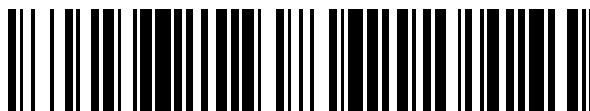


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 666**

51 Int. Cl.:  
**C07D 233/90** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**A61K 31/4164** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05715944 .4**  
96 Fecha de presentación: **11.03.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1732901**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

54 Título: **COMPUESTOS DE IMIDAZOL 4-AMINOCARBONILAMINO-SUSTITUIDOS CON ACCIÓN ANTIVIRAL.**

30 Prioridad:  
**26.03.2004 DE 102004015007**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.02.2012**

73 Titular/es:  
**AICURIS GMBH & CO. KG  
FRIEDRICH-EBERT-STRASSE 475  
42117 WUPPERTAL, DE**

72 Inventor/es:  
**ZIMMERMANN, Holger;  
BRÜCKNER, David;  
HEIMBACH, Dirk;  
HENDRIX, Martin;  
HENNINGER, Kerstin;  
HEWLETT, Guy;  
ROSENTERETER, Ulrich;  
KELDENICH, Jörg;  
LANG, Dieter y  
RADTKE, Martin**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

ES 2 373 666 T3

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de imidazol 4-aminocarbonilamino-sustituidos con acción antiviral

La invención se refiere a imidazoles sustituidos y a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como a su uso para la producción de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente para su uso como agentes antivirales, especialmente contra citomegalovirus.

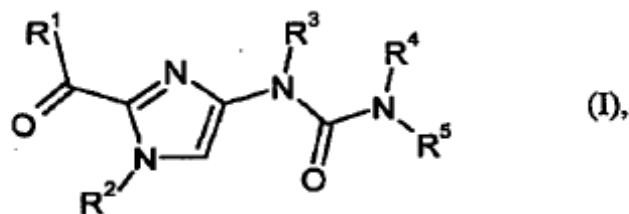
El documento WO99/23091 describe compuestos aromáticos heterocíclicos como agentes antiinflamatorios, que pueden ser adecuados también, entre otras cosas, para el tratamiento de infecciones virales.

Si bien en el mercado existen agentes de acción antiviral de distintos tipos de estructura, en cambio las terapias actualmente disponibles con Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet y Cidofovir están relacionadas con graves efectos secundarios, por ejemplo nefrotoxicidad, neutropenia o trombocitopenia. Además, con regularidad puede producirse un desarrollo de resistencia. Por tanto son deseables nuevos agentes para una terapia eficaz.

Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos con una acción antiviral igual o mejorada para el tratamiento de enfermedades por infección viral en seres humanos y animales.

Sorprendentemente se descubrió que los imidazoles sustituidos descritos en la presente invención son altamente eficaces de manera antiviral.

Son objeto de la presente invención los compuestos de fórmula



en la que

R<sup>1</sup> representa -OR<sup>6</sup> o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

pudiendo estar alquilo y alquenilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 5 a 10 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, fenoxilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

en los que cicloalquilo, heterociclilo, arilo, fenoxilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, alcocarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>5</sup> representa fenilo, pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>6</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

pudiendo estar alquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilcarboniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilo, alcocarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 5 a 10 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, heterociclilcarbonilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

en los que cicloalquilo, cicloalquilamino, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino,

alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo y alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

y

5 en los que alquilcarboniloxilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por hidroxicarbonilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y heterociclilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

en los que heterociclilo por su parte puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y oxo,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

y

10 R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pudiendo estar alquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilcarboniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 5 a 10 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, heterociclicarbonilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, arilamino C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N y heteroarilamino de 5 a 10 miembros con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

en los que alcoxilo y alquilamino pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

20 y

en los que cicloalquilo, cicloalquilamino, heterociclilo, heterociclicarbonilo, arilo, arilamino, heteroarilo y heteroarilamino pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo y alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

y

en los que alquilcarboniloxilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por hidroxicarbonilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y heterociclilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

30 en los que heterociclilo por su parte puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y oxo, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

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

40 Los compuestos según la invención pueden existir en función de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, distereómeros). La invención se refiere por tanto a los enantiómeros o distereómeros y sus mezclas respectivas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida los componentes estereoisómeros individuales.

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

45 Como sales en el contexto de la presente invención se prefieren sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Pero también están incluidas sales, que no son adecuadas en sí para aplicaciones farmacéuticas pero pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

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

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

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

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

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

Alquilo en sí y "alc" y "alquil" en alcoxilo, alquilamino, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, alquilaminocarbonilo y alquilcarbonilamino representan un resto alquilo lineal o ramificado por regla general con 1 a 6 ("alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>"), preferentemente de 1 a 4, de manera especialmente preferente de 1 a 3 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente representan metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

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

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

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

Alquilcarboniloxilo representa a modo de ejemplo y preferentemente metilcarboniloxilo, etilcarboniloxilo, n-propilcarboniloxilo, isopropilcarboniloxilo, terc-butilcarboniloxilo, n-pentilcarboniloxilo y n-hexilcarboniloxilo.

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

Alcoxycarbonilamino representa a modo de ejemplo y preferentemente metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, n-propoxycarbonilamino, isopropoxycarbonilamino, terc-butoxycarbonilamino, n-pentoxycarbonilamino y n-hexoxycarbonilamino.

Alquilaminocarbonilo representa un resto alquilaminocarbonilo con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente entre sí), a modo de ejemplo y preferentemente representa metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-n-propilaminocarbonilo, *N*-isopropil-*N*-n-propilaminocarbonilo, *N*-terc-butil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-n-pentilaminocarbonilo y *N*-n-hexil-*N*-metilaminocarbonilo. Alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> representa por ejemplo un resto monoalquilaminocarbonilo con 1 a 3 átomos de carbono o un resto dialquilaminocarbonilo con en cada caso de 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

Alquilcarbonilamino representa a modo de ejemplo y preferentemente metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino, n-pentilcarbonilamino y n-hexilcarbonilamino.

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

Arilamino representa un resto carbocíclico, de mono a tricíclico, aromático por regla general con 6 a 14 átomos de carbono, que está unido a través de un grupo amino. El segundo sustituyente en el grupo amino representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Por ejemplo y preferentemente se mencionan: fenilamino, fenilmetilamino, naftilamino y fenantrenilamino.

Heteroarilo de 5 a 10 miembros representa en el contexto de la invención en general un resto aromático, mono o

bicíclico con 5 a 10 átomos de anillo y hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N. Se prefieren heteroarilos de 5 a 6 miembros con hasta 4 heteroátomos. El resto heteroarilo puede estar unido a través de un carbono o de un heteroátomo. Por ejemplo y preferentemente se mencionan: tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

- 5 Heteroarilamino de 5 a 10 miembros representa en el contexto de la invención en general un resto aromático mono o bicíclico con 5 a 10 átomos de anillo y hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N, que está unido a través de un grupo amino. Se prefieren heteroarilos de 5 a 6 miembros con hasta 4 heteroátomos. El resto heteroarilo está unido a través de un átomo de carbono a la amina. El segundo sustituyente en el grupo amino representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Por ejemplo y preferentemente se mencionan: tienilamino, furilamino, pirrolilamino, tiazolilamino, oxazolilamino, pirazolilamino, imidazolilamino, piridilamino, pirimidilamino, piridazinilamino, indolilamino, indazolilamino, benzofuranil-amino, benzotiofenilamino, quinolinilamino e isoquinolinilamino.

Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo por regla general con 3 a 8, preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 15 Cicloalquilamino representa un grupo cicloalquilamino por regla general con 3 a 8, preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente representa ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino y cicloheptilamino.

- 20 Heterociclilo de 5 a 10 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo mono o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado con hasta tres heteroátomos de la serie N, O y/o S, que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o un átomo de nitrógeno del heterociclo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: tetrahidrofurilo, dihidrofurilo, imidazolidinilo, tiolanilo, dioxolanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanilo y 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enilo.

- 25 Heterociclicarbonilo de 5 a 10 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo mono o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, que está unido a través de un grupo carbonilo, con hasta tres heteroátomos de la serie N, O y/o S, que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o un átomo de nitrógeno del heterociclo al grupo carbonilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: tetrahidrofurilcarbonilo, dihidrofurilcarbonilo, imidazolidinilcarbonilo, tiolanilcarbonilo, dioxolanilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolinilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo, dihidropiranilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, tiomorfolinilcarbonilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanilcarbonilo y 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enilcarbonilo.

- 35 Un heterociclo de 4 a 8 miembros con al menos un átomo de nitrógeno de anillo representa en el contexto de la invención un heterociclo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que puede contener hasta dos heteroátomos adicionales de la serie N, O y/o S y está enlazado a través de un átomo de nitrógeno de anillo del heterociclo. Se prefiere un N-heterociclo de 5 a 7 miembros, saturado, monocíclico que puede contener un segundo átomo de nitrógeno o un átomo de azufre como heteroátomo adicional. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: pirrolidinilo, pirrolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexahidroazepinilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, octahidroazocinilo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo.

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

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

R<sup>1</sup> representa -OR<sup>6</sup> o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

- 45 R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

pudiendo estar alquilo y alquenilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo de 5 a 10 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, fenoxilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

- 50 en los que cicloalquilo, heterociclilo, arilo, fenoxilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>5</sup> representa fenilo,

pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>6</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

- 5 pudiendo estar alquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amina, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilcarboniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcocarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 5 a 10 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, heterociclicarbonilo de 5 a 7 miembros con hasta 3
- 10 heteroátomos de la serie S, O y/o N, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

- en los que cicloalquilo, cicloalquilamino, heterociclilo, heterociclicarbonilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo y alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- 15

y

- en los que alquilcarboniloxilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por hidroxicarbonilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y heterociclilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, en los que
- 20 heterociclilo por su parte puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y oxo,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

y

R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

- 25 pudiendo estar alquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilcarboniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcocarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 5 a 10 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, heterociclicarbonilo de 5 a 7 miembros con hasta 3
- 30 heteroátomos de la serie S, O y/o N, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

en los que alcoxilo y alquilamino pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

y

- 35 en los que cicloalquilo, cicloalquilamino, heterociclilo, heterociclicarbonilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo y alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

y

- 40 en los que alquilcarboniloxilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por hidroxicarbonilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y heterociclilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

- en los que heterociclilo por su parte puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y oxo, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.
- 45

En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I),

en la que

R<sup>1</sup> representa -OR<sup>6</sup> o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,

pudiendo estar alquilo y alqueniolo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo y fenoxilo,

- 5 en los que cicloalquilo, fenilo y fenoxilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxicarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxycarboxilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa fenilo,

- 10 pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>6</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,

- 15 pudiendo estar alquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxicarbonilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilcarboniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, heterociclilcarbonilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

- 20 en los que cicloalquilo, cicloalquilamino, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo y alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

y

- 25 en los que alquilcarboniloxilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por hidroxicarbonilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y heterociclilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno,

y

R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,

- 30 pudiendo estar alquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilcarboniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, heterociclilcarbonilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

- 35 en los que alcoxilo y alquilamino pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

y

- 40 en los que cicloalquilo, cicloalquilamino, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo y alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

y

- 45 en los que alquilcarboniloxilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por hidroxicarbonilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y heterociclilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

en los que heterociclilo por su parte puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y oxo, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

- 50 En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I)

en la que

R<sup>1</sup> representa -OR<sup>6</sup> o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

R<sup>2</sup> representa metilo, etilo, n-butilo, prop-2-en-1-ilo o 3-metil-but-2-en-1-ilo,

5 en los que metilo, etilo, n-butilo y propil-2-en-1-ilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por cloro, metoxilo, ciclopropilo, fenilo y fenoxilo, en los que fenilo puede estar sustituido con un sustituyente trifluorometilo,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa fenilo,

10 pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por flúor, cloro, trifluorometoxilo y metilo,

R<sup>6</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

pudiendo estar alquilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo y metilcarboniloxilo,

15 en los que metilcarboniloxilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por isobutilamino, dimetilamino, dietilamino, ciclopropilamino, pirrolidinilo y morfolinilo,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno,

y

R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

20 pudiendo estar alquilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, etoxilo, isobutilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, aminocarbonilo, metilcarboniloxilo, propilcarboniloxilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, etoxicarbonilamino, ciclopropilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, fenilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo y bencimidazolilo,

25 en los que etoxilo y metiletilamino pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo compuesto por hidroxilo y metoxilo,

y

en los que fenilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo y bencimidazolilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por metilo y metoxilo,

30 y

en los que metilcarboniloxilo y propilcarboniloxilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por hidroxicarbonilo, amino, isobutilamino, dimetilamino, dietilamino, ciclopropilamino, pirrolidinilo y morfolinilo,

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

35 En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que representa -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.

En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa -OR<sup>6</sup>.

40 En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan hidrógeno.

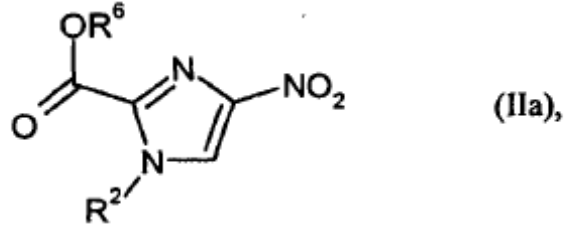
En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>5</sup> representa fenilo, pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por flúor, cloro, trifluorometoxilo y metilo.

45 En el contexto de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>7</sup> representa hidrógeno.



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

compuestos de fórmula

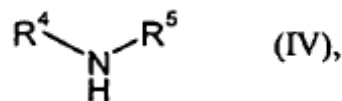


5 en la que  
 $R^6$  tiene el significado indicado anteriormente, y  
 $R^2$  tiene el significado indicado anteriormente,  
 se hacen reaccionar en la primera etapa con un agente reductor,  
 en la segunda etapa eventualmente con compuestos de fórmula



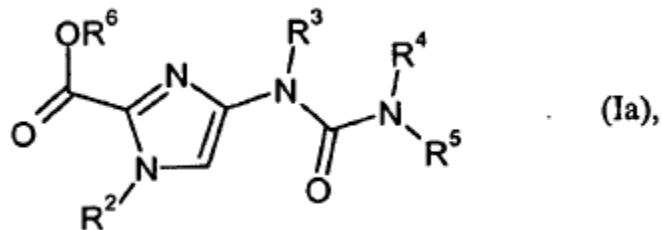
10

en la que  
 $R^3$  tiene el significado indicado anteriormente, y  
 $X^1$  representa halógeno, preferentemente bromo o cloro,  
 y en la tercera etapa en presencia de un derivado de ácido carbónico con compuestos de fórmula



15

en la que  
 $R^4$  y  $R^5$  tienen el significado indicado anteriormente,  
 para dar compuestos de fórmula

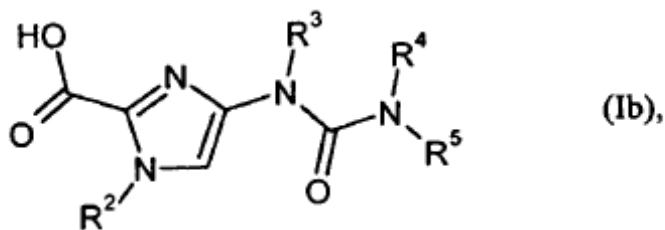


20 en la que  
 $R^6$  tiene el mismo significado que en la fórmula (IIa), y  
 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen el significado indicado anteriormente,  
 o

según el procedimiento [B]  
 compuestos de fórmula (Ia),

25 en la que  
 $R^8$  representa metilo o etilo,

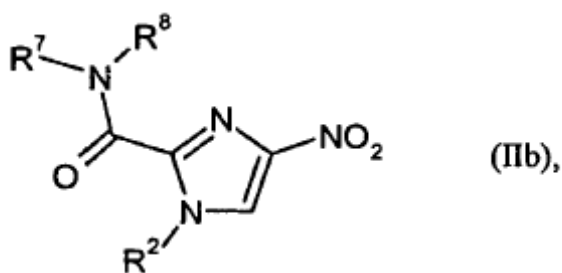
se hacen reaccionar en presencia de bases para dar compuestos de fórmula



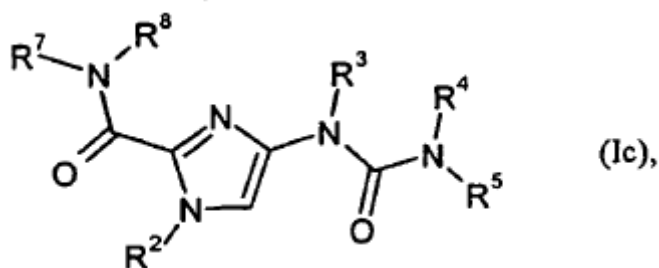
- en la que  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado indicado anteriormente,  
 o  
 5 según el procedimiento [C]  
 compuestos de fórmula (Ib) se hacen reaccionar con compuestos de fórmula



- en la que  
 R<sup>1</sup> tiene el significado indicado anteriormente,  
 10 en presencia de reactivos de deshidratación para dar compuestos de fórmula (I),  
 o  
 según el procedimiento [D]  
 compuestos de fórmula



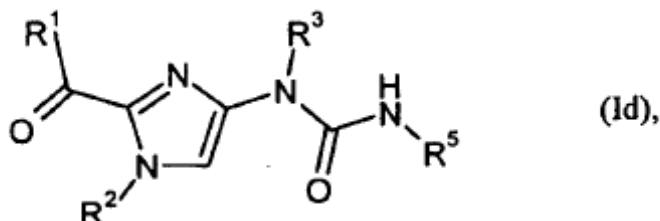
- 15 en la que  
 R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen el significado indicado anteriormente,  
 se hacen reaccionar en la primera etapa con un agente reductor,  
 en la segunda etapa eventualmente con compuestos de fórmula (III)  
 y en la tercera etapa en presencia de un derivado de ácido carbónico con compuestos de fórmula (IV)  
 20 para dar compuestos de fórmula



- en la que  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen el significado indicado anteriormente,  
 o  
 25 según el procedimiento [E]  
 compuestos de fórmula (IIa) o (IIb)  
 se hacen reaccionar en la primera etapa con un agente reductor,  
 en la segunda etapa eventualmente con compuestos de fórmula (III)  
 y en la tercera etapa con compuestos de fórmula



en la que  
 $R^5$  tiene el significado indicado anteriormente,  
 para dar compuestos de fórmula



- 5 en la que  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  tienen el significado indicado anteriormente.
- La fórmula (I) comprende los compuestos de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id).
- La fórmula (II) comprende los compuestos de fórmulas (IIa) y (IIb).
- 10 Los compuestos de fórmula (III), (IV), (V) y (VIII) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los productos de partida correspondientes.

