), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H, N₁₀-H), 7,34 (m, 5H, FCH₂), 7,54, 7,92 (2 x s, 1H cada uno, 5-H y 9-H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 2H, 2',6'-ArH), 12,20 (s, 1H, CONH); MS (ESI, m/z) 520 {(M+Na)⁺, 90%,}, 498 {(M+H)⁺, 100%}; Encontrado: C, 72,13; H, 6,25; N, 8,38; C₃₀H₃₁N₃O₄ requiere C, 72,41; H, 6,28; N, 8,44%.

4-{N[(6RS)-2-hidroximetil-4-ozo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]amino}benzoato de terc-butilo

A una solución de 4-{N-[(6RS)-2-benciloximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]amino}benzoato de terc-butilo (1,40 g, 2,8 mmol) en EtOH (150 ml) se añadió Pd/C al 10% (0,665 g). La mezcla se agitó a 45°C durante 3 h, seguidamente se añadió más catalizador (0,200 g) y se continuó la agitación a 50°C durante 6 h. El catalizador se separó por filtración, se lavó con EtOH y el filtrado se concentró a vacío. Una purificación del residuo mediante cromatografía de columna, tras una elución con metanol al 8% en acetato de etilo, proporcionó un sólido blanco (0,679 g, 60%); p.f. 265-266 °C; ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 1,52 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,88, 2,57 (2 x m, 1H cada uno, 7-CH), 2,90-3,17 (m, 2H, 8-CH₂), 4,38 (d, J = 6,0 Hz, 2H 2-CH₂OH), 5,17 (m, 1H, 6-CH), 5,54 (t, J = 6,1 Hz, 1H, CH₂OH), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H, 3',5'-ArH), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H, N₁₀-H), 7,51, 7,91 (2 x s, 1H cada uno, 5-H y 9-H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H, 2',6'-ArH), 11,83 (s, 1H, CONH); MS (ESI, m/z) 408 [(M+H)⁺, 65%], 352 [(M-tBu)⁺, 100%], 215 (60%); Encontrado: C, 67,41; H, 6,20; N, 10,17; C₂₃H₂₅N₃O₄ requiere C, 67,80; H, 6,18; N, 10,31%.

(Propargil)Co₂(CO)₆BF₄

Este se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de complejo de dicobalto-hexacarbonilo/alcohol propargílico. Se usó inmediatamente en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

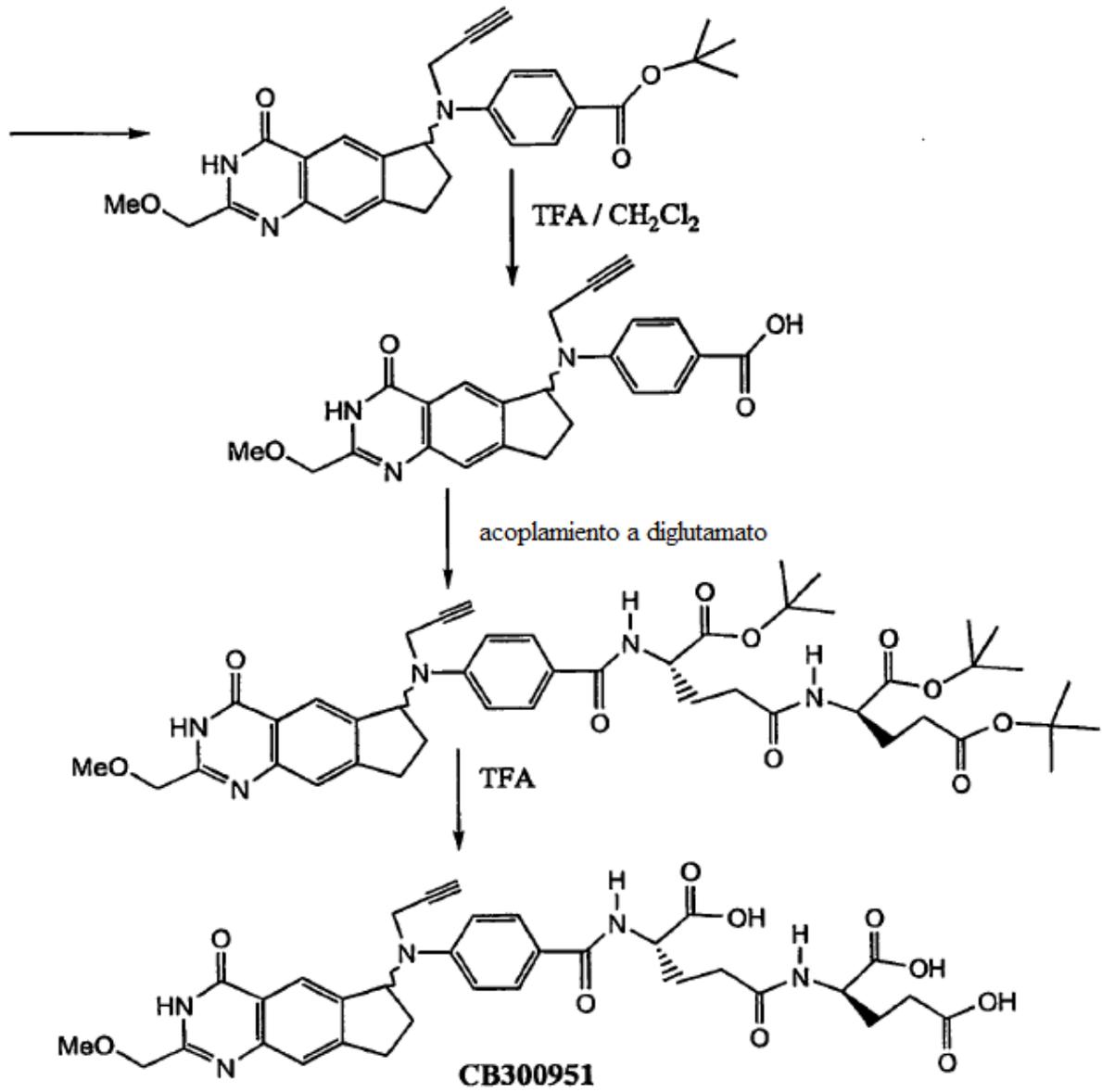
4-{N-[(6RS)-2-hidroximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}benzoato de terc-butilo