Para el procedimiento [A], [D] y [E] rige

1ª Etapa:

- 15 La reacción se realiza en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura desde 0 °C hasta el reflujo del disolvente a presión normal hasta 3 kPa.

Agentes de reducción son por ejemplo paladio sobre carbón activo e hidrógeno, ácido fórmico/trietilamina/ paladio sobre carbón activo, zinc, zinc/ácido clorhídrico, hierro, hierro/ácido clorhídrico, sulfato de hierro (II)/ácido clorhídrico, sulfuro de sodio, disulfuro de sodio ditionita de sodio, polisulfuro de amonio, borohidruro de sodio/cloruro de níquel, dicloruro de estaño, tricloruro de titanio o níquel Raney y disolución acuosa de hidrazina, se prefiere níquel Raney y disolución acuosa de hidrazina.

20

Disolventes inertes son por ejemplo éteres tales como dietil éter, metil-terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o terc-butanol, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, en el caso de disolventes miscibles con agua también mezclas de los mismos con agua, como disolvente se prefiere metanol, etanol, iso-propanol o en el caso de níquel Raney y disolución acuosa de hidrazina tetrahidrofurano.

25

2ª Etapa:

- 30 La 2ª etapa se lleva a cabo en el caso de la preparación de compuestos según la invención en los que  $R^3$  representa alquilo  $C_1$ - $C_6$ , y suprimirse en el caso de la preparación de compuestos según la invención en los que  $R^3$  representa hidrógeno.

La reacción se realiza en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura desde -20 °C hasta 40 °C a presión normal.

Bases son por ejemplo amidas tales como amida de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, u otras bases tales como hidruro de sodio, DBU o disopropiletilamina, preferentemente amida de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazid de potasio o diisopropilamida de litio.

35

Disolventes inertes son por ejemplo éteres tales como dietil éter, metil-terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, etilbenceno, xileno, tolueno, preferentemente tetrahidrofurano o tolueno.

3ª Etapa Procedimientos [A] y [D]:

## ES 2 373 666 T3

La reacción se realiza en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta 40 °C a presión normal.

Derivados de ácido carbónico son por ejemplo N,N-carbonildiimidazol, fosgeno, difosgeno, trifosgeno, éster fenólico del ácido clorofórmico o éster 4-nitrofenílico del ácido clorofórmico, se prefiere N,N-carbonildiimidazol.

- 5 Disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres tales como dietil éter, metil-terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-butanona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o piridina, en el caso de disolventes miscibles con agua también mezclas de los mismos con agua, se prefiere dimetilsulfóxido.

3ª Etapa Procedimiento [E]:

La reacción se realiza en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente a presión normal.

- 15 Disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres tales como dietil éter, metil-terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-butanona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o piridina, se prefieren tetrahidrofurano o cloruro de metileno.

Bases son por ejemplo carbonatos alcalinos tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o de potasio, o terc-butilato de potasio, u otras bases tales como hidruro de sodio, DBU, trietilamina o diisopropiletilamina, preferentemente trietilamina.

Para el procedimiento [B] rige:

- 25 La reacción se realiza en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura desde 0 °C hasta reflujo del disolvente a presión normal.

Bases son por ejemplo hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de sodio, de litio o de potasio, o carbonatos alcalinos tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o de potasio, preferentemente hidróxido de sodio.

- 30 Disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres tales como dietil éter, metil-terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o terc-butanol, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o piridina, o mezclas de disolventes con agua, como disolvente se prefiere una mezcla de etanol y agua.

Para el procedimiento [C] rige:

La reacción se realiza en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura desde -70 °C hasta 40 °C a presión normal.

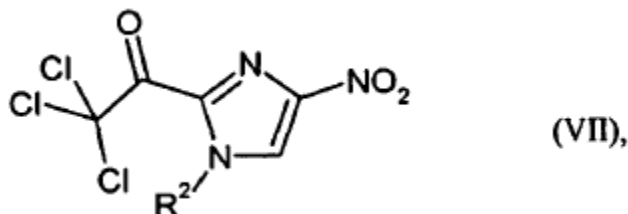
- 40 Como reactivos de deshidratación son adecuados en este caso por ejemplo carbodiimidias tales como por ejemplo N,N'-dietil-, N, N','-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-dicyclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), N-ciclohexilcarbodiimid-N'-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos carbonílicos tales como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio tales como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o perclorato de 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio, o compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido del ácido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tri(dimetilamino)-fosfonio, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU), o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o mezclas de los mismos, con bases.

- 50 Bases son por ejemplo carbonatos alcalinos, tales como por ejemplo carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, o bases orgánicas tales como trialkilaminas por ejemplo trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, o DBU, DBN, piridina, se prefiere trietilamina.

Preferentemente se realiza la condensación con carbonildiimidazol.

5 Disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres tales como dietil éter, metil-terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-butanona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o piridina, en el caso de disolventes miscibles con agua también mezclas de los mismos con agua, se prefiere dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (II) son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la que

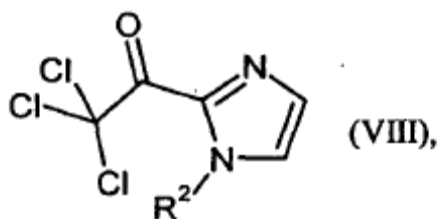
10  $R^2$  tiene el significado indicado anteriormente, con compuestos de fórmula (V).

La reacción se realiza en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta 40 °C a presión normal.

15 Bases son por ejemplo carbonatos alcalinos tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o de potasio, o terc-butilato de potasio, u otras bases tales como hidruro de sodio, DBU, trietilamina o diisopropiletilamina, se prefieren diisopropiletilamina y trietilamina.

20 Disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres tales como dietil éter, metil-terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o terc-butanol, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-butanona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o piridina, se prefiere etanol y tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (VII) son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula

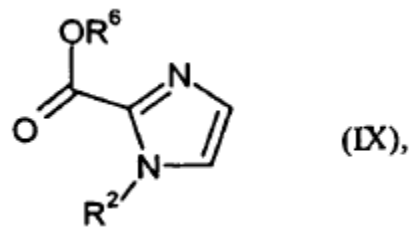


25 en la que

$R^2$  tiene el significado indicado anteriormente, con ácido nítrico fumante, ácido nítrico concentrado, ácido sulfonítrico u otras relaciones de mezcla de ácido sulfúrico y ácido nítrico, eventualmente en anhídrido acético como disolvente, preferentemente en un intervalo de temperatura desde -60 °C hasta 0 °C a presión normal.

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

En un procedimiento alternativo los compuestos de fórmula (IIa), en la que  $R^6$  representa metilo o etilo, y  $R^2$  tiene el significado indicado anteriormente, pueden prepararse, haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la que

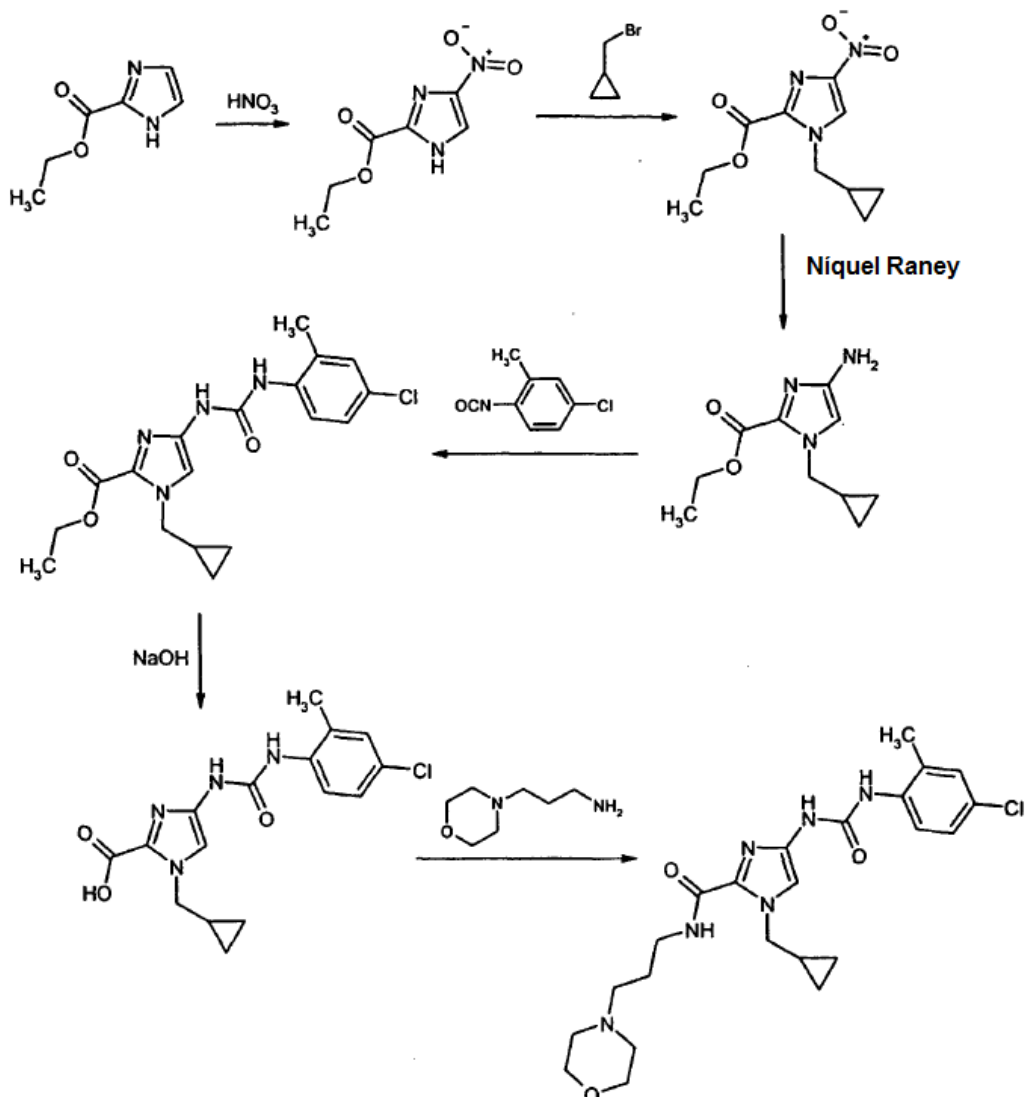
R<sup>6</sup> representa metilo o etilo, y

- 5 R<sup>2</sup> tiene el significado indicado anteriormente, con ácido nítrico fumante, ácido nítrico concentrado, ácido sulfonítrico u otras relaciones de mezcla de ácido sulfúrico y ácido nítrico, eventualmente en anhídrido acético como disolvente, preferentemente en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta 60 °C a presión normal.

Los compuestos de fórmula (IX) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los productos de partida correspondientes.

- 10 La introducción del sustituyente R<sup>2</sup> mediante métodos de alquilación conocidos por el experto puede realizarse según el patrón de sustitución del imidazol en distintos puntos de la ruta de síntesis.

Esquema de síntesis:



5 Los compuestos según la invención de fórmula general (I) muestran un espectro de acción sorprendente, no observado anteriormente. Muestran una acción antiviral contra representantes del grupo de los herpes virus (virus del herpes), sobre todo contra citomegalovirus (CMV), especialmente contra el citomegalovirus humano (CMVH). Por tanto son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades, sobre todo de infecciones por virus, especialmente los virus mencionados anteriormente, y las enfermedades infecciosas provocadas de este modo. Por una infección viral se entiende a continuación tanto una infección por un virus como una enfermedad provocada por una infección por un virus.

10 Los compuestos de fórmula general (I) pueden usarse debido a sus propiedades especiales para la producción de fármacos que son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades, especialmente infecciones virales.

Como campos de indicación pueden mencionarse por ejemplo:

- 1) Tratamiento y profilaxis de infecciones por CMVH en pacientes con SIDA (retinitis, neumonitis, infecciones gastrointestinales).
- 15 2) Tratamiento y profilaxis de infecciones por citomegalovirus en pacientes con trasplante de órganos y de médula ósea que padecen frecuentemente de forma potencialmente mortal una neumonitis por CMVH, encefalitis por CMVH, así como infecciones por CMVH gastrointestinales y sistémicas.
- 3) Tratamiento y profilaxis de infecciones por CMVH en recién nacidos y niños pequeños.
- 4) Tratamiento de una infección aguda por CMVH en embarazadas.
- 5) Tratamiento de la infección por CMVH en pacientes inmunosuprimidos con cáncer y terapia contra el cáncer.
- 20 6) Tratamiento de pacientes con cáncer positivos para CMVH con el objetivo de reducir la progresión tumoral mediada por CMVH (véase J. Cinatl, y col., FEMS Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77).

Preferentemente se usan los compuestos según la invención para la producción de fármacos que son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones por un representante del grupo de los herpes virus, especialmente de un citomegalovirus, especialmente el citomegalovirus humano.

25 Los compuestos según la invención, debido a sus propiedades farmacológicas pueden utilizarse solos y según sea necesario también en combinación con otros principios activos, especialmente principios activos antivirales tales como por ejemplo Ganciclovir o Aciclovir, para el tratamiento y/o la prevención de infecciones virales, especialmente de infecciones por CMVH.

30 Objeto adicional de la presente invención es la utilización de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferentemente de infecciones virales, especialmente de infecciones por el citomegalovirus humano (CMVH) u otro representante del grupo de los herpes virus.

Objeto adicional de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

35 Objeto adicional de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la producción de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Objeto adicional de la presente invención es el uso de una cantidad antiviralmente eficaz de los compuestos según la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

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

45 Para estas vías de administración, los compuestos según la invención pueden administrarse en formas farmacéuticas adecuadas.

50 Para la administración oral son adecuados, según el estado de la técnica, formas farmacéuticas que funcionan rápidamente y/o de manera modificada que liberan los compuestos según la invención, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos insolubles o de disolución retardada o resistentes a los jugos gástricos, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad oral o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones,

aerosoles o disoluciones.

La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con la intervención de una reabsorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas farmacéuticas, entre otras, preparaciones en inyección e infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

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

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

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

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

A pesar de ello eventualmente puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas, concretamente en función del peso corporal, modo de aplicación, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento o intervalo en el que tiene lugar la aplicación tiene lugar. Así, en algunos casos puede ser suficiente arreglarse con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe sobrepasarse el límite superior mencionado. En el caso de la administración de mayores cantidades puede ser recomendable dividir las dosis en varias dosis individuales a lo largo del día.

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

## A. Ejemplos

### Abreviaturas usadas:

Ej.	Ejemplo	
40	CD <sub>3</sub> CN	acetónitrilo deuterado
	CCF	cromatografía de capa fina
	DCI	ionización química directa (en EM)
	DCM	diclorometano
	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina (base de Hünig)
45	DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	d. t.	del teórico
	EDCI x HCl	clorhidrato de <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida



	AE	acetato de etilo (éster etílico del ácido acético)
	EI	ionización por impacto electrónico (en EM)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	Pf.	punto de fusión
5	sat.	saturado
	h	horas
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
10	a. v.	a vacío
	conc.	concentrado
	CL-EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía de líquidos
	LDA	diisopropilamida de litio
	lit.	(referencia) de la bibliografía
15	disol.	disolución
	EM	espectroscopía de masas
	RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
	porc.	por ciento
	RP-HPLC	HPLC de fase inversa
20	TA	temperatura ambiente
	R <sub>t</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
	pfus.	punto de fusión
	TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	THF	tetrahidrofurano
25	dil.	diluido
	ac.	acuoso

#### **Métodos de HPLC y CL-EM:**

30 **Método 1 (CL-EM):** Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; Gradiente: 0,0 min 100% de A → 0,2 min 100% de A → 2,9 min 30% de A → 3,1 min 10% de A → 4,5 min 10% de A; Horno: 55 °C; Flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

35 **Método 2 (CL-EM):** Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; Gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 °C; detección UV: 208- 400 nm.

40 **Método 3 (CL-EM):** Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; Gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

**Método 4 (CL-EM):** Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; Columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; Gradiente: 0,0 min 90% de A  $\rightarrow$  2,5 min 30% de A  $\rightarrow$  3,0 min 5% de A  $\rightarrow$  4,5 min 5% de A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

**Método 5 (CL-EM):** Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; Gradiente: 0,0 min 90% de A  $\rightarrow$  2,5 min 30% de A  $\rightarrow$  3,0 min 5% de A  $\rightarrow$  4,5 min 5% de A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min. 2 ml/min; Horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

**Método 6 (CL-EM):** Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Columna: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3,0  $\mu$ m; Eluyente A: agua + 500  $\mu$ l de ácido fórmico al 50% /1, Eluyente B: acetonitrilo + 500  $\mu$ l de ácido fórmico al 50% / 1; Gradiente: 0,0 min 0% de B  $\rightarrow$  2,9 min 70% de B  $\rightarrow$  3., min 90% de B  $\rightarrow$  4,5 min 90% de B; Horno: 50 °C; Flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

**Método 7 (CL-EM):** Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; Columna: Merck ChromolithSpeedROD RP-18e 50mm x 4,6 mm; Eluyente A: agua + 500  $\mu$ l de ácido fórmico al 50% / 1; Eluyente B: acetonitrilo + 500  $\mu$ l de ácido fórmico al 50% / 1; Gradiente: 0,0 min 10% de B  $\rightarrow$  3,0 min 95% de B  $\rightarrow$  4,0 min 95% de B; Horno: 35 °C; Flujo: 0,0 min 1,0 ml/min  $\rightarrow$  3,0 min 3,0 ml/min  $\rightarrow$  4,0 min 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

**Método 8 (CL-EM):** Instrumento: Micromass Quattro LCZ, con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Grom-SIL120 ODS- 4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3  $\mu$ m; Eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; Gradiente: 0,0 min 100% de A  $\rightarrow$  0,2 min 100% de A  $\rightarrow$  2,9 min 30% de A  $\rightarrow$  3,1 min 10% de A  $\rightarrow$  4,5 min 10% de A; Horno: 55 °C; Flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

**Método 9 (HPLC preparativa):** Columna: Machery Nagel VP50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 5  $\mu$ m, 21 mm x 50 mm; Eluyente A: agua + 0,1 % de ácido fórmico, Eluyente B: acetonitrilo, Gradiente: 0 min 10% de B, 2 min 10% de B, 6 min 90% de B, 7 min 90% de B, 7,1 min 10% de B, 8 min 10% de B; Flujo: 25 ml/min, detección UV: 220 nm.

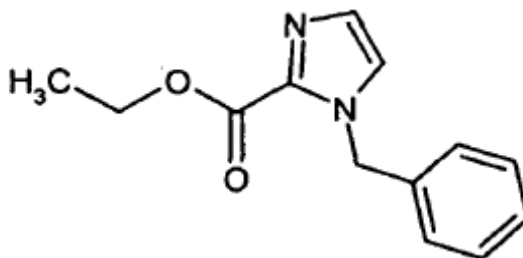
**Método 10 (HPLC preparativa):** Columna: Machery Nagel VP50/21 Nucleodur C18 Gravity, 5  $\mu$ m, 21 mm x 50 mm; Eluyente A: agua + 0.1 % amoniaco, Eluyente B: acetonitrilo, Gradiente: 0 min 10% de B, 2 min 10% de B, 6 min 90% de B, 7 min 90% de B, 7,1 min 10% de B, 8 min 10% de B; Flujo: 25 ml/min, detección UV: 220 nm.

**Método 11 (HPLC analítica):** Columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5  $\mu$ m; Eluyente A: agua + 0,5% de ácido perclórico (al 70 %), Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0 min 2% de B, 0,5 min 2% de B, 4,5 min 90% de B, 9 min 90% de B, 9,2 min 2% de B, 10 min 2% de B; Flujo: 0,75 ml/min; Temperatura de la columna: 30 °C; Detección: UV 210 nm.

## Compuestos de partida

### Ejemplo 1A

Éster etílico del ácido 1-bencil-1H-imidazol-2-carboxílico



Se suspenden 148 g (936 mmol) de 1-bencil-1H-imidazol en 480 ml de acetonitrilo y se mezclan a -20 °C con 120 ml (87,1 g; 860 mmol) de trietilamina. En el plazo de 15 minutos se añaden gota a gota después 211,2 ml (239 g; 2208 mmol) de éster etílico del ácido clorofórmico. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a -20 °C. Tras calentar hasta 15 a 20 °C se agita la mezcla de reacción durante 18 h y después se concentra a vacío. El residuo se mezcla con agua, disolución saturada de cloruro de sodio y disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución saturada de cloruro de

sodio y tras secar con sulfato de magnesio se concentran por evaporación a vacío. El residuo se destila de manera fraccionada a alto vacío (punto de ebullición = 173 a 181 °C, presión = 170 a 120 Pa).

Rendimiento: 122,6 g (46 % d. t.)

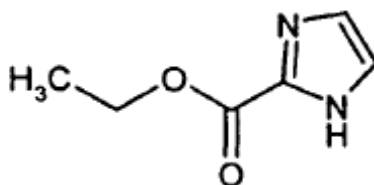
CL-EM (Método 4):  $R_t = 1,71$  min.

5 EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 231$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7,6$  (s, 1H), 7,4 - 7,1 (m, 6H), 5,2 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 1,25 (tr, 3H) ppm.

#### Ejemplo 2A

Éster etílico del ácido imidazol-2-carboxílico



10 Se disuelven 34,7 g (150,9 mmol) de éster etílico del ácido 1-bencil-1H-imidazol-2-carboxílico en 1005 ml de etanol y se mezclan con 34 g de formiato de amonio. La mezcla de reacción se calienta aproximadamente durante 6 a reflujo. A esto se le añaden en pequeñas porciones en total 8 g de paladio al 10% sobre carbón activo y 18 g de formiato de amonio. Tras enfriar se separa por filtración el catalizador y se concentra el filtrado a vacío. El producto que cristaliza en este caso se agita en 80 ml de agua helada y se aspira.

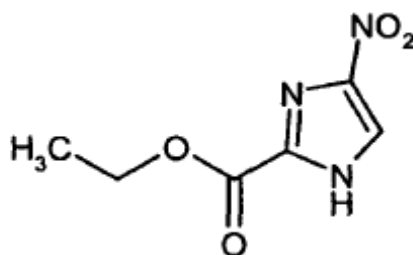
15 Rendimiento: 15,9 g (75 % d. t.)

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 141$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 13,3$  (s ancho, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,3 (q, 2H), 1,3 (tr, 3H) ppm.

#### Ejemplo 3A

Éster etílico del ácido 4-nitro-1H-imidazol-2-carboxílico



20 Se disuelven 16,08 g (114,7 mmol) de éster etílico del ácido imidazol-2-carboxílico con enfriamiento con hielo en 71,7 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después se añaden gota a gota 71,7 ml de ácido nítrico fumante al 100%. La disolución de reacción se agita durante 3 h a de 50 a 60 °C y tras enfriar se vierte sobre 800 ml de mezcla de hielo/agua. Los cristales que precipitan se aspiran y se lavan con 1500 ml de agua helada.

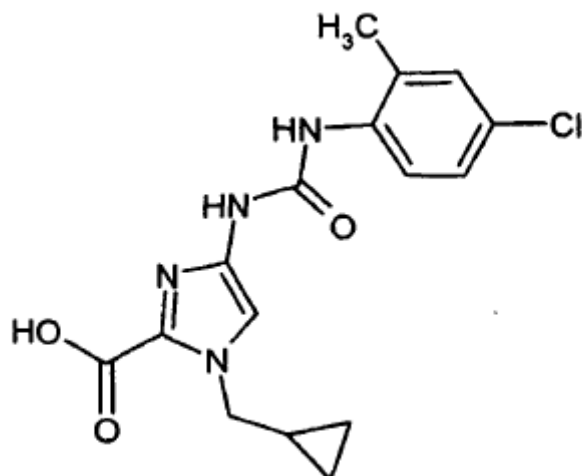
25 Rendimiento: 15 g (70 % d. t.)

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 186$  [M+H]<sup>+</sup>

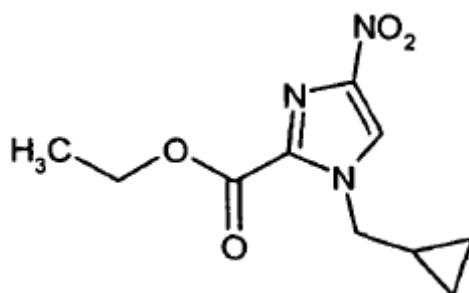
RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 14,5$  (s ancho, 1H), 8,5 (s, 1H), 4,4 (q, 2H), 1,35 (tr, 3H), ppm.

#### Ejemplo 4A

Ácido 4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2-carboxílico

**Etapa 1**

Éster etílico del ácido 1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-imidazol-2-carboxílico



- 5 Se agitan bajo argón 15 g (81 mmol) de éster etílico del ácido 4-nitro-1H-imidazol-2-carboxílico junto con 13,13 g (97,2 mmol) de bromuro de ciclopropilmetilo y 22,4 g (162 mmol) de carbonato de potasio en 165 ml de DMF durante 1 h a 80 °C. Tras enfriar se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan una vez con agua y tres veces con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de magnesio y se concentran por evaporación a vacío. El residuo cristalino se usa adicionalmente para la siguiente reacción directamente.

Rendimiento: 17,59 g (70 % d. t.)

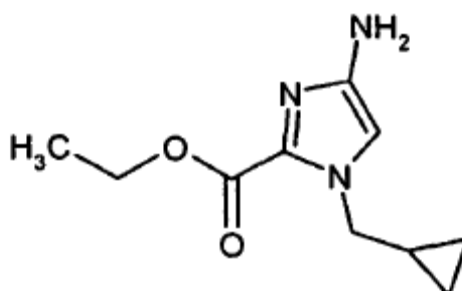
CL-EM (Método 2):  $R_t = 2,02$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 240$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,2$  (s, 1H), 4,4 (q, 2H), 4,3 (d, 2H), 1,4 (m, 4H), 0,55 (q, 2H), 0,45 (q, 2H) ppm.

15 **Etapa 2**

Éster etílico del ácido 4-amino-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



5 Se disuelven 3,89 g (16,26 mmol) de éster etílico del ácido 1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-imidazol-2-carboxílico en 50 ml de THF y se mezclan con una punta de la espátula de níquel Raney. La mezcla de reacción se hidrogena con hidrógeno en un aparato de hidrogenación a temperatura ambiente. El catalizador se separa por filtración y se concentra el filtrado por evaporación a vacío. El residuo de evaporación se usa posteriormente para la siguiente reacción directamente.

Rendimiento: 3,46 g (100 % d. t.)

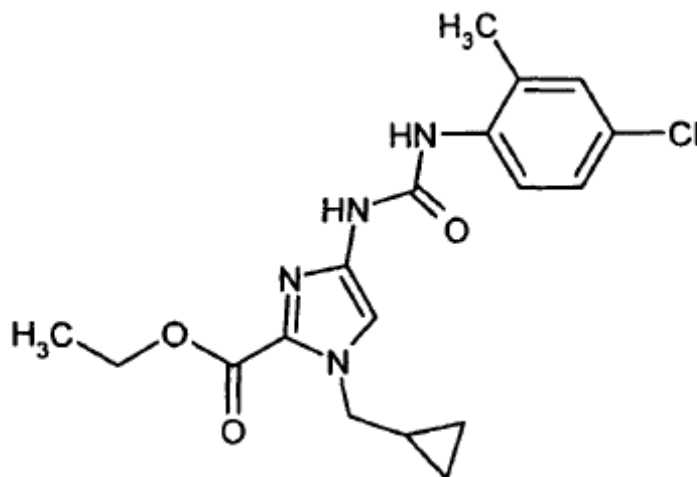
CL-EM (Método 3):  $R_t = 1,21$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 210$  [M+H]<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 6,55$  (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,2 (q, 2H), 4,1 (d, 2H), 1,25 (tr, 3H), 1,2 (m, 1H), 0,5 (q, 2H), 0,3 (q, 2H) ppm.

### Etapa 3

Éster etílico del ácido 4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino]carbonil]amino)-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



15 Se mezclan 7,49 g (35,8 mmol) de éster etílico del ácido 4-amino-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2-carboxílico en 18 ml de THF bajo argón con 6 g (35,8 mmol) de 4-fenilisocianato de 3-cloro y se agita durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el producto que cristaliza de la misma se agita en 40 ml de acetato de etilo y se aspira.

Rendimiento: 11,1 g (82 % d. t.)

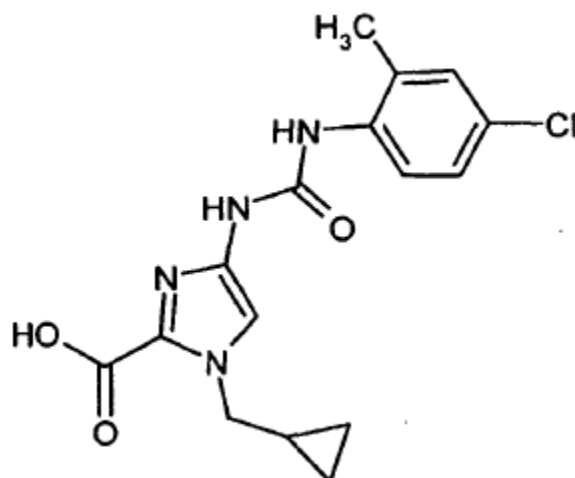
CL-EM (Método 2):  $R_t = 2,66$  min.

20 EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 376$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,45$  (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,2 (dd, 1H), 4,3 (q, 2H), 4,25 (d, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,3 (tr, 3H), 1,25 (m, 1H), 0,55 (q, 2H), 0,35 (q, 2H) ppm.

### Etapa 4

Ácido 4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino]carbonil]amino)-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



5 Se suspenden 10,6 g (28,1 mmol) de éster etílico del ácido 4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonyl)amino-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2-carboxílico en 158 ml de etanol. Con enfriamiento con hielo se añaden 16,4 ml de agua y 6 ml (112 mmol) de disolución acuosa al 50% de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentra a vacío. El residuo se lleva a 100 ml de isopropanol y se mezcla con enfriamiento con hielo con 100 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se separan los cristales por filtración con succión y se secan a vacío a 40 °C.

Rendimiento: 9,85 g (100 % d. t.)

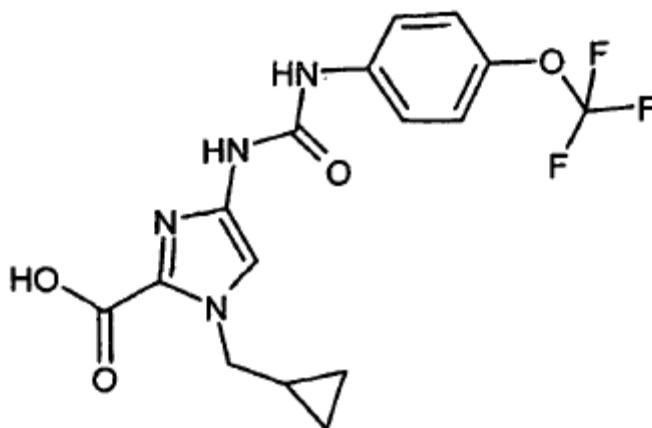
CL-EM (Método 4):  $R_t = 1,74$  min.

10 EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 349$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,4$  (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (dd, 1H), 4,25 (d, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,25 (m, 1H), 0,55 (q, 2H), 0,35 (q, 2H) ppm.

#### Ejemplo 5A

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonyl]amino-1H-imidazol-2-carboxílico



15

La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

Rendimiento: 10,2 g (93 % d. t.)

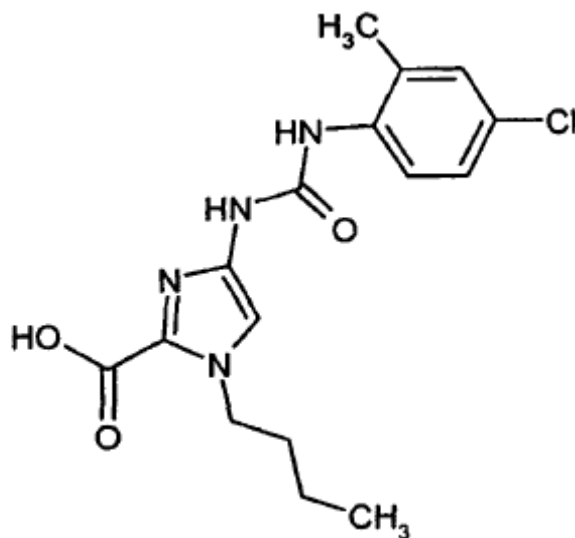
CL-EM (Método 4):  $R_t = 1,87$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 385$  [M+H]<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,6$  (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,25 (d, 2H), 1,25 (m, 1H), 0,55 (q, 2H), 0,35 (q, 2H) ppm.

**Ejemplo 6A**

Ácido 1-butil-4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1H-imidazol-2-carboxílico



5 La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

Rendimiento: 2,2 g (93 % d. t.)

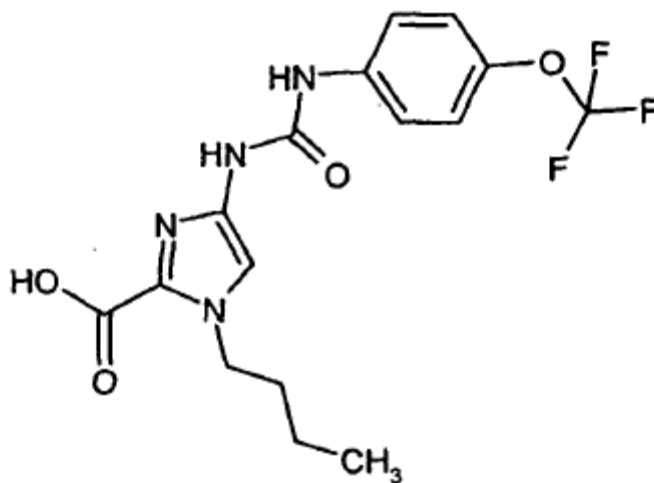
CL-EM (Método 4):  $R_t = 1,83$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 351$  [M+H]<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,35$  (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (dd, 1H), 4,35 (tr, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,7 (quintuplete, 2H), 1,25 (sextuplete, 2H), 0,9 (tr, 3H) ppm.

**Ejemplo 7A**

Ácido 1-butil-4-(((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino)-1H-imidazol-2-carboxílico



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

15 Rendimiento: 2,05 g (96 % d. t.)

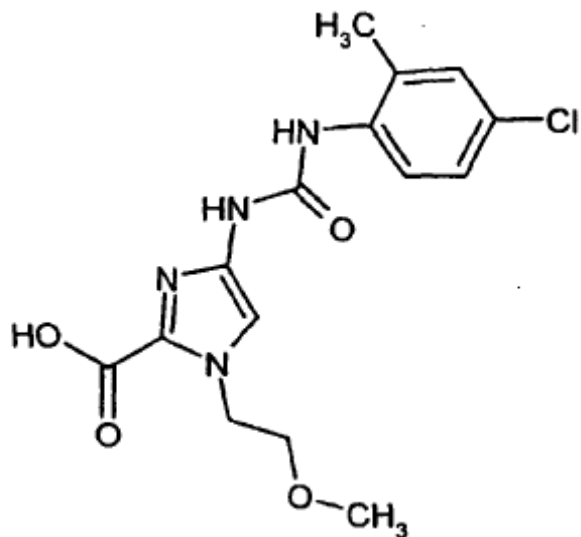
CL-EM (Método 4):  $R_t = 1,96$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>): m/z = 387 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,0 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,35 (tr, 2H), 1,7 (quintuplete, 2H), 1,25 (sextuplete, 2H), 0,9 (tr, 3H) ppm.

### **Ejemplo 8A**

- 5 Ácido 4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-carboxílico



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

Rendimiento: 1,36 g (91 % d. t.)