5 A un matraz de fondo redondo que contenía la sal (Propargil)Co₂(CO)₆⁺BF₄⁻ (0,390 g, 0,95 mmol) bajo argón se añadió diclorometano anhidro (secado por destilación sobre P₂O₅; 14 ml) y se obtuvo una solución casi transparente. A esta solución se añadió en una parte una suspensión de 4-{N-[(6RS)-2-hidroximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]amino}benzoato de terc-butilo (0,285 g, 0,71 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (14 ml) y DME (destilada sobre CaH₂, 20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo argón, seguidamente se añadió diisopropiletilamina (0,14 ml) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dividió seguidamente en partes entre AcOEt (350 ml) y salmuera (100 ml). La cpa orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Una purificación por cromatografía (sistema FlashMaster personal de Jones Chromatography; 20 g soluto; columna de 70 ml), tras una elución con AcOEt al 70% en CH₂Cl₂, proporcionó un sólido rojo (0,391 g, 76%), p.f. 190°C (desc.); ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 1,52 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2,24, 2,60 (2 x m, 1H cada uno, 7-CH), 2,96-3,25 (m, 2H, 8-CH₂), 4,37 (d, J = 5,90 Hz, 2H 2-CH₂OH), 4,65 (ABq, J = 17, 2 Hz, 2H, N₁₀-CH₂), 5,55 (t, J = 6,2 Hz, 1H, CH₂OH), 5,80 (t, J = 7,7 Hz, 1H, 6-CH), 6,68 (s, 1H, propargilo H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H, 3',5'-ArH), 7,56, 7,76 (2 x s, 1H cada uno, 5-H y 9-H), 7,79 (d, J = 9,8 Hz, 2H, 2',6'-ArH), 11,83 (s, 1H, CONH). A una solución de este material (0,380 g, 0,52 mmol) en EtOH (65 ml) se añadió Fe(NO₃)₃·9H₂O (2,60 g, 6,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, seguidamente se añadió salmuera (~200 ml) a la mezcla de reacción que seguidamente se extrajo con AcOEt (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (120 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Una purificación mediante cromatografía de columna, tras una elución con MeOH al 5% en AcOEt, proporcionó un sólido blanco apagado (0,161 g, 705), p.f. 195-197 °C; ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 1,52 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2,17 (m), 2,55 (m oscurecido por el pico de DMSO) (1H cada uno, 7-CH), 2,90-3,20 (m, 3H, C≡CH, 8-CH₂), 3,98 (ABq, J = 18, 7 Hz, 2H, N₁₀-CH₂), 4,38 (d, J = 5,8 Hz, 2H 2-CH₂OH), 5,56 (t, escasamente resuelto, 1H, CH₂OH), 5,78 (t, J = 8,7 Hz, 1H, 6-CH), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H, 3',5'-ArH), 7,55, 7,80 (2 x s, 1H cada uno, 5-H y 9-H), 7,76 (d, J = 9,8 Hz, 2H, 2',6'-ArH), 11,82 (s, 1H, CONH); MS (ESI, m/z) 468 [(M+Na)⁺, 60%], 446 [(M+H)⁺, 50%], 390 [(M-tBu)⁺, 70%], 215 (100%); Encontrado: C, 69,63; H, 6,13; N, 9,31; C₂₆H₂₇N₃O₄ requiere C, 70,09; H, 6,11; N, 9,43%. FAB-HRMS, medido: 445,2017, calculado para C₂₆H₂₇N₃O₄ (M⁺): 445,2002.