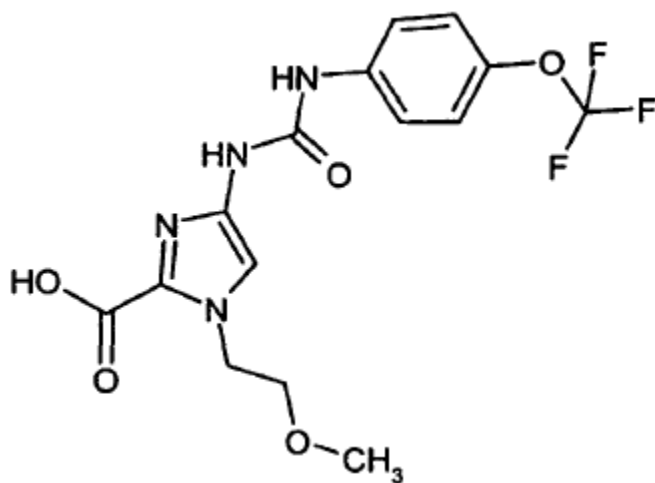
CL-EM (Método 4): R<sub>t</sub> = 1,56 min.

- 10 EM (ESI<sup>+</sup>): m/z = 353 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,3 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (m, 2H), 4,55 (tr, 2H), 3,65 (tr, 2H), 2,25 (s, 3H) ppm.

### **Ejemplo 9A**

- Ácido 1-(2-metoxietil)-4-(((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino]-1H-imidazol-2-carboxílico



- 15

La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

Rendimiento: 1 g (49 % d. t.)



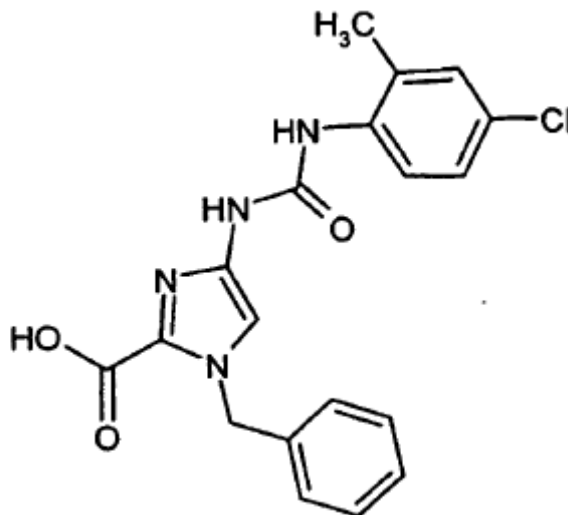
CL-EM (Método 4):  $R_t = 1,70$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 389$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,15$  (s, 1H),  $8,45$  (s, 1H),  $7,55$  (d, 2H),  $7,3$  (s, 1H),  $7,25$  (d, 2H),  $4,55$  (tr, 2H),  $3,65$  (tr, 2H) ppm.

5 **Ejemplo 10A**

Ácido 1-bencil-4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1H-imidazol-2-carboxílico



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

Rendimiento: 2,34 g (93 % d. t.)

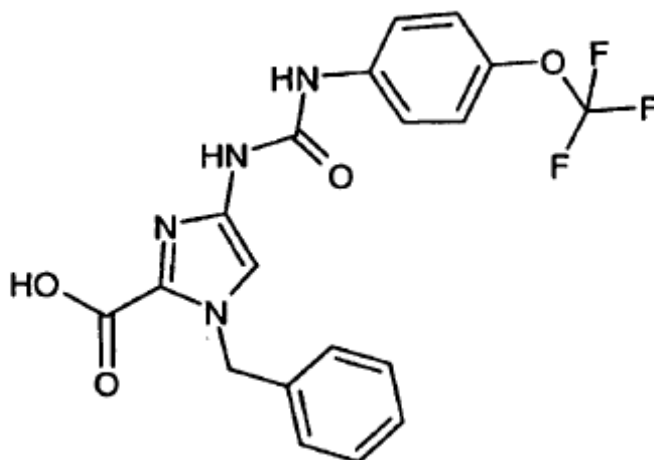
10 CL-EM (Método 2):  $R_t = 2,12$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 385$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,45$  (s, 1H),  $7,9$  (d, 1H),  $7,4-7,1$  (m, 8H),  $5,65$  (s, 2H),  $2,25$  (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 11A**

Ácido 1-bencil-4-(((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino)-1H-imidazol-2-carboxílico



15

La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

Rendimiento: 2,37 g (96 % d. t.)

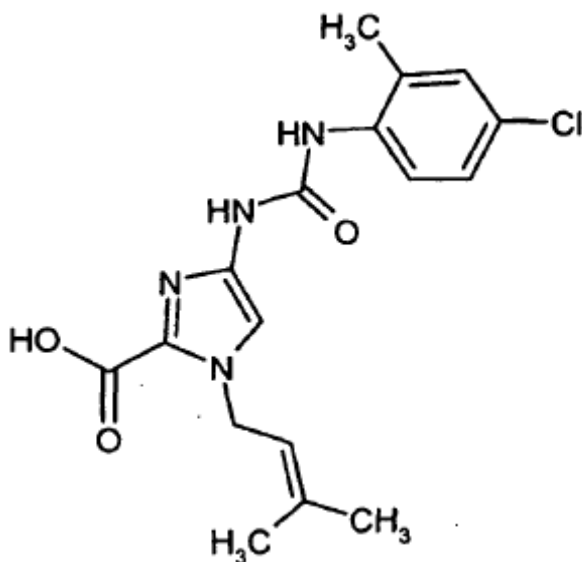
CL-EM (Método 5):  $R_t = 2,29$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 421$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,05$  (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,4-7,2 (m, 8H), 5,6 (s, 2H) ppm.

### **Ejemplo 12A**

- 5 Ácido 4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1H-imidazol-2-carboxílico



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

Rendimiento: 2,53 g (95 % d. t.)

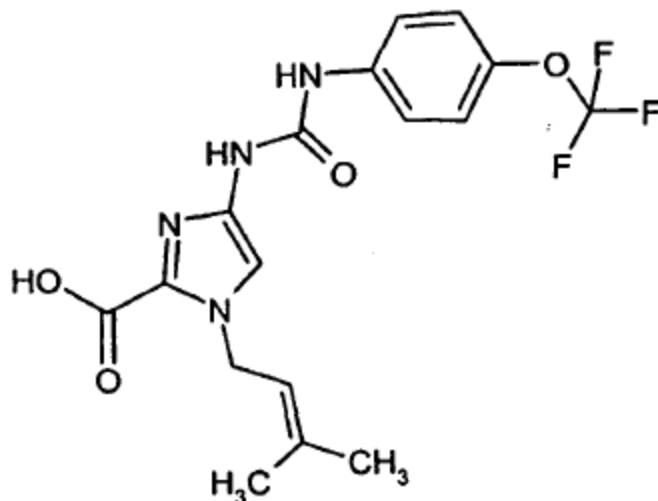
CL-EM (Método 4):  $R_t = 1,91$  min.

- 10 EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 363$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,3$  (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,2 (m, 2H), 5,35 (tr, 1H), 5,0 (d, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,8 (s, 3H), 1,75 (s, 3H) ppm.

### **Ejemplo 13A**

- Ácido 1-(3-metilbut-2-en-1-il)-4-(((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino]-1H-imidazol-2-carboxílico



15

La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

Rendimiento: 2,67 g (91 % d. t.)

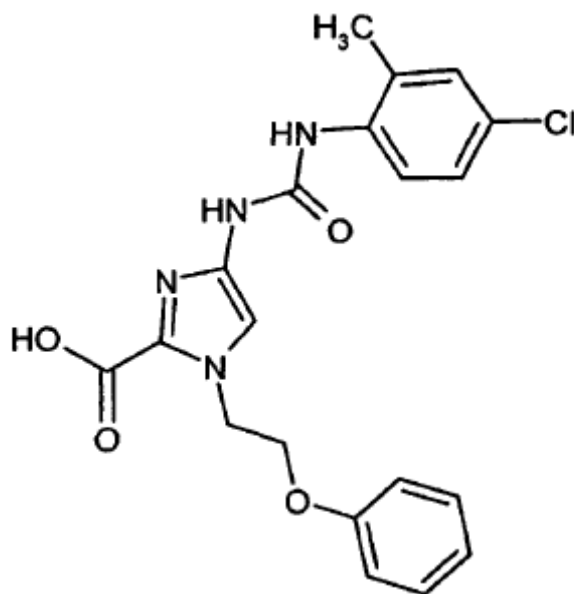
CL-EM (Método 4):  $R_t = 2,03$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 399$  [M+H]<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,05$  (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,3 (m, 3H), 5,35 (tr, 1H), 5,0 (d, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,7 (s, 3H) ppm.

#### **Ejemplo 14A**

Ácido 4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-(2-fenoxietil)-1H-imidazol-2-carboxílico



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

10 Rendimiento: 2,97 g (99 % d. t.)

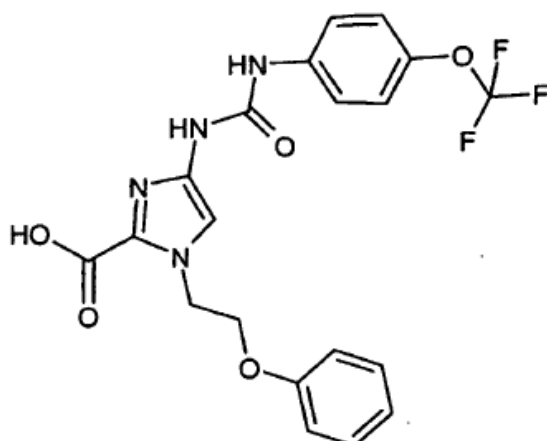
CL-EM (Método 3):  $R_t = 2,21$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 415$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,6$  (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,3-7,1 (m, 5H), 6,9 (m, 3H), 4,8 (tr, 2H), 4,35 (d, 2H), 2,25 (s, 3H) ppm.

#### 15 **Ejemplo 15A**

Ácido 1-(2-fenoxietil)-4-(((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino]-1H-imidazol-2-carboxílico



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

Rendimiento: 2,9 g (98 % d. t.)

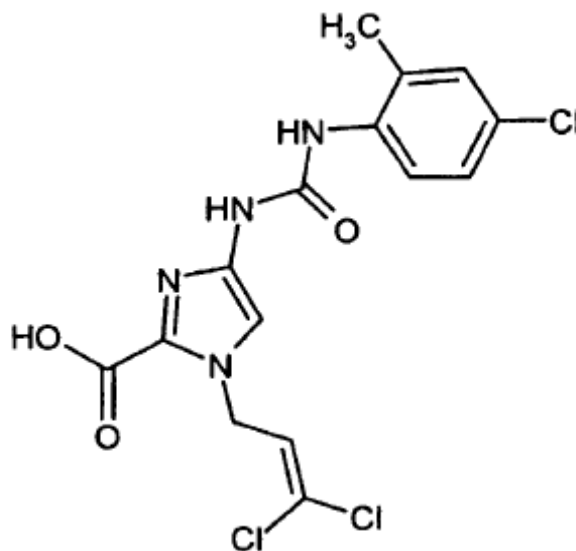
CL-EM (Método 3):  $R_t = 2,31$  min.

5 EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 45$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,9$  (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,25 (m, 4H), 6,9 (m, 3H), 4,8 (tr, 2H), 4,35 (d, 2H) ppm.

#### **Ejemplo 16A**

Ácido 4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-(3,3-dicloroprop-2-en-1-il)-1H-imidazol-2-carboxílico



10

La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

Rendimiento: 1,46 g (94 % d. t.)

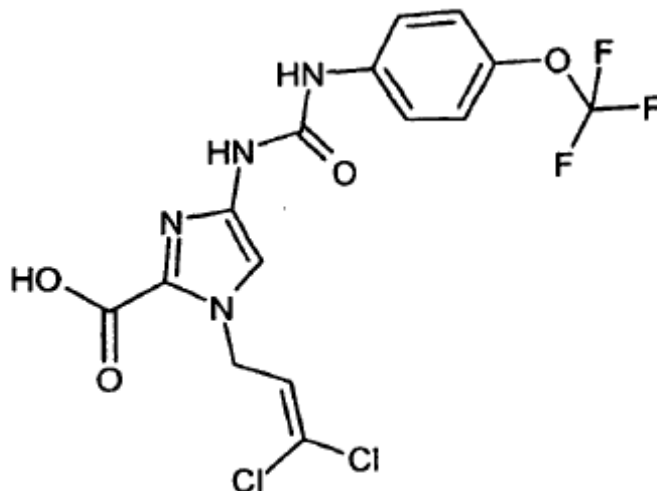
CL-EM (Método 3):  $R_t = 2,21$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 403$  [M+H]<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,4$  (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,2 (dd, 2H), 6,4 (tr, 1H), 5,1 (d, 2H), 2,25 (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 17A**

Ácido 1-(3,3-dicloroprop-2-en-1-il)-4-(((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino]-1H-imidazol-2-carboxílico



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

5 Rendimiento: 1,93 g (82 % d. t.)

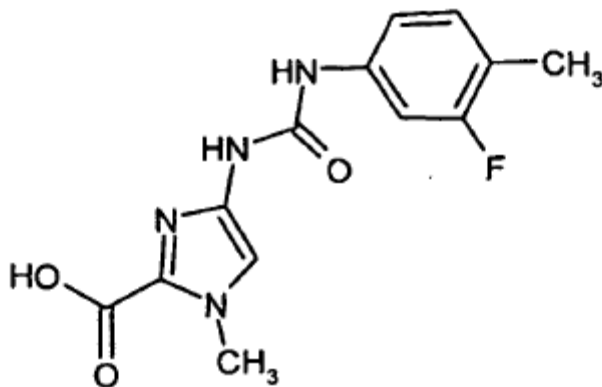
CL-EM (Método 5):  $R_t = 2,35$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 439$  [M+H]<sup>+</sup>

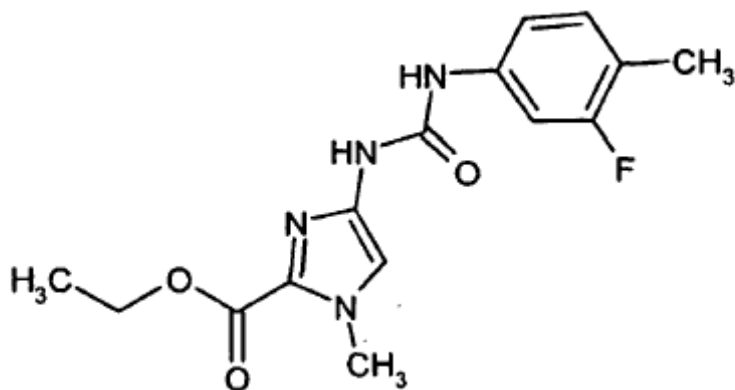
RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,0$  (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,2 (d, 2H), 6,4 (tr, 1H), 5,15 (d, 2H) ppm.

10 **Ejemplo 18A**

Ácido 4-(((4-metil-3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico

**Etapas 1**

Éster etílico del ácido 4-(((3-fluoro-4-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico



5 Se mezclan 1,30 g (3,84 mmol) de éster etílico del ácido 4-amino-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (síntesis análoga al ejemplo 4A etapa 3 o también según Tetrahedron Lett. 2003, 44, 1607 y bibliografía citada en el mismo) en 50 ml de THF bajo argón con 1,16 g (7,68 mmol) de fenilisocianato 3-fluoro-4-metilo y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, se concentra el filtrado a vacío y se purifica mediante HPLC preparativa. El residuo de filtración da como resultado junto con el producto obtenido tras la purificación por HPLC, 715 mg de producto.

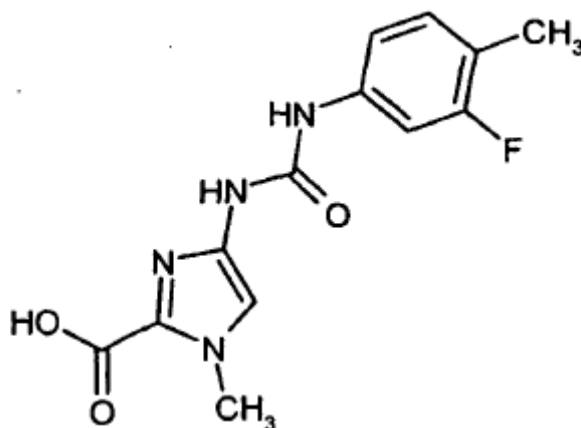
Rendimiento: 715 mg (58 % d. t.)

CL-EM (Método 6):  $R_t = 2,9$  min.

10 EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 321$  [M+H]<sup>+</sup>

### Etapas 2

Ácido 4-(((4-metil-3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico



15 Se suspenden 690 mg (2,15 mmol) de éster etílico del ácido 4-(((3-fluoro-4-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico en 5 ml de etanol y 12 ml de tetrahidrofurano. Con enfriamiento con hielo se añaden 2 ml (25 mmol) de disolución acuosa al 50% de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y después con enfriamiento con hielo se ajusta de manera ácida con ácido clorhídrico 1 N. La disolución se extrae con diclorometano. La fase orgánica se concentra a vacío.

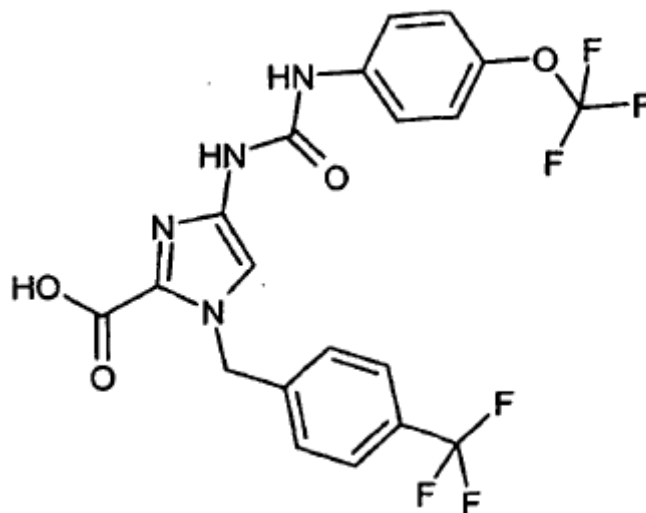
Rendimiento: cuantitativo

20 CL-EM (Método 7):  $R_t = 1,65$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 293$  [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 19A

Ácido 4-(((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino)-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-2-carboxílico



Preparación de forma análoga al ejemplo 4A.

Rendimiento: 15,2 g (100 % d. t.)

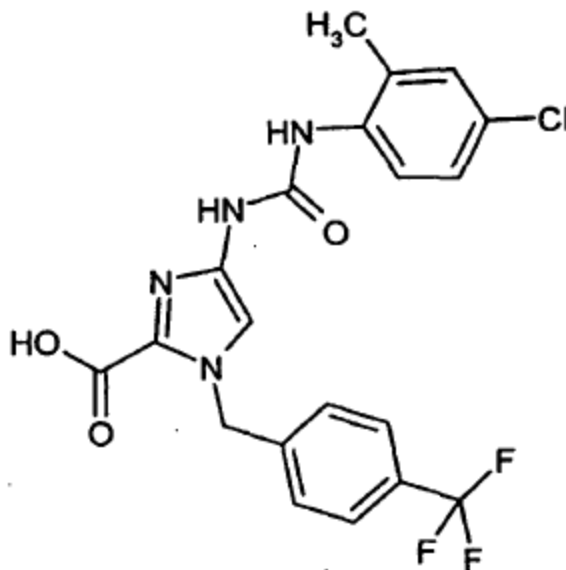
CL-EM (Método 2):  $R_t = 2,46$  min.

5 EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 489$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,15$  (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 5,7 (s, 2H) ppm.

#### Ejemplo 20A

Ácido 4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonylamino)-1-[4-(trifluorometil)benzil]-1H-imidazol-2-carboxílico



10

Preparación de forma análoga al ejemplo 4A.

Rendimiento: 15,6 g (100 % d. t.)

CL-EM (Método 4):  $R_t = 2,23$  min.

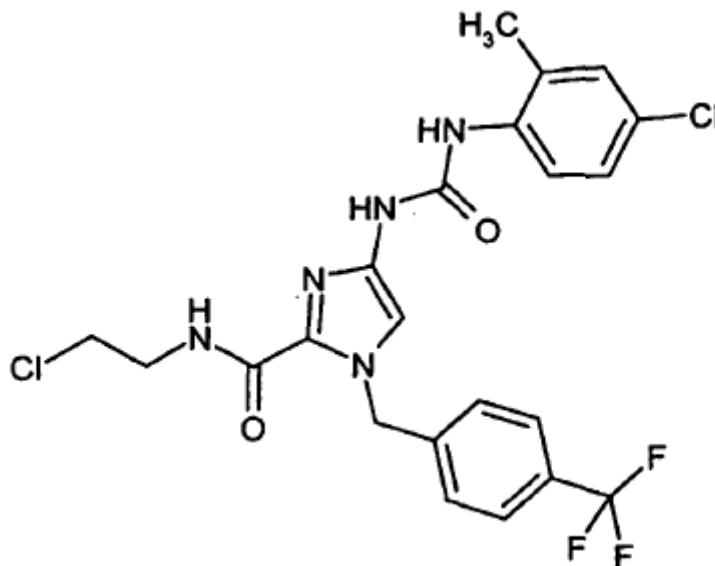
EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 453$  [M+H]<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,5$  (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,75 (d, 2H); 7,4 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (s, 1H),

7,15 (d, 1H), 5,7 (s, 2H), 2,25 (s, 3H) ppm.

### **Ejemplo 21A**

N-(2-cloroetil)-4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-[4-(trifluorometil)-bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida



- 5 Se disuelven 90,6 mg (0,2 mmol) de ácido 4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-[4-(trifluorometil)-bencil]-1H-imidazol-2-carboxílico (ejemplo 20A) en 500  $\mu$ l de DMF y se mezclan con 36,65 mg (0,3 mmol) de DMAP y 114 mg (0,3 mmol) de HATU. Tras 5 minutos de agitación a TA se añade gota a gota una disolución de 46,4 mg (0,4 mmol) de 1-cloro-2-aminoetano y 25,8 mg (0,2 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 500  $\mu$ l de DMF. La mezcla de reacción se agita durante 6 h a TA, a continuación se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa (Método 9). Las
- 10 fracciones que contienen el producto se concentran por evaporación a vacío.

Rendimiento: 61,1 mg (59 % d. t.)

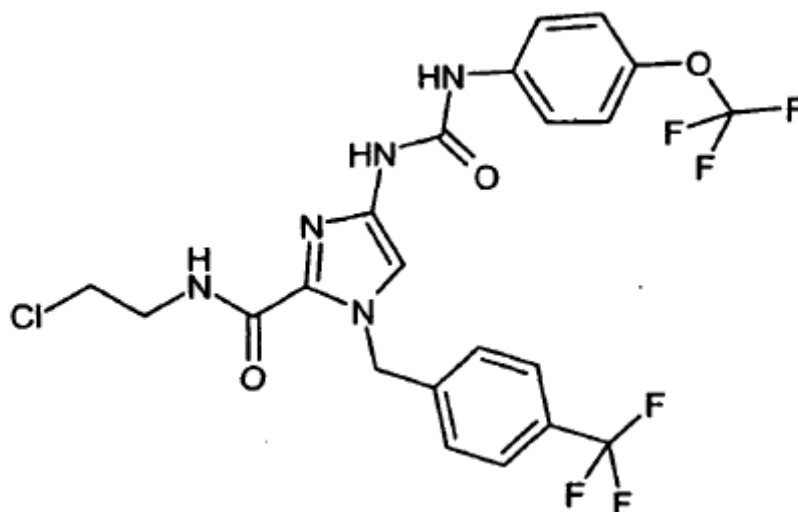
CL-EM (Método 4):  $R_t = 2,67$  min EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 514$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,25$  (s, 1H), 8,35 (s ancho, 2H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,7 (tr, 2H), 3,55 (q, 2H), 2,25 (s, 3H) ppm.

### 15 **Ejemplo 22A**

N-(2-cloroetil)-4-(((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino)-1-[4-(trifluorometil)-bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida





La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 21A a partir de ácido 4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonyl]amino]-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxílico (ejemplo 19A).

Rendimiento: 635 mg (58 % d. t.)

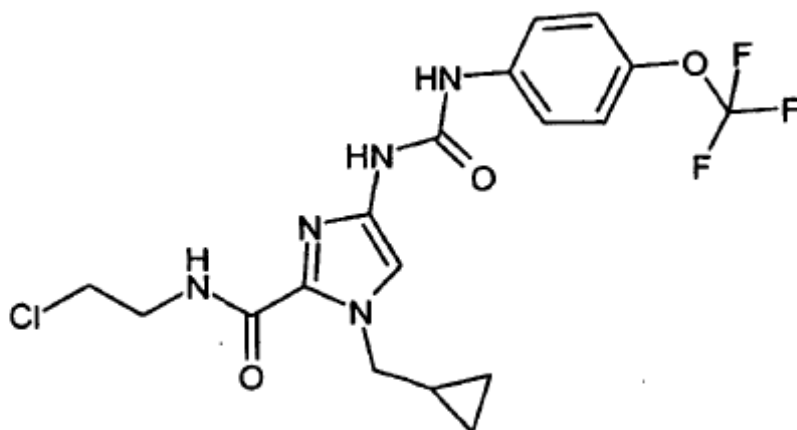
5 CL-EM (Método 4):  $R_t = 2,73$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 550$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,5$  (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,4 (tr, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 5,75 (s, 2H), 3,7 (tr, 2H), 3,55 (q, 2H) ppm.

### **Ejemplo 23A**

10 N-(2-cloroetil)-1-(ciclopropilmetil)-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonyl]amino]-1H-imidazol-2-carboxamida



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 21A a partir de ácido 1-(ciclopropilmetil)-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonyl]amino]-1H-imidazol-2-carboxílico (ejemplo 5A).

Rendimiento: 668 mg (75 % d. t.)

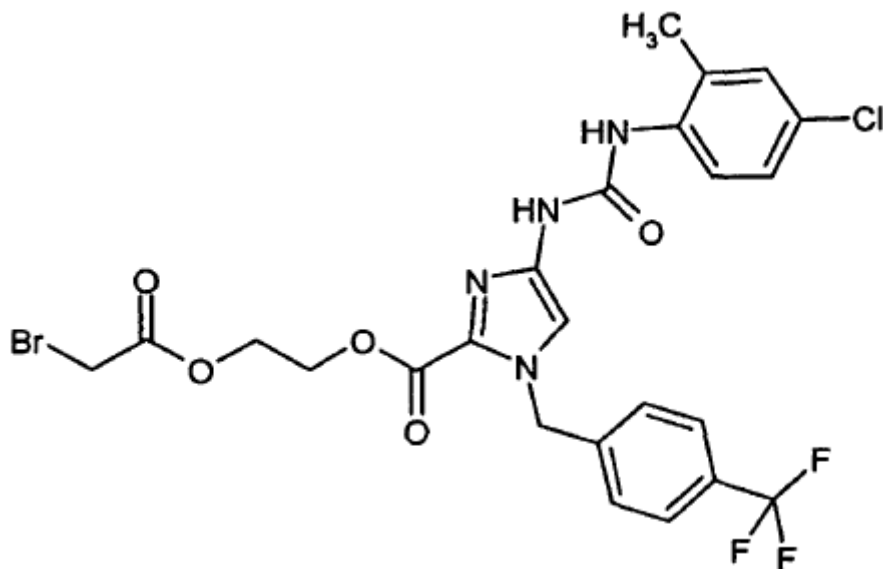
15 CL-EM (Método 4):  $R_t = 2,45$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 446$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,05$  (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8:3 (tr, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,3 (d, 2H), 3,7 (tr, 2H), 3,55 (q, 2H), 1,35 (m, 1H), 0,5 (m, 2H), 0,35 (m, 2H) ppm.

**Ejemplo 24A**

4-(((4-Cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-2-carboxilato de 2-[(2-bromoacetil)oxi]etilo



5 Se disuelve 1 g (2 mmol) de 4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-2-carboxilato de 2-hidroxietilo (ejemplo 125) en una mezcla de 25 ml de diclorometano y 12 ml de DMF y se mezcla con 1570  $\mu$ l (1,14 g, 11,2 mmol) de trietilamina. Con enfriamiento con hielo se añaden 804  $\mu$ l (1,52 g, 9,6 mmol) de cloruro de bromoacetilo y una cantidad catalítica de DMAP. Tras 16 h de agitación a TA se añaden de nuevo 0,57 g (5,6 mmol) de trietilamina, 0,76 g (4,8 mmol) de cloruro de bromoacetilo y pocos cristales de DMAP con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agita durante 2,5 h a TA, se vierte en disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavan dos veces con agua y una vez con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de magnesio y se concentran por evaporación a vacío. El residuo de evaporación se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol como agentes de elución.

15 Rendimiento: 733 mg (59 % d. t.)

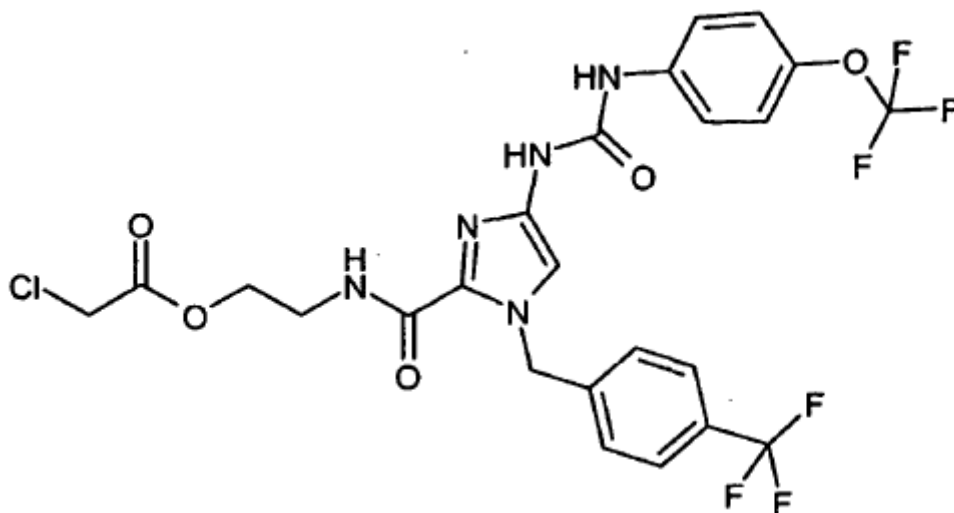
CL-EM (Método 4):  $R_t = 2,69$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 617$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,55$  (s, 1H), 8,5 (s ancho, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,7 (s, 2H), 4,4 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 2,25 (s, 3H) ppm.

20 **Ejemplo 25A**

Cloroacetato de 2-[[4-[[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1-[4-(trifluorometil)-encil]-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]etilo



- 5 Se disuelven 850 mg (1,6 mmol) de N-(2-hidroxiethyl)-4-(((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)carbonyl)amino-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida (ejemplo 124) bajo argón en 3,2 ml de DMF absoluta y se mezclan con pocos cristales de DMAP y 647 mg (892  $\mu$ l, 6,4 mmol) de trietilamina. Con enfriamiento con hielo se añaden gota a gota lentamente 755 mg (400  $\mu$ l, 4,8 mmol) de cloruro de bromoacetilo. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 h a TA y después se vierte en disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio fría y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavan una vez con agua y tres veces con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de magnesio y se concentran por evaporación a vacío.

Rendimiento: 1 g (100 % d. t.)

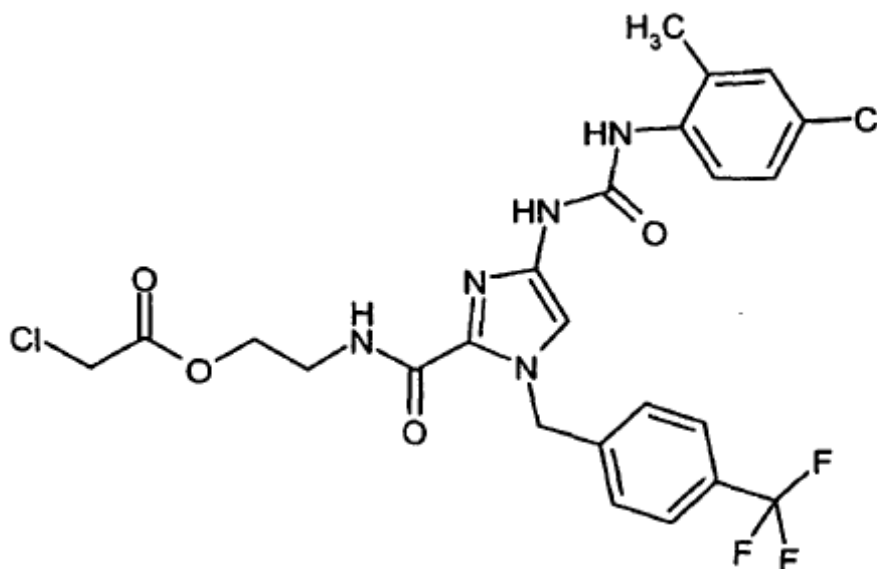
- 10 CL-EM (Método 5):  $R_t = 2,86$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 608$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,15$  (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,35 (tr, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 5,75 (s, 2H), 4,3 (s, 2H), 4,35 (tr, 2H), 3,5 (q, 2H) ppm.

#### Ejemplo 26A

- 15 Cloroacetato de 2-(((4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonyl)amino)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-il)carbonyl) amino]etilo



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 25A a partir de 4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonyl)amino-N-(2-hidroxiethyl)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida (ejemplo 123).

Rendimiento: 937 mg (100 % d. t.)

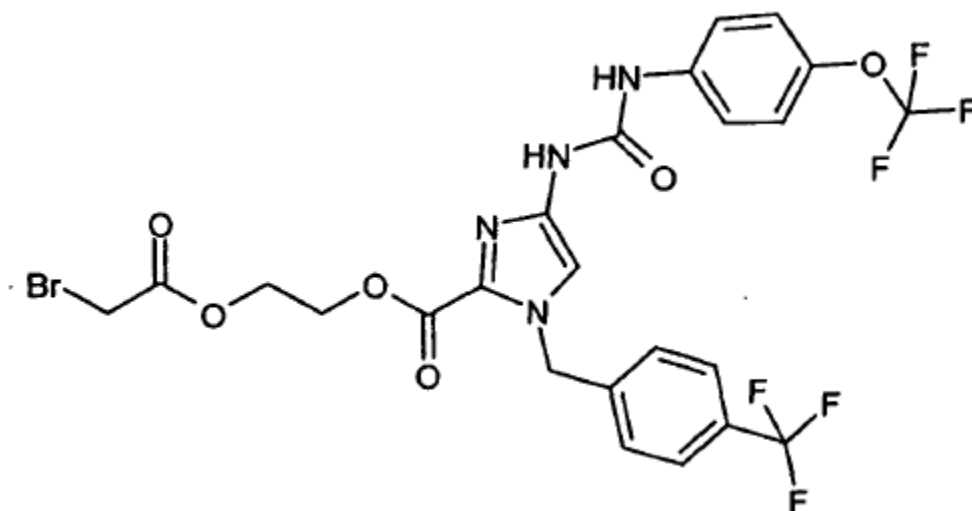
CL-EM (Método 4):  $R_t = 2,80$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 572$  [M+H]<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,25$  (s, 1H), 8,35 (s ancho, 2H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,3 (s, 2H), 4,25 (tr, 2H), 3,5 (q, 2H), 2,25 (s, 3H) ppm.

### Ejemplo 27A

4-[[[4-(Trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-2-carboxilato de 2-[(2-bromoacetil)oxi]etilo



10 La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 24A a partir de 4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-2-carboxilato de 2-hidroxietilo (ejemplo 126).

Rendimiento: 834 mg (85 % d. t.)

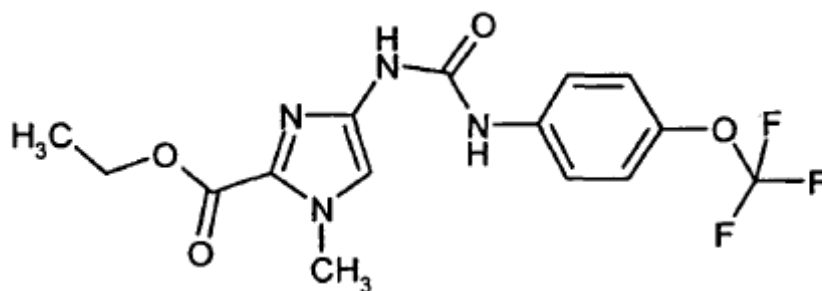
CL-EM (Método 4):  $R_t = 2,69$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 653$  [M+H]<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,15$  (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 5,7 (s, 2H), 4,4 (m, 4H), 4,35 (s, 2H) ppm.