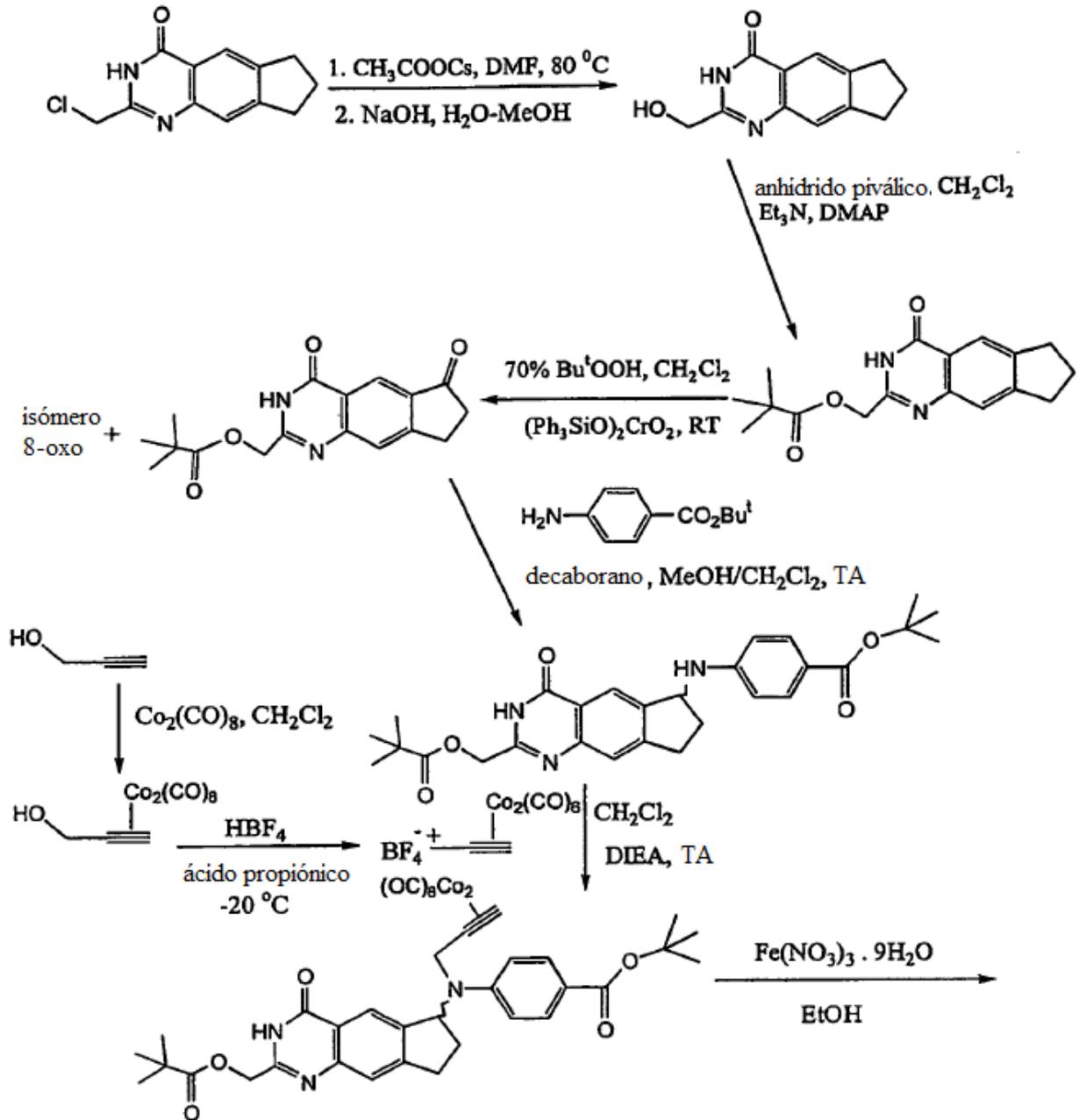
30 Ácido 4-{N-[(6RS)-2-hidroximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}benzoico

Una solución de 4-{N-[(6RS)-2-hidroximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}benzoato de terc-butilo (0,050 g, 0,11 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) y TFA (2,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolvente se separaron seguidamente a vacío y el residuo se trituró con dietil-éter. El precipitado blanco se recogió por filtración, se lavó con dietil-éter y se secó a vacío sobre P₂O₅ para obtener el compuesto deseado en forma de la sal de trifluoroacetato (0,044 g); ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, TMS) 2,26 (m), 2,55 (m oscurecido por el pico de DMSO) (1H cada uno, 7-CH), 2,90-3,15 (m, 3H, C≡CH, 8-CH₂), 4,02 (ABq, J = 18, 6 Hz, 2H, N₁₀-CH₂), 4,42 (s, 2H, 2-CH₂OH), 5,78 (t, J = 8,3 Hz, 1H, 6-CH), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H, 3',5'-ArH), 7,60, 7,83 (2 x s, 1H cada uno, 5-H y 9-H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H, 2',6'-ArH); MS (ESI, m/z) 412 [(M+Na)⁺, 15%], 390 [(M+H)⁺, 30%], 215 (100%).