### Ejemplo 28A

Éster etílico del ácido 1-metil-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1H-imidazol-2-carboxílico



20 Se mezclan 1,22 g (3,61 mmol) de éster etílico del ácido 4-amino-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (síntesis análoga al ejemplo 4A etapa 3 o también según Tetrahedron Lett. **2003**, 44, 1607 y bibliografía citada en el mismo) en 50 ml de THF bajo argón con 1,46 g (7,21 mmol) de isocianato de 4-(trifluorometoxi)fenilo y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, se concentra el filtrado a vacío y se purifica mediante cromatografía.

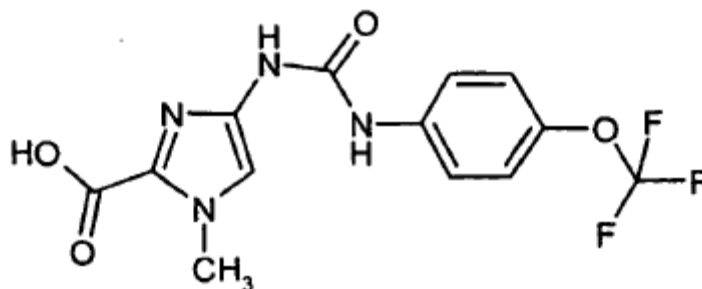
Rendimiento: 860 mg (62 % d. t.)

CL-EM (Método 5):  $R_t = 2,41$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 373$  [M+H]<sup>+</sup>

### **Ejemplo 29A**

- 5 Ácido 1-metil-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1H-imidazol-2-carboxílico



- 10 Se suspenden 835 mg (2,13 mmol) de éster etílico del ácido 1-metil-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1H-imidazol-2-carboxílico (ejemplo 28A) en 5 ml de etanol y 12 ml de tetrahidrofurano. Con enfriamiento con hielo se añaden 2 ml (25 mmol) de disolución acuosa al 50% de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y después con enfriamiento con hielo se ajusta de manera ácida con ácido clorhídrico 1 N. La disolución se extrae con diclorometano. La fase orgánica se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

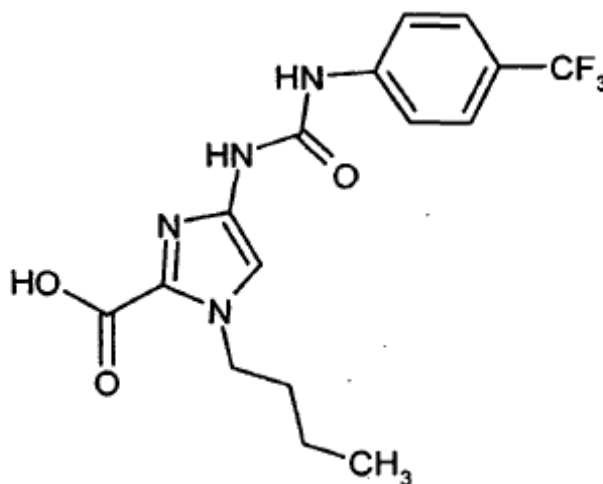
Rendimiento: 346 mg (44 % d. t.).

CL-EM (Método 4):  $R_t = 1,62$  min.

- 15 EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 345$  [M+H]<sup>+</sup>

### **Ejemplo 30A**

- Ácido 1-butil-4-[[[4-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-1H-imidazol-2-carboxílico



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

- 20 Rendimiento: 1,71 g (98 % d. t.)

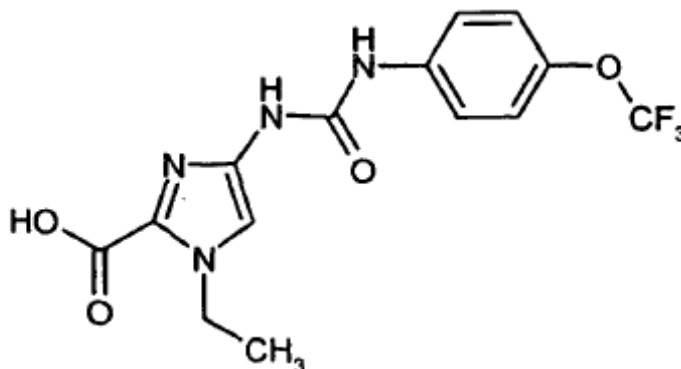
CL-EM (Método 2):  $1;4 = 2,13$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 371$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,30$  (sa, 1H),  $9,03$  (sa, 1H),  $7,64$  (m, 4H),  $7,36$  (s, 1H),  $4,35$  (t, 2H),  $1,68$  (quint, 2H),  $1,26$  (sext, 2H),  $0,89$  (t, 3H).

**Ejemplo 31A**

Ácido 1-etil-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1H-imidazol-2-carboxílico



La preparación se realizó de forma análoga al ejemplo 4A.

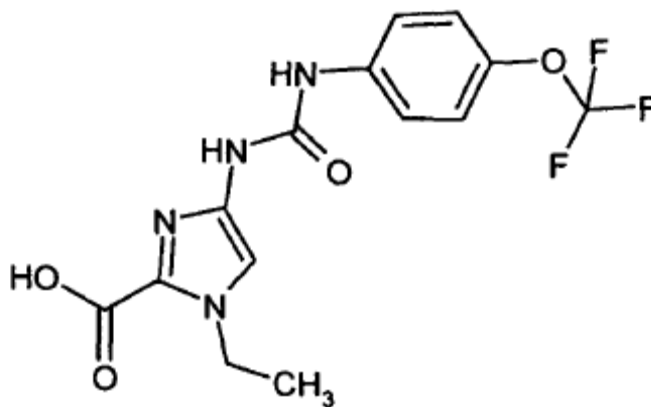
5 CL-EM (Método 5):  $R_t = 1,94$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 359$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10,3$  (sa, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,45 (q, 2H), 1,33 (t, 3H).

**Ejemplo 32A**

10 Ácido 1-(etil)-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1H-imidazol-2-carboxílico



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

Rendimiento: 2 g (91 % d. t.)

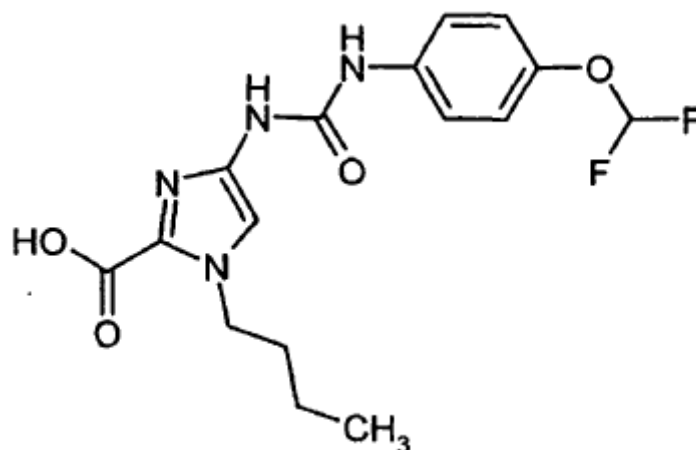
HPLC (Método 11):  $R_t = 4,00$  min.

15 EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 359$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10,5$  (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,1 (d, 2H), 4,45 (q, 2H), 1,35 (t, 3H) ppm.

**Ejemplo 33A**

Ácido 1-(butil)-4-[[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1H-imidazol-2-carboxílico



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

Rendimiento: 1,06 g (71 % d. t.)

HPLC (Método 11):  $R_t = 4,05$  min.

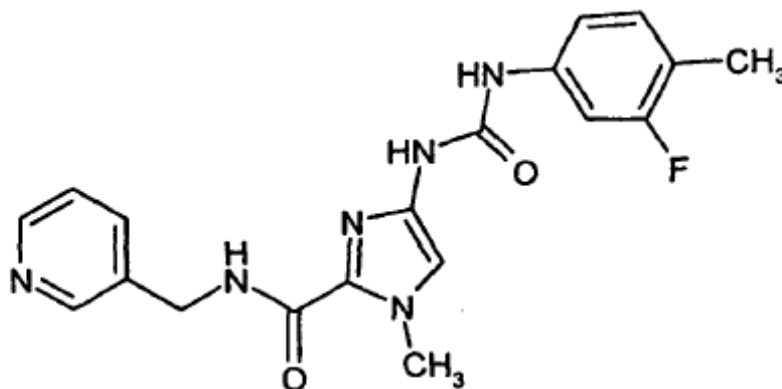
5 EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 369$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 11$ . (s ancho, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,1 (t, 1H, JHF = 75 Hz), 7,05 (m, 3H), 4,5 (t, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,3 (m, 2H), 0,9 (t, 3H) ppm.

### Ejemplos de realización

#### Ejemplo 1

10 4-(((3-fluoro-4-metilfenil)amino)carbonylamino)-1-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-imidazol-2-carboxamida



15 Se disuelven 60 mg (0,2 mmol) de ácido 4-(((4-metil-3-fluorofenil)amino)carbonylamino)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (ejemplo 18A) en 4 ml de DMF, se mezclan con 150 mg (0,39 mmol) de HATU y 36 mg (0,3 mmol) de DMAP y se agitan durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esta disolución se le añaden gota a gota 43 mg (0,39 mmol) de (piridin-3-ilmetil)amina y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa.

Rendimiento: 61 mg (81 % d. t.)

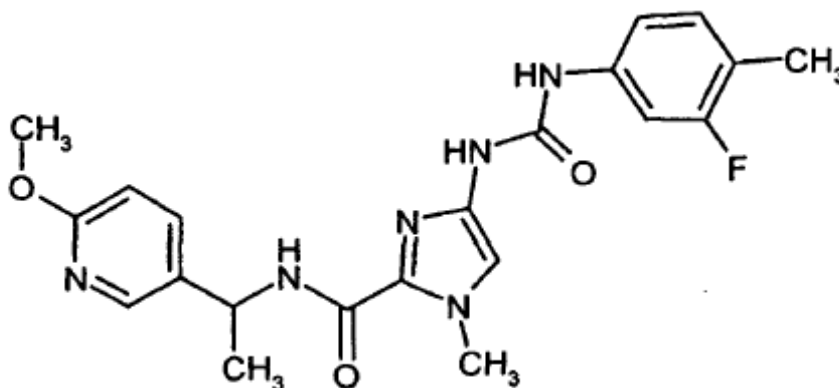
CL-EM (Método 8):  $R_t = 2,04$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 383$  [M+H]<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,82$  (s, 1H), 9,00 (t, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,02 (dd, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,15 (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 2**

4-(((3-fluoro-4-metilfenil)amino)carbonil)amino)-N-[1-(6-metoxipiridin-3-il)etil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida



- 5 Se disuelven 60 mg (0,2 mmol) de ácido 4-(((4-metil-3-fluorofenil)amino)carbonil)amino)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (ejemplo 18A) en 4 ml de DMF, se mezclan con 150 mg (0,39 mmol) de HATU y 36 mg (0,3 mmol) de DMAP y se agitan 15 minutos a temperatura ambiente. A esta disolución se le añaden gota a gota 60 mg (0,39 mmol) de [1-(6-metoxipiridin-3-il)etil]amina y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se concentran por evaporación a vacío.

Rendimiento: 71 mg (85 % d. t.)

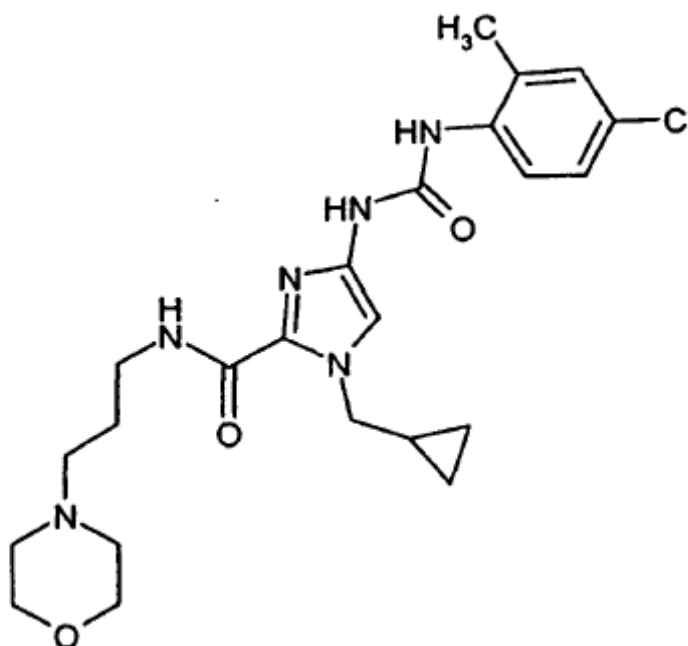
- 10 CL-EM (Método 8):  $R_t = 2,88$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 427$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,20$  (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,07 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,49 (d, 3H) ppm.

- 15 **Ejemplo 3**

4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-(ciclopropilmetil)-N-(3-morfolina-4-ilpropil)-1H-imidazol-2-carboxamida





Se disuelven 34,8 mg (0,1 mmol) de ácido 4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (ejemplo 4A) en 0,3 ml de DMF, se mezclan con 39,7 mg (0,1 mmol) de HBTU y 10,12 mg (14  $\mu$ l; 0,1 mmol) de trietilamina y se agita 30 minutos a temperatura ambiente. Esta disolución se añade a una disolución de 28,8 mg (0,2 mmol) de (3-morfolina-4-ilpropil)amina en 0,1 ml de DMF y se agita durante la noche. Tras la filtración la mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa (Columna: Macherey-Nagel VP 50/21 1 Nucleodur C18 Gravity, 5  $\mu$ m; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Eluyente A: acetonitrilo, Eluyente B: agua + disolución acuosa conc. al 0,1 % de amoníaco, Gradiente: 0 min 10% de A, 2,00 min 10% de A, 6,00 min 90% de A, 7,00 min 90% de A, 7,10 min 10% de A, 8 min 10% de A; Tiempo de desarrollo: aproximadamente 10 min por separación; Longitud de onda: 220 nm). Las fracciones apropiadas se concentran por evaporación a vacío.

5 Rendimiento: 32 mg (67 % d. t.)

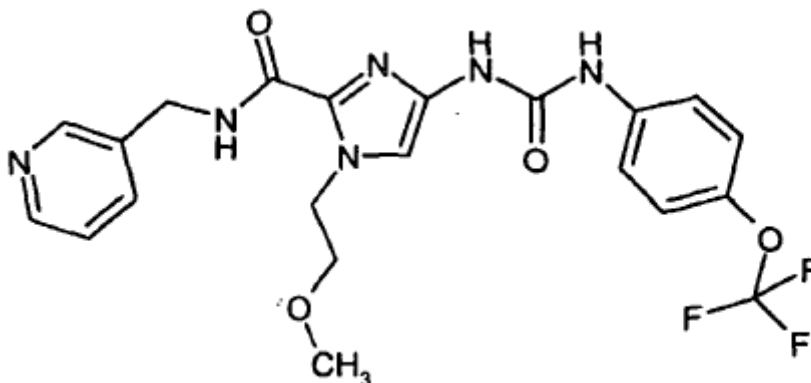
CL-EM (Método 2):  $R_t = 1,66$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 475$  [M+H]<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,1$  (s, 1H), 8,7 - 8,0 (s muy ancho, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,2 (m, 2H), 4,25 (d, 2H), 3,6 (tr, 4H), 3,25 (q, 2H), 2,3 (m, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,65 (quintuplete, 2H), 1,25 (m, 1H), 0,5 (q, 2H), 0,35 (q, 2H) ppm.

#### Ejemplo 4

1-(2-Metoxietil)-N-(piridin-3-ilmetil)-4-(((4(trifluorometoxi)fenil)amino)carbonil)-amino]-1H-imidazol-2-carboxamida



20 Se disuelven 38,8 mg (0,1 mmol) de ácido 1-(2-metoxietil)-4-(((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino]-1H-imidazol-2-carboxílico (ejemplo 9A) en 0,4 ml de DMF, se mezclan con 81 mg (0,5 mmol) de N,N-carbonildiimidazol y se agitan durante 50 minutos a temperatura ambiente. Después se añaden 18  $\mu$ l (18 mg; 1 mmol) de agua y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Tras la adición de 21,6 mg (0,2 mmol) de 3-picolilamina se agita durante 90 minutos a temperatura ambiente. Tras la filtración la mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa (Columna: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleodur C18 Gravity, 5  $\mu$ m; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Eluyente A: acetonitrilo, Eluyente B: agua + disolución acuosa conc. al 0,1 % de amoníaco, Gradiente: 0 min 10% de A, 2,00 min 10% de A, 6,00 min 90% de A, 7,00 min 90% de A, 7,10 min 10% de A, 8 min 10% de A; Tiempo de desarrollo: aproximadamente 10 min. por separación; Longitud de onda: 220 nm). Las fracciones apropiadas se concentran por evaporación a vacío.

25 Rendimiento: 15,8 mg (33 % d. t.)

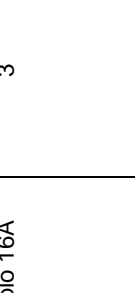

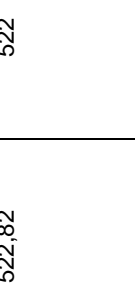
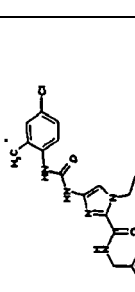
30 CL-EM (Método 5):  $R_t = 1,87$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 479$  [M+H]<sup>+</sup>

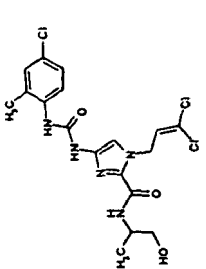
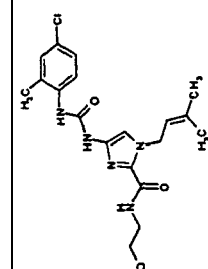
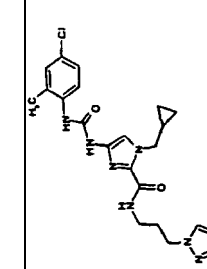
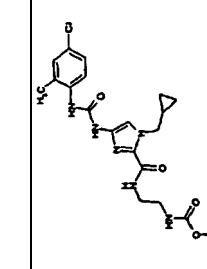
RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,1$  (s, 1H), 8,8 (tr, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,7(d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,3 (m, 3H), 4,55 (tr, 2H), 4,4 (d, 2H), 3,6 (tr, 2H), 3,25 (s, 3H) ppm.

De forma análoga a los ejemplos 3 y 4 se preparan los ejemplos 5 a 121 expuestos en la tabla 1.

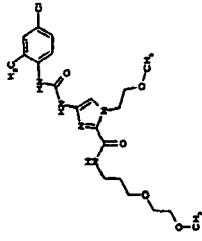
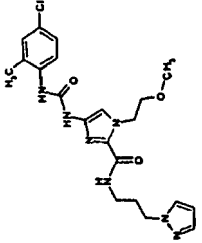
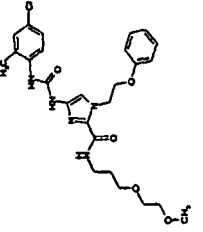
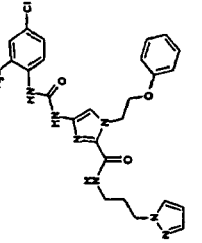
**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
5		522,82	522	2,85 (2)	Ejemplo 16A	3	26 (50)
6		510,81	510	1,82 (2)	Ejemplo 16A	3	22 (43)
7		460,75	460	2,29 (2)	Ejemplo 16A	3	20 (43)
8		476,75	476	2,13 (2)	Ejemplo 16A	3	2,7 (6)

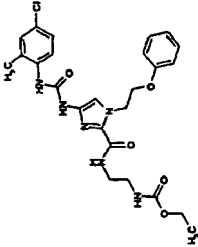
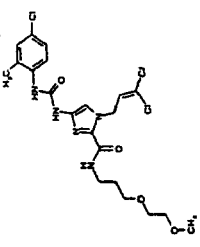
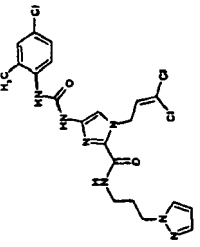
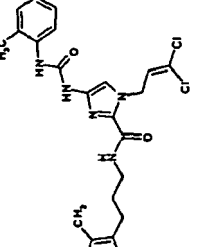
**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (Ei) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
9		460,75	460	2,35 (2)	Ejemplo 16A	3	18 (39)
10		405,88	406	2,22 (2)	Ejemplo 12A	3	33 (81)
11		455,95	456	2,35 (2)	Ejemplo 4A	3	21 (46)
12		462,94	463	2,31 (2)	Ejemplo 4A	3	21 (45)

**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
13		467,95	468	2,12 (2)	Ejemplo 8A	3	29 (62)
14		459,94	460	2,13 (2)	Ejemplo 8A	3	22 (48)
15		530,02	531	2,54 (2)	Ejemplo 14A	3	19 (36)
16		522,01	523	2,53 (2)	Ejemplo 14A	3	17 (33)

**Tabla 1**

Ejemplo N°	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo N°	Rendimiento [mg] (% d. t.)
17		528,99	529	2,49 (2)	Ejemplo 14A	3	16 (30)
18		518,83	518	2,57 (2)	Ejemplo 16A	3	8 (15)
19		510,81	510	2,55 (2)	Ejemplo 16A	3	28 (55)
20		524,84	524	1,84 (2)	Ejemplo 16A	3	25 (48)

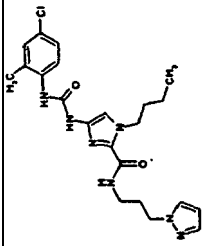
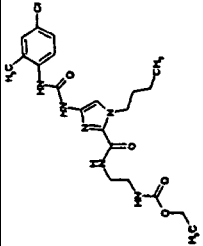
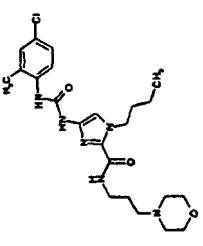
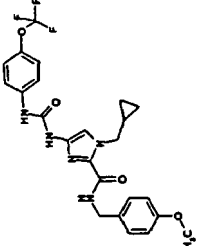
**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
21		500,00	500	2,49 (2)	Ejemplo 10A	3	21 (42)
22		491,98	492	2,48 (2)	Ejemplo 10A	3	15 (30)
23		498,97	499	2,45 (2)	Ejemplo 10A	3	3,3 (7)
24		506,01	507	2,33 (2)	Ejemplo 10A	3	26 (51)

**Tabla 1**

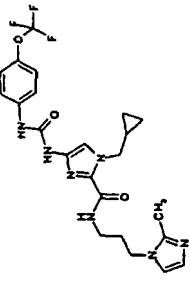
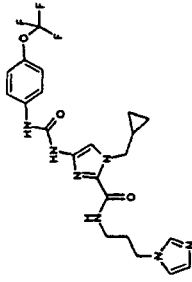
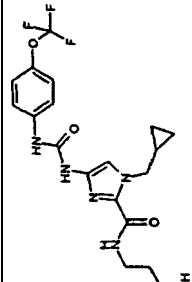
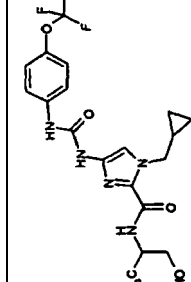
Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (Ei) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
25		477,99	478	2,52 (2)	Ejemplo 12A	3	21 (44)
26		469,97	470	2,52 (2)	Ejemplo 12A	3	24 (51)
27		476,96	477	2,47 (2)	Ejemplo 12A	3	22 (46)
28		465,98	466	2,47 (2)	Ejemplo 6A	3	26 (56)

**Tabla 1**

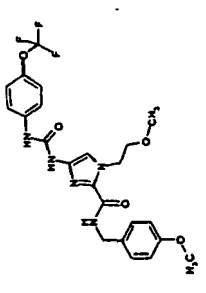
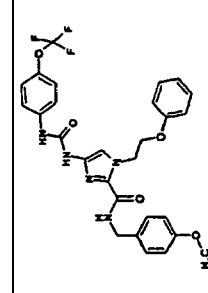
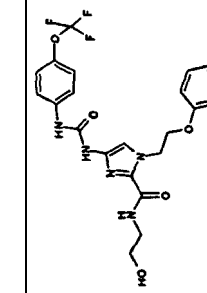
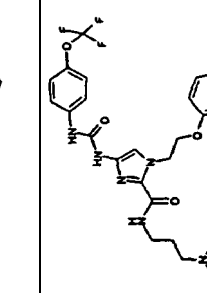
Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
29		457,96	458	2,47 (2)	Ejemplo 6A	3	29 (63)
30		464,95	465	2,42 (2)	Ejemplo 6A	3	13 (28)
31		477,01	478	1,78 (2)	Ejemplo 6A	3	34 (71)
32		503,48	504	2,75 (2)	Ejemplo 5A	3	11 (22)



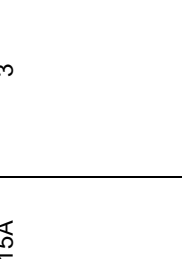
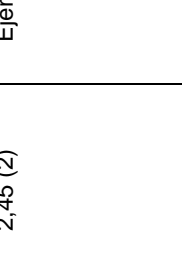
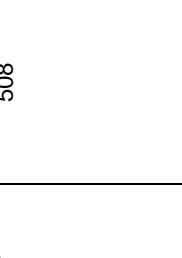
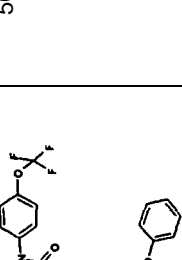
**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
33		505,50	506	1,93 (2)	Ejemplo 5A	3	12 (24)
34		491,47	492	1,90 (2)	Ejemplo 5A	3	11 (22)
35		441,41	442	2,22 (2)	Ejemplo 5A	3	12 (27)
36		441,41	442	2,28 (2)	Ejemplo 5A	3	12 (27)

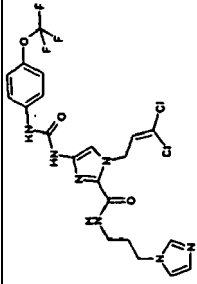
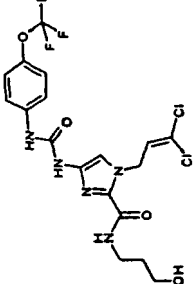
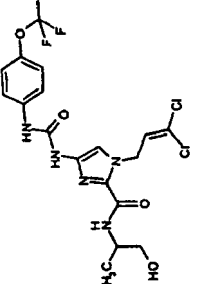
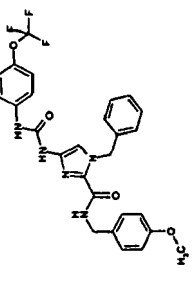
**Tabla 1**

Ejemplo N°	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo N°	Rendimiento [mg] (% d. t.)
37		507,47	508	2,54 (2)	Ejemplo 9A	3	28 (55)
38		569,54	570	2,90 (1)	Ejemplo 15A	3	28 (49)
39		493,44	494	2,38 (2)	Ejemplo 15A	3	23 (47)
40		557,53	558	2,07 (2)	Ejemplo 15A	3	25 (45)

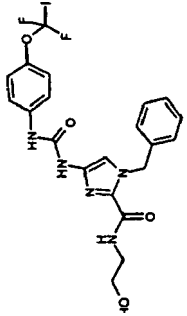
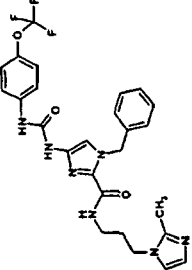
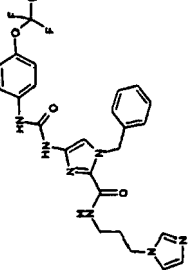
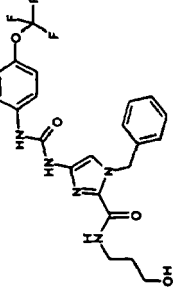
**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
41		507,47	508	2,45 (2)	Ejemplo 15A	3	26 (51)
42		579,54	580	2,22 (1)	Ejemplo 15A	3	33 (57)
43		558,34	558	2,97 (1)	Ejemplo 17A	3	12 (21)
44		482,24	482	2,38 (2)	Ejemplo 17A	3	22 (46)

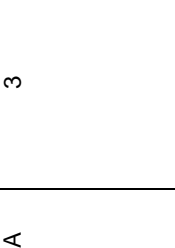
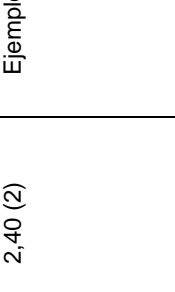
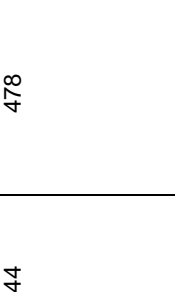
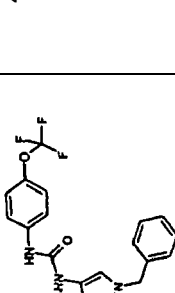
**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
45		546,34	546	2,09 (2)	Ejemplo 17A	3	14 (26)
46		496,27	496	2,41 (2)	Ejemplo 17A	3	11 (22)
47		496,27	496	2,46 (2)	Ejemplo 17A	3	13 (26)
48		539,51	540	2,87 (1)	Ejemplo 11A	3	21 (39)

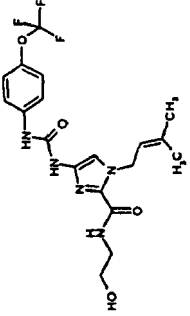
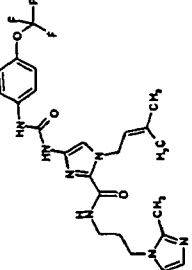
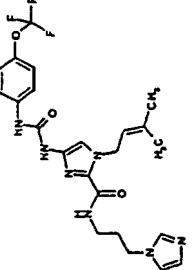
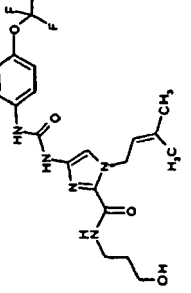
**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (Ei) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
49		463,41	464	2,32 (2)	Ejemplo 11A	3	21 (45)
50		541,53	542	2,10 (2)	Ejemplo 11A	3	14 (26)
51		527,51	528	2,07 (2)	Ejemplo 11A	3	20 (38)
52		477,44	478	2,35 (2)	Ejemplo 11A	3	21 (44)

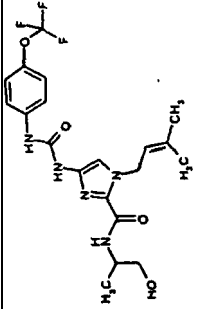
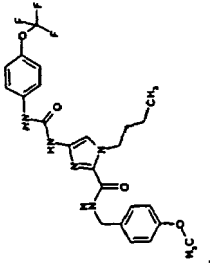
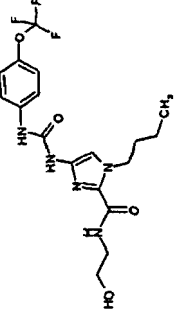
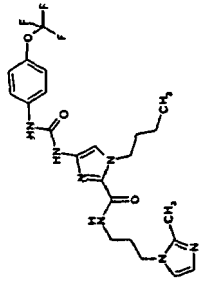
**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
53		477,44	478	2,40 (2)	Ejemplo 11A	3	25 (52)
54		549,51	550	2,25 (2)	Ejemplo 11A	3	34 (62)
55		517,51	518	2,93 (1)	Ejemplo 13A	3	27 (52)
56		517,51	518	2,68 (2)	Ejemplo 13A	3	30 (58)

**Tabla 1**

Ejemplo N°	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo N°	Rendimiento [mg] (% d. t.)
57		441,41	442	2,34 (2)	Ejemplo 13A	3	12 (27)
58		519,53	520	2,09 (2)	Ejemplo 13A	3	22 (42)
59		505,50	506	1,99 (2)	Ejemplo 13A	3	34 (67)
60		455,44	456	2,40 (1)	Ejemplo 13A	3	38 (83)

**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
61		455,44	456	2,46 (1)	Ejemplo 13A	3	32 (70)
62		505,49	506	2,88 (1)	Ejemplo 7A	3	23 (46)
63		429,40	430	2,32 (1)	Ejemplo 7A	3	24 (56)
64		507,51	508	1,95 (1)	Ejemplo 7A	3	23 (45)






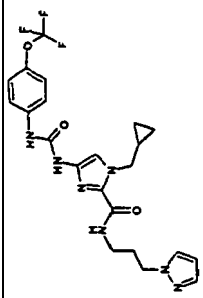
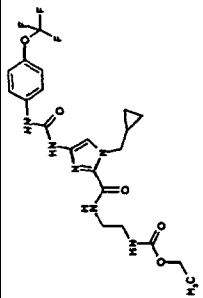
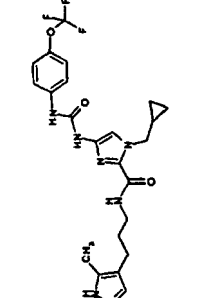
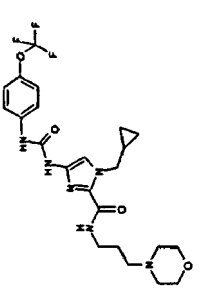
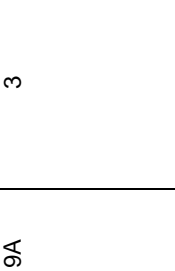
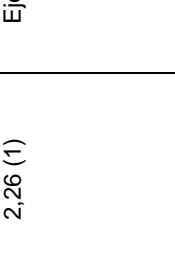

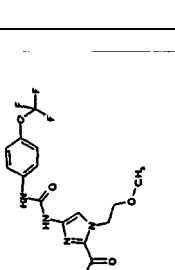
Ejemplo N°	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo N°	Rendimiento [mg] (% d. t.)
65		493,49	494	1,91 (1)	Ejemplo 7A	3	27 (55)
66		443,42	444	2,35 (1)	Ejemplo 7A	3	20 (45)
67		443,42	444	2,41 (1)	Ejemplo 7A	3	28 (63)
68		499,49	500	2,49 (1)	Ejemplo 5A	3	13 (26)

Tabla 1

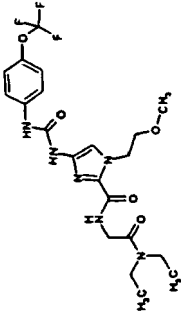
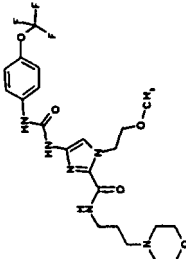
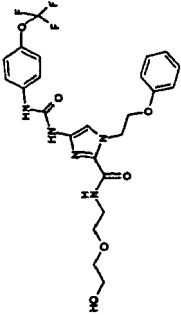
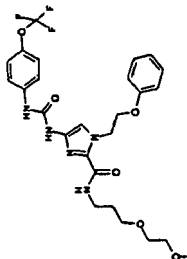
**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
69		491,47	492	2,49 (1)	Ejemplo 5A	3	14 (28)
70		498,46	499	2,46 (1)	Ejemplo 5A	3	11 (22)
71		505,50	506	2,34	Ejemplo 5A	3	16 (32)
72		510,51	511	1,84 (1)	Ejemplo 5A	3	13 (25)

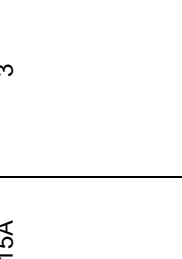
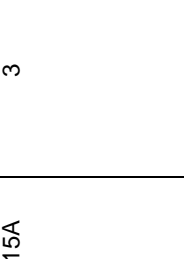
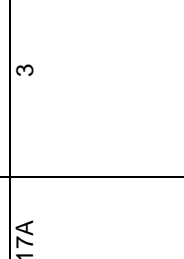
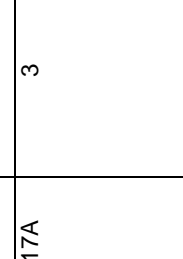
**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
73		503,48	504	2,26 (1)	Ejemplo 9A	3	31 (62)
74		495,46	496	2,28 (1)	Ejemplo 9A	3	30 (61)
75		502,45	503	2,25 (1)	Ejemplo 9A	3	22 (44)
76		509,49	510	2,12 (1)	Ejemplo 9A	3	27 (53)