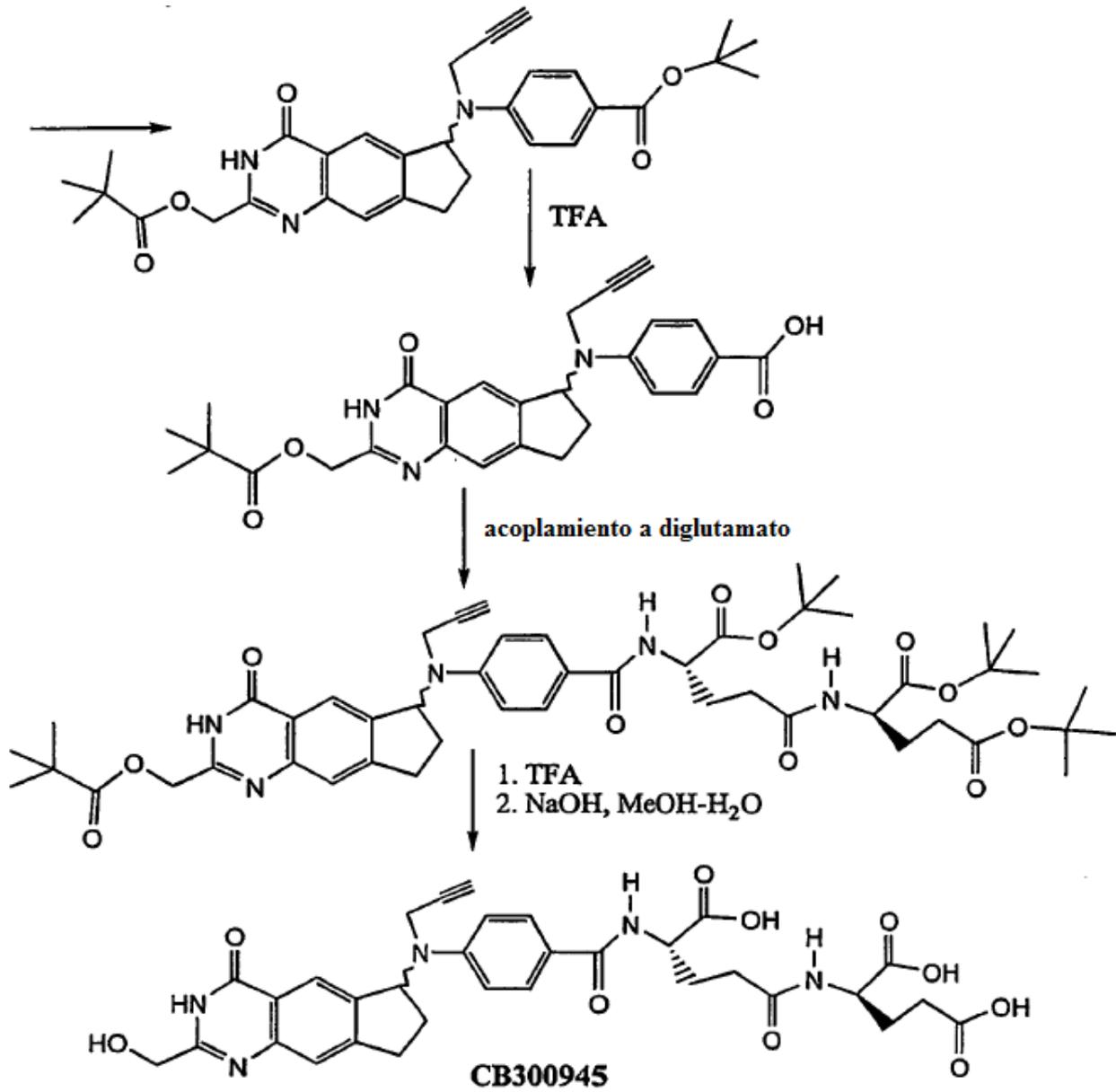
Esquema 2: Síntesis de CB300951



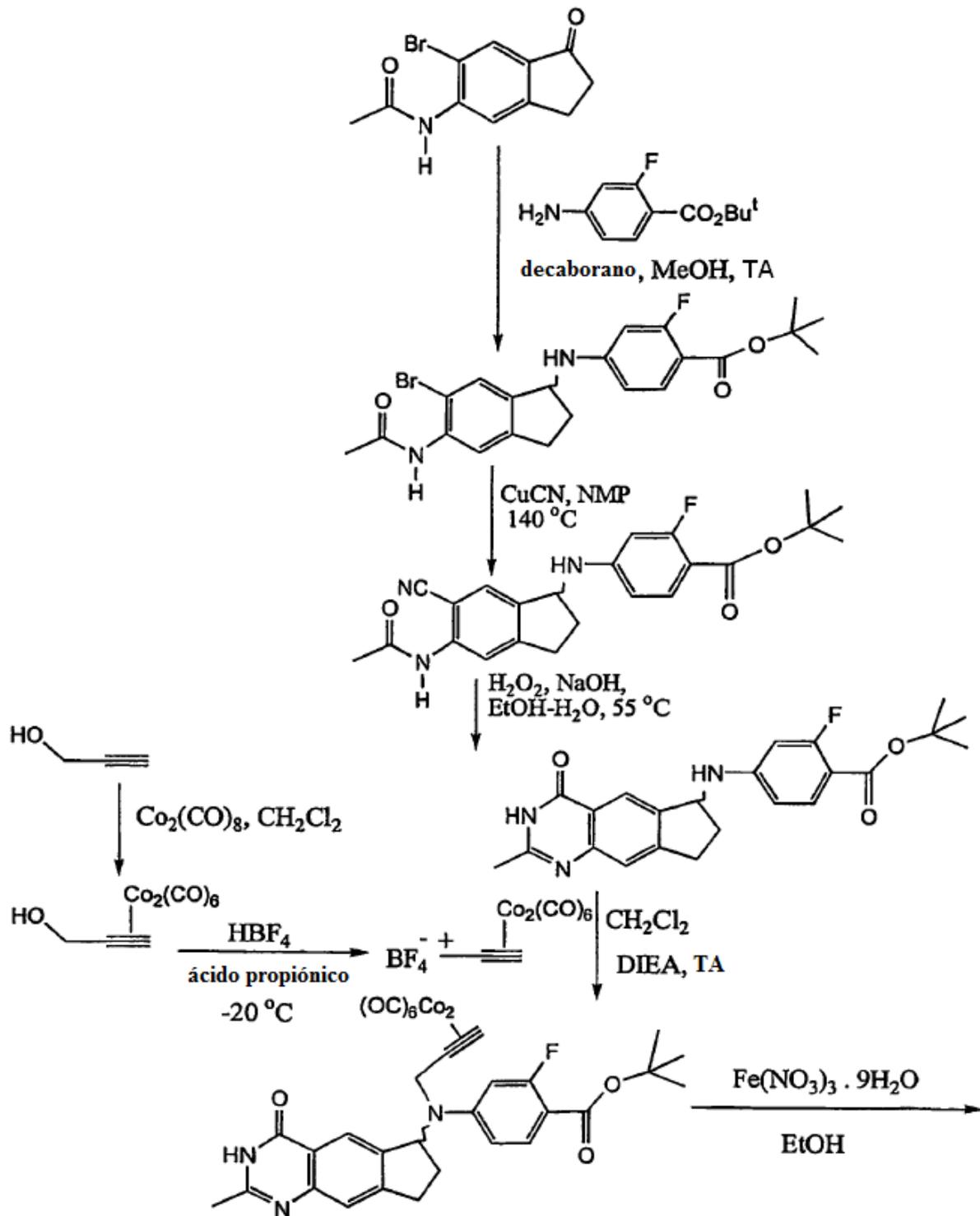
Esquema 3: Síntesis de CB300945



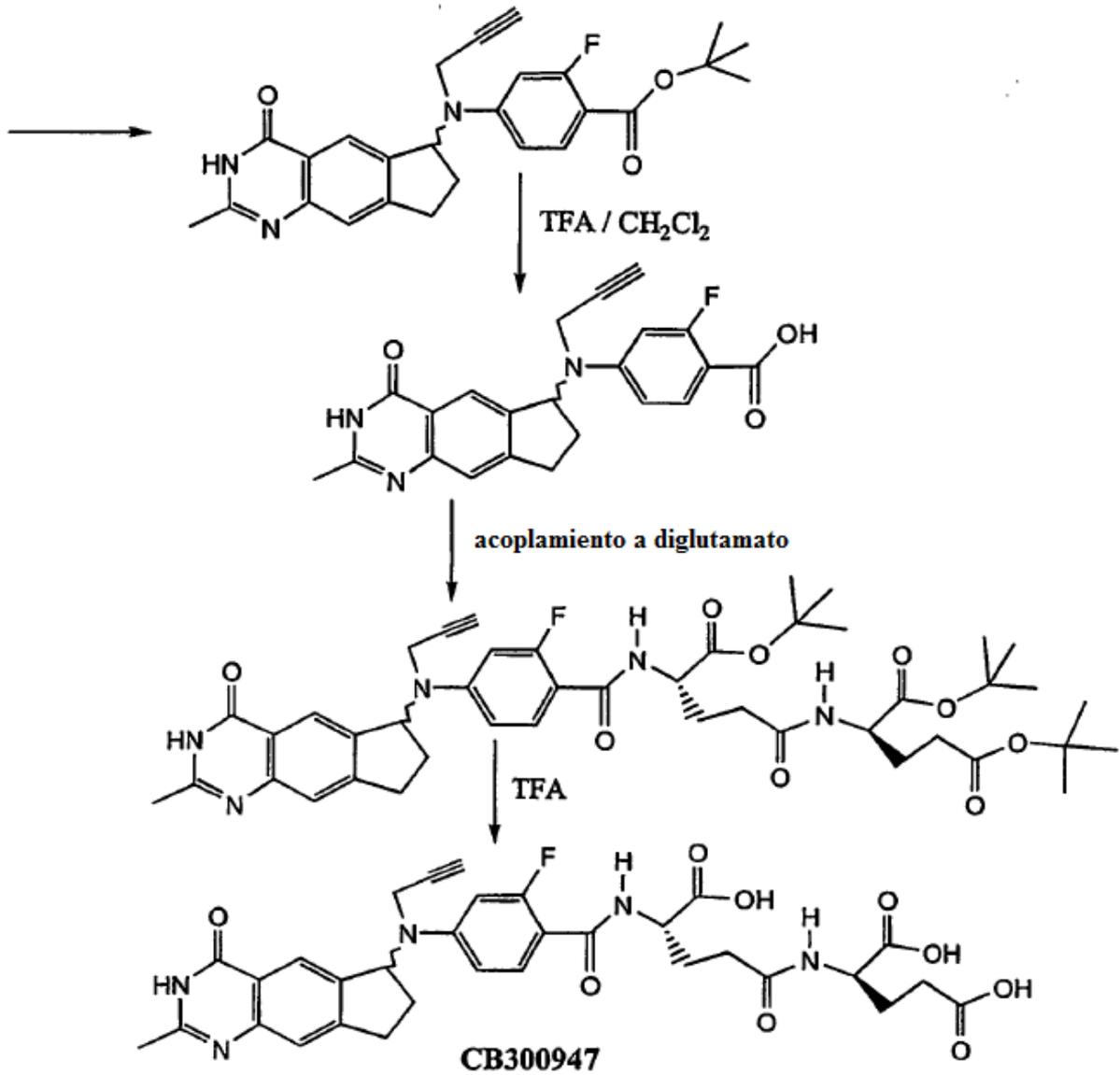
Esquema 3: Síntesis de CB300945



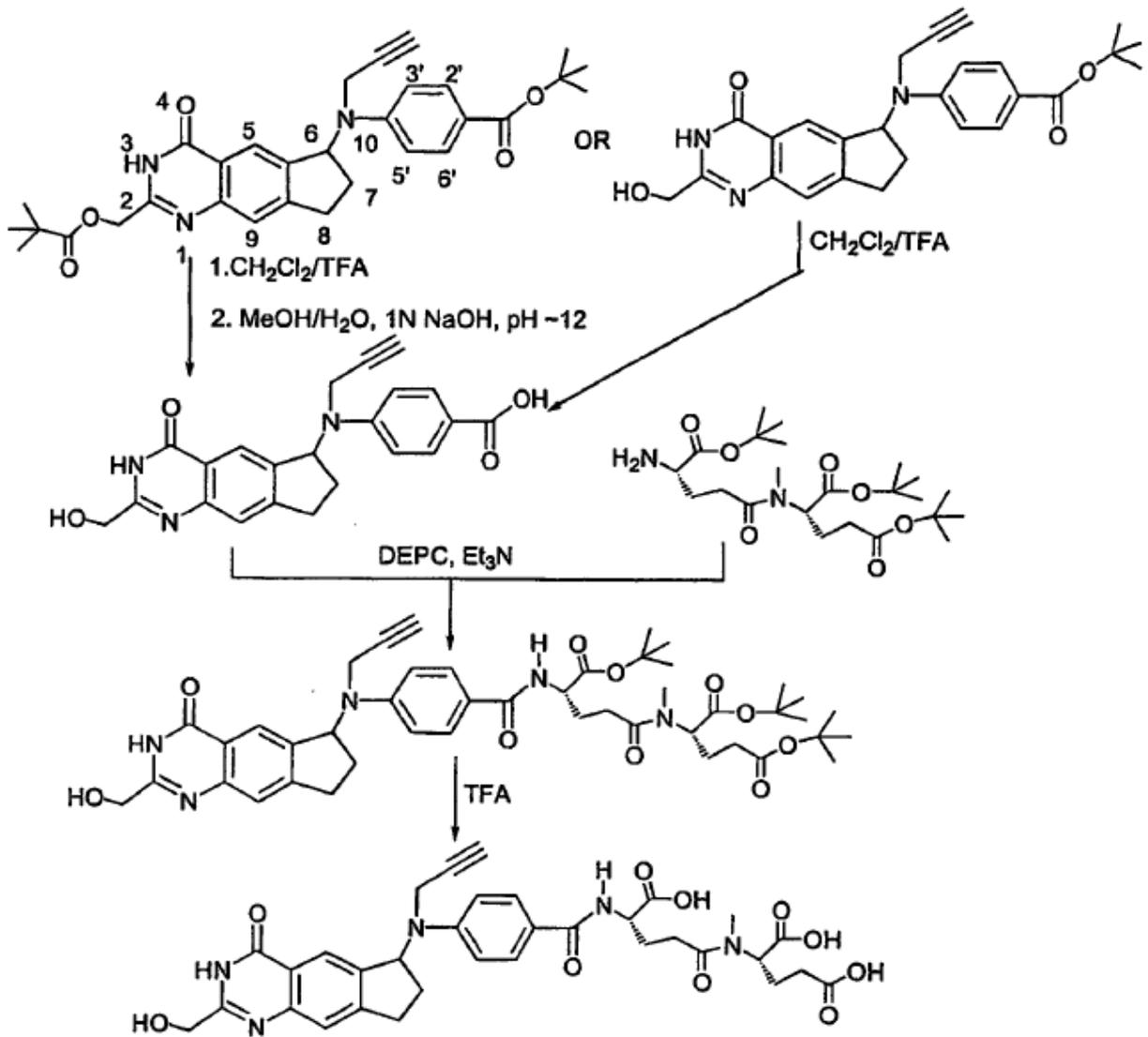
Esquema 4: Síntesis de CB300947



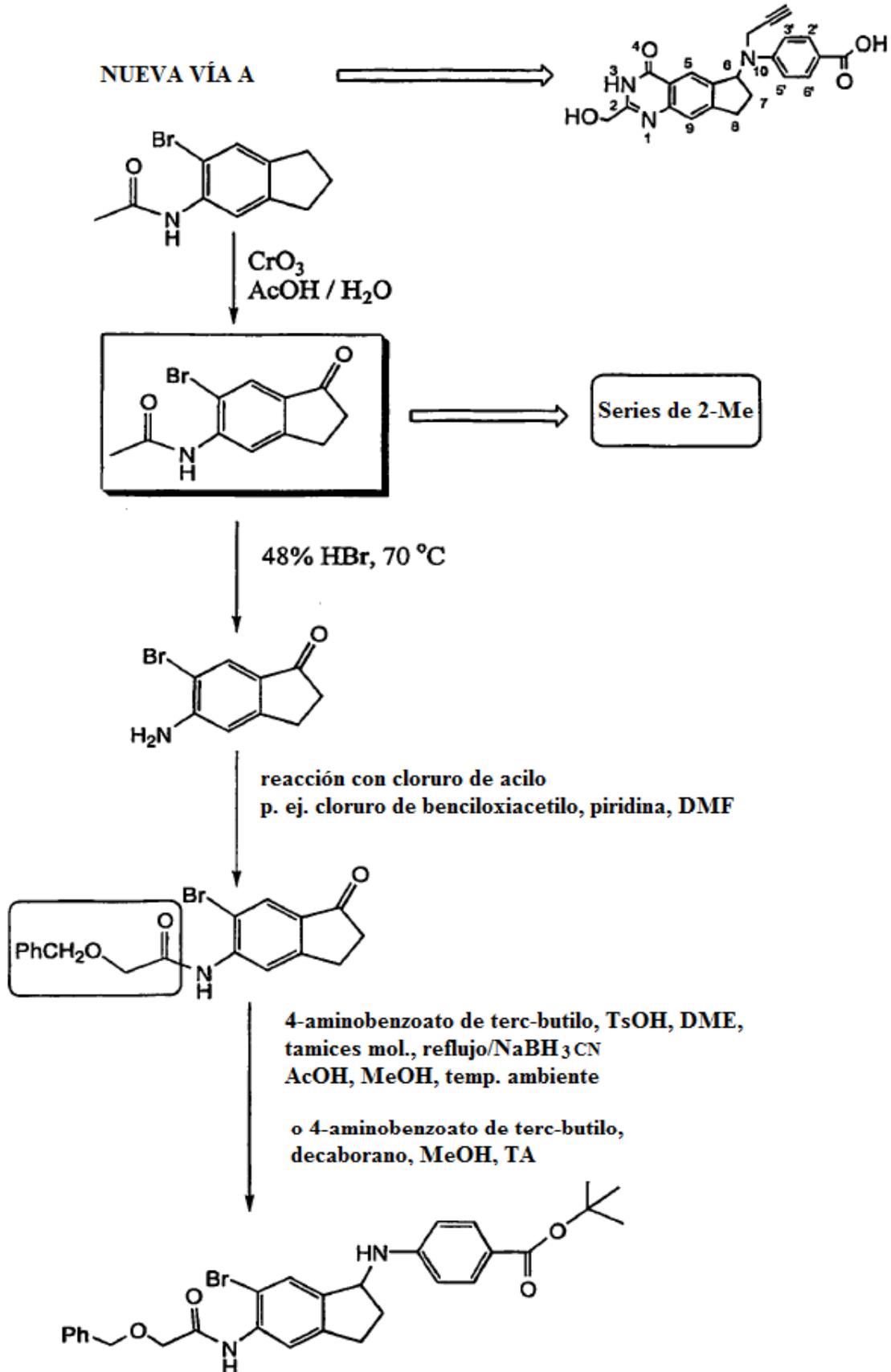
Esquema 4: Síntesis de CB300947



Esquema 5: Síntesis de CB300960

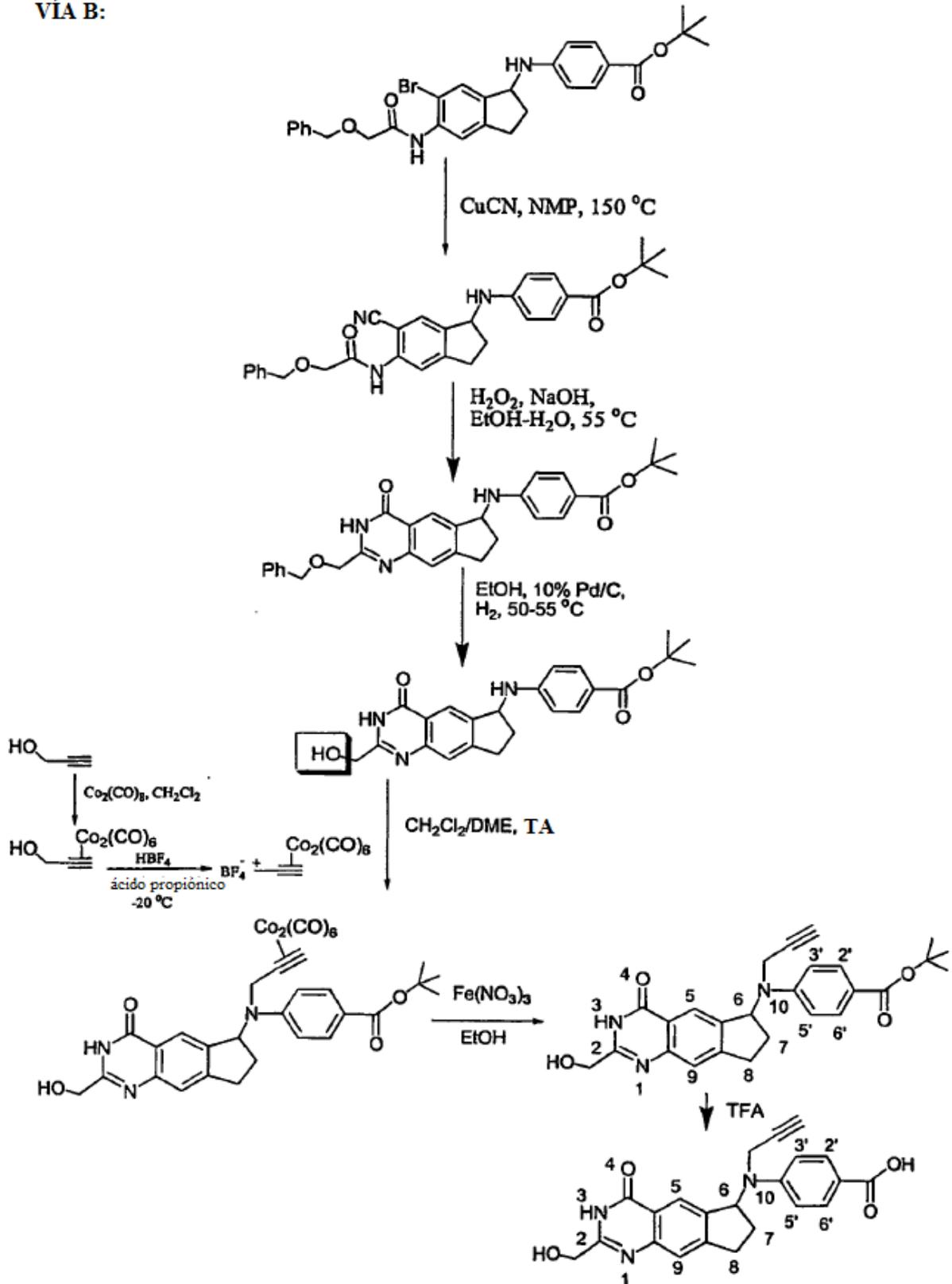


Esquema 6:



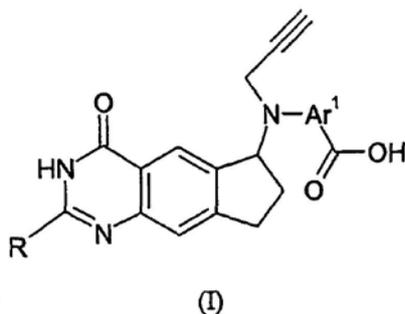
Esquema 6:

VÍA B:



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una ciclopenta{g}-quinazolina de fórmula (I):



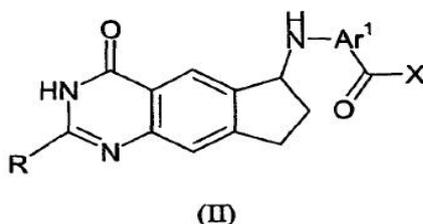
en la cual:

5 R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄ o cianoalquilo C₁₋₄; o

R es un grupo A(CH₂)_p en la que A es R⁰O o R⁰R¹N en que R⁰ y R¹ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₃₋₄, alquino C₃₋₄, hidroxialquilo C₂₋₄, halogenoalquilo C₂₋₄ o cianoalquilo C₁₋₄ o R⁰ y R¹ junto con el N intermedio forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros y p es un número entero en el intervalo de 0 a 4; y Ar¹ es fenileno, tiofenodiilo, tiazolodiilo, piridinodiilo o pirimidinodiilo que puede portar opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; o un éster o amida del mismo;

10

que incluye la etapa de hacer reaccionar un éster o amida de fórmula (II):



en la que R y Ar¹ son como se definieron anteriormente y X es un grupo alcoxi, ariloxi o amino opcionalmente sustituido; o un derivado protegido del mismo;

15

con un complejo que contiene el ion (propargil)Co₂(CO)₆⁺.

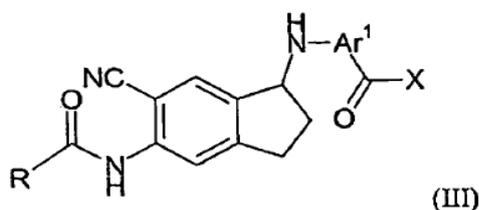
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el complejo que contiene el ion (propargil)Co₂(CO)₆⁺ es la sal de tetrafluoroborato de fórmula (propargil)Co₂(CO)₆⁺BF₄⁻.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la reacción se realiza en un disolvente orgánico anhidro en presencia de una base.

20

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se realiza a temperaturas que varían en el intervalo desde -30°C hasta temperatura ambiente, bajo argón.

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el éster o amida de fórmula (II) se prepara mediante el cierre del anillo de un compuesto de fórmula (III):



25

en la que R, Ar¹ y X son como se definieron en la reivindicación 1;

o un derivado protegido del mismo.

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que la reacción se lleva a cabo en condiciones básicas en presencia de peróxido de hidrógeno.

5 7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X es un residuo de un alcohol alifático de hasta 6 átomos de carbono.

8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual:

R es alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄ o un grupo A(CH₂)_p, en la que R⁰ y R¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

10 Ar¹ es 1,4-fenileno que puede portar opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cloro, flúor, tiofeno-2,5-diilo, tiazol-2,5-diilo y piridino-2,5-diilo.

9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la ciclopenta[g]quinazolina tiene la fórmula (I) en la que R es metilo, hidroximetilo o metoximetilo; y Ar¹ es 1,4-fenileno o 2-fluoro-1,4-fenileno.

10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que p es 1.

15 11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la ciclopenta[g]quinazolina de fórmula (I) se selecciona entre:

ácido 4-{N-[2-metil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}benzoico;

ácido 4-{N-[2-metoximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]-quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}-benzoico;

ácido 4-[N-2-(hidroximetil)-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]-quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino]-benzoico;

20 o sus ésteres o amidas.

12. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la ciclopenta[g]quinazolina de fórmula (I) se selecciona entre:

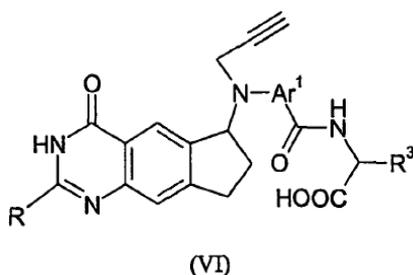
ácido 4-{N-[(6RS)-2-metil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}benzoico;

25 ácido 4-{N-[(6RS)-2-metoximetil-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]-quinazolin-6-il]-N-(prop-2-inil)amino}-benzoico;

ácido 4-[N-((6RS)-2-(hidroximetil)-4-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-6H-ciclopenta[g]-quinazolin-6-il)-N-(prop-2-inil)amino]-benzoico;

o sus ésteres o amidas.

30 13. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la ciclopenta[g]-quinazolina de fórmula (I) o éster o amida de la misma se hace reaccionar adicionalmente para preparar una ciclopenta[g]quinazolina de fórmula (VI):



en la que A y Ar¹ son como se definieron anteriormente y R³ es un grupo de fórmula:



en la que A^5 es un grupo alquileo C_{1-6} y R es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{3-4} o alquino C_{3-4} ;

5 Y^4 es carboxi, tetrazol-5-ilo, N-(alquilsulfonyl C_{1-4})carbamoilo, N-(fenilsulfonyl)carbamoilo que puede portar opcionalmente uno o dos sustituyentes en el anillo fenilo seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , tetrazol-5-iltio, tetrazol-5-ilsulfinilo o tetrazol-5-ilsulfonyl; y

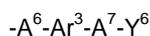
Y^5 es el residuo de un aminoácido que se produce de forma natural $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{Y}^5$, o

Y^5 es un grupo de fórmula:



en la que A^4 es un grupo alquileo C_{2-6} ; o

10 Y^5 es un grupo de fórmula



en el que A^6 es un enlace entre el átomo de carbono α del grupo $-A^5-\text{CON}(\text{R})\text{CH}(\text{Y}^4)-$ y Ar^3 o es un grupo alquileo C_{1-2} ;

15 Ar^3 es fenilo, tetrazolodiilo, tiofenodiilo, tiazolodiilo, piridinodiilo o pirimidinodiilo que, en el caso de fenilo, puede portar opcionalmente uno o dos sustituyentes en el anillo seleccionados entre halógeno, nitro, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;

A^7 es un grupo alquileo C_{1-3} o alqueno C_{2-3} ; y

20 Y^6 es carboxi, tetrazol-5-ilo, N-(alquilsulfonyl C_{1-4})carbamoilo, N-(fenilsulfonyl)carbamoilo que puede portar opcionalmente uno o dos sustituyentes en el anillo fenilo seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , tetrazol-5-iltio, tetrazol-5-ilsulfinilo o tetrazol-5-ilsulfonyl;

estando opcionalmente el compuesto (VI) en la forma de una sal o éster farmacéuticamente aceptable.