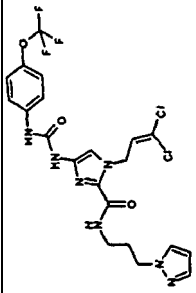
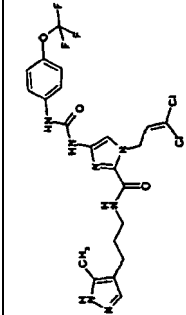
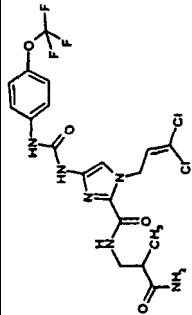
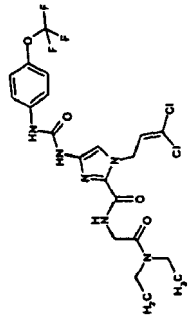
**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
77		500,48	501	2,38 (1)	Ejemplo 9A	3	21 (42)
78		514,50	515	1,67 (1)	Ejemplo 9A	3	34 (66)
79		537,49	538	2,42 (1)	Ejemplo 15A	3	30 (56)
80		565,55	566	2,65 (1)	Ejemplo 15A	3	11 (19)

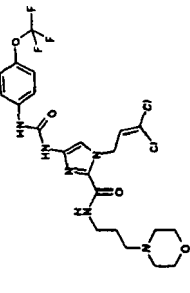
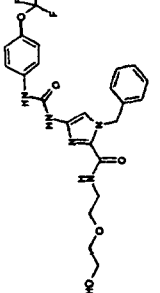
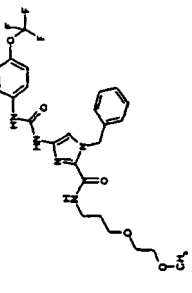
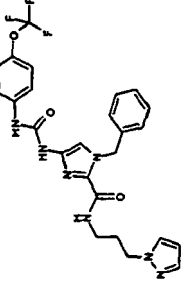
**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
81		557,53	558	2,64 (1)	Ejemplo 15A	3	3,5 (6)
82		564,52	565	2,62 (1)	Ejemplo 15A	3	5,2 (9)
83		526,30	526	2,43 (1)	Ejemplo 17A	3	23 (44)
84		554,35	554	2,69 (1)	Ejemplo 17A	3	22 (40)

**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
85		546,34	546	2,67 (1)	Ejemplo 17A	3	18 (33)
86		560,36	560	2,53	Ejemplo 17A	3	29 (52)
87		523,30	523	2,40 (1)	Ejemplo 17A	3	14 (27)
88		551,35	551	2,79 (1)	Ejemplo 17A	3	26 (47)

**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
89		565,38	565	1,96 (1)	Ejemplo 17A	3	22 (39)
90		507,47	508	2,37 (1)	Ejemplo 11A	3	19 (37)
91		535,52	536	2,61 (1)	Ejemplo 11A	3	22 (41)
92		527,51	528	2,60 (1)	Ejemplo 11A	3	10 (19)

**Tabla 1**

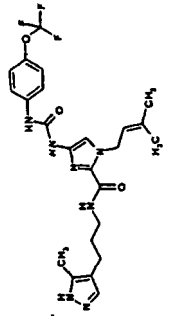
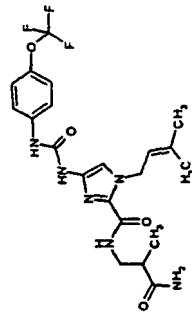
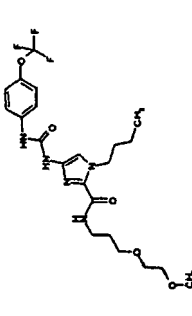
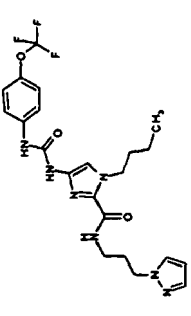
Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
93		534,49	535	2,57 (1)	Ejemplo 11A	3	15 (28)
94		541,53	542	2,46 (1)	Ejemplo 11A	3	23 (42)
95		546,55	547	1,94 (1)	Ejemplo 11A	3	14 (26)
96		498,50	499	1,90	Ejemplo 13A	3	19 (38)



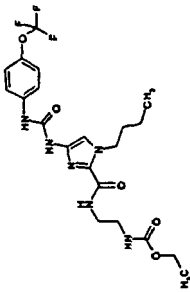
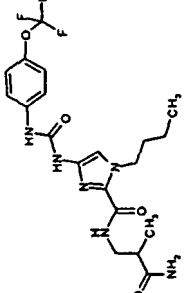
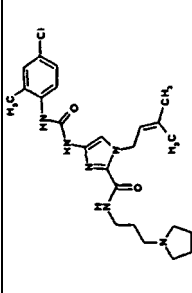
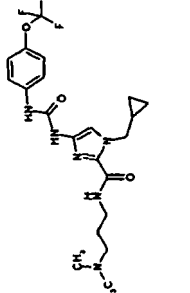
**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (Ei) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
97		485,46	486	2,39 (1)	Ejemplo 13A	3	14 (29)
98		513,51	514	2,64 (1)	Ejemplo 13A	3	31 (60)
99		505,50	506	2,64 (1)	Ejemplo 13A	3	27 (53)
100		512,49	513	2,60 (1)	Ejemplo 13A	3	10 (20)

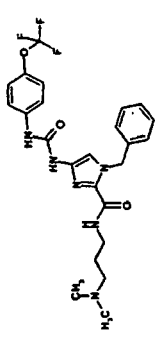
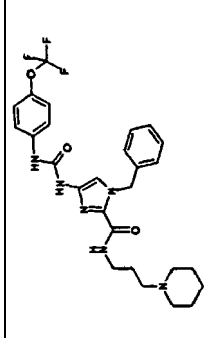
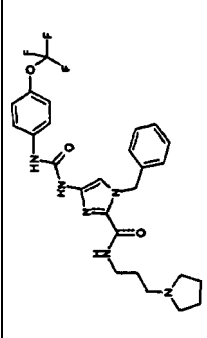
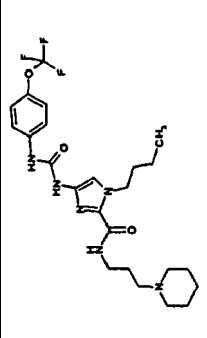
**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (Ei) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
101		519,53	520	2,49 (1)	Ejemplo 13A	3	14 (27)
102		482,46	483	2,37 (1)	Ejemplo 13A	3	5 (10)
103		501,50	502	2,59 (1)	Ejemplo 7A	3	32 (64)
104		493,49	494	2,59 (1)	Ejemplo 7A	3	27 (55)

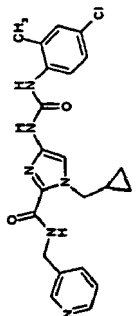
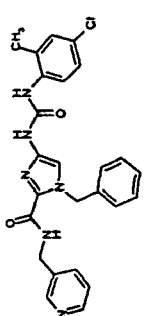
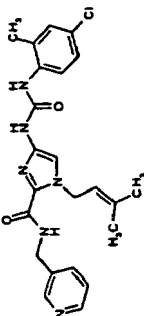
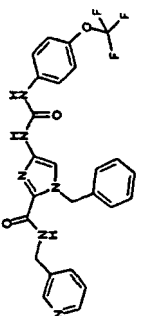
**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
105		500,48	501	2,55 (1)	Ejemplo 7A	3	15 (30)
106		470,45	471	2,32 (1)	Ejemplo 7A	3	19 (40)
107		473,02	473	2,00 (5)	Ejemplo 12A	3	10 (21)
108		468,48	469	1,95 (5)	Ejemplo 5A	3	4,1 (9)

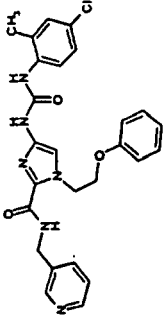
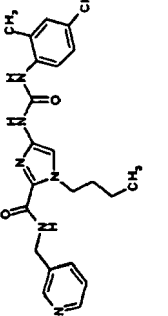
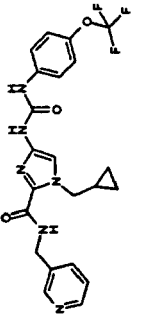
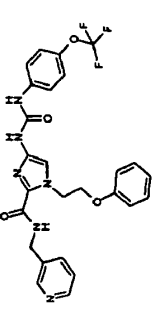
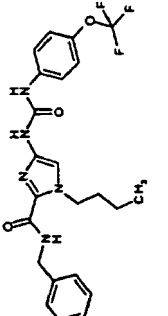
**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
109		504,51	505	2,03 (5)	Ejemplo 11A	3	16 (32)
110		544,58	545	2,09 (5)	Ejemplo 11A	3	17 (31)
111		530,55	531	2,11 (5)	Ejemplo 11A	3	8 (15)
112		510,56	511	2,05 (5)	Ejemplo 7A	3	18 (35)

**Tabla 1**

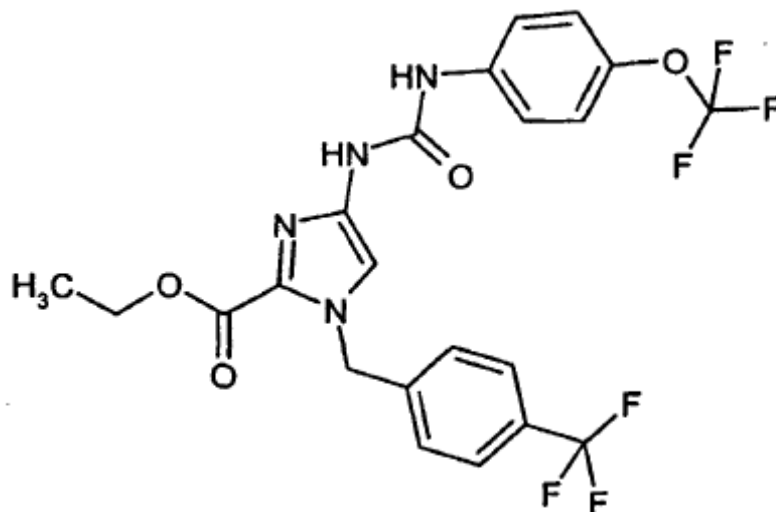
Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
113		438,92	439	1,97 (5)	Ejemplo 4A	3	17,1 (85)
114		474,95	475	2,09 (1)	Ejemplo 10A	3	19,5 (41)
115		452,94	453	2,15 (5)	Ejemplo 12A	3	23,6 (52)
116		510,47	511	2,02 (4)	Ejemplo 11A	3	32,1 (63)

**Tabla 1**

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Compuesto de partida	Preparación análoga al ejemplo Nº	Rendimiento [mg] (% d. t.)
117		504,98	505	2,18 (5)	Ejemplo 14A	3	24 (48)
118		440,93	441	1,87 (4)	Ejemplo 6A	3	26,5 (60)
119		474,44	475	2,03 (2)	Ejemplo 5A	3	11 (20)
120		540,50	541	2,28 (5)	Ejemplo 15A	3	4,2 (8)
121		476,46	477	2,15 (5)	Ejemplo 7A	3	10,3 (22)

**Ejemplo 122**

Éster etílico del ácido 4-([4-(trifluorometoxi)fenil]amino)carbonil)amino-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxílico



5 Preparación de forma análoga al ejemplo 4A etapa 3.

Rendimiento: 19,8 mg (38 % d. t.)

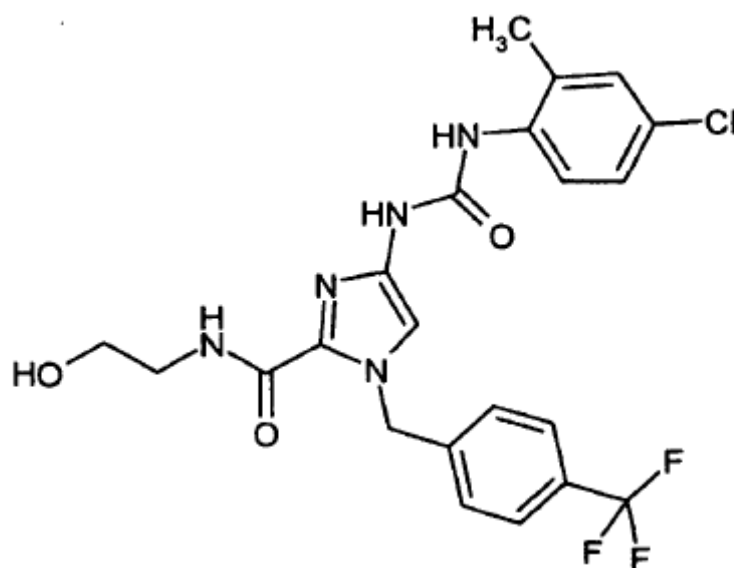
CL-EM (Método 2):  $R_t = 2,89$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 517$  [M+H]<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,1$  (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 5,7 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 1,35 (tr, 3H) ppm.

**Ejemplo 123**

4-([4-(4-Cloro-2-metilfenil)amino]carbonil)amino)-N-(2-hidroxietil)-1-[4-(trifluorometil)-bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida



15 Se disuelven 1,81 g (4 mmol) de ácido 4-([4-(4-cloro-2-metilfenil)amino]carbonil)amino)-1-[4-(trifluorometil)-bencil]-1H-imidazol-2-carboxílico (ejemplo 20A) en 16 ml de DMF absoluta y se mezclan con 1,94 g (12 mmol) de N,N-carbonildiimidazol. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 h a TA y después se mezcla con 144  $\mu$ l de agua y se

- 5 agita durante 10 min a TA. Después se añaden 366 mg (6 mmol) de 2-aminoetanol y se agita durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se mezcla con disolución saturada de cloruro de sodio y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavan respectivamente una vez con ácido cítrico al 10%, disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y disolución saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de magnesio y se concentran a vacío. El residuo de evaporación se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol como agentes de elución.

Rendimiento: 0,9 g (45,8 % d. t.)

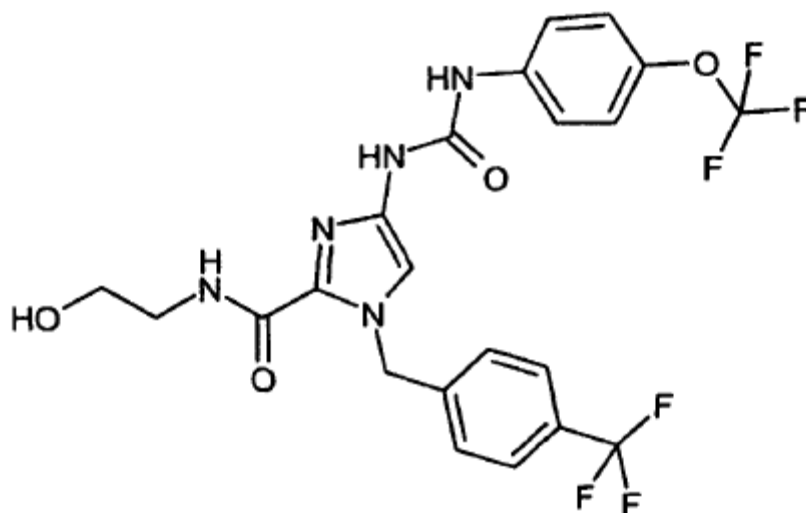
CL-EM (Método 2):  $R_t = 2,48$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 496$  [M+H]<sup>+</sup>

- 10 RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,25$  (s, 1H), 8,3 (s ancho, 1H), 8,0 (tr, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,75 (tr, 1H), 3,5 (q, 2H), 3,3 (q, 2H), 2,25 (s, 3H) ppm.

#### **Ejemplo 124**

N-(2-hidroxietil)-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida



- 15 La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 123 a partir de ácido 4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxílico (ejemplo 19A), el residuo de evaporación se purificó mediante recristalización en diclorometano.

Rendimiento: 1,66 g (78 % d. t.)

- 20 CL-EM (Método 2):  $R_t = 2,57$  min.

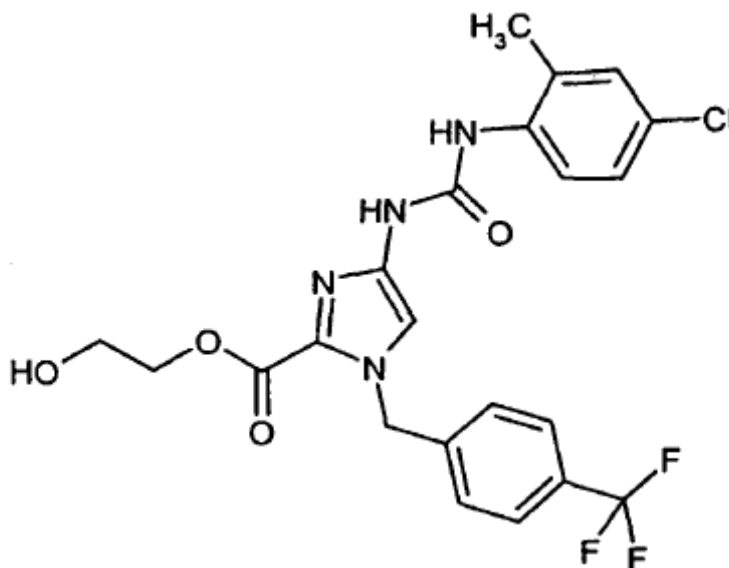
EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 532$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,05$  (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,05 (tr, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 5,75 (s, 2H), 4,75 (tr, 1H), 3,5 (q, 2H), 3,3 (q, 2H) ppm.



**Ejemplo 125**

4-(((4-Cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-[4-(trifluorometil)-bencil]-1H-imidazol-2-carboxilato de 2-hidroxietilo



5 Se disuelven 1,36 g (3 mmol) de ácido 4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-[4-(trifluorometil)-bencil]-1H-imidazol-2-carboxílico (ejemplo 20A) en 6 ml de DMF absoluta y se mezclan con 0,58 g (3,6 mmol) de N,N-carbonildiimidazol. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a TA. Después se añaden 18,4 g (16,5 ml, 297 mmol) de 1,2-etanodiol y 303 mg (418  $\mu$ l, 3 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 h a 50 °C y durante la noche a TA. Tras diluir con agua se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavan dos veces con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, una vez con agua y dos veces con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío. El residuo de evaporación se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como agentes de elución.

Rendimiento: 0,95 g (64 % d. t.)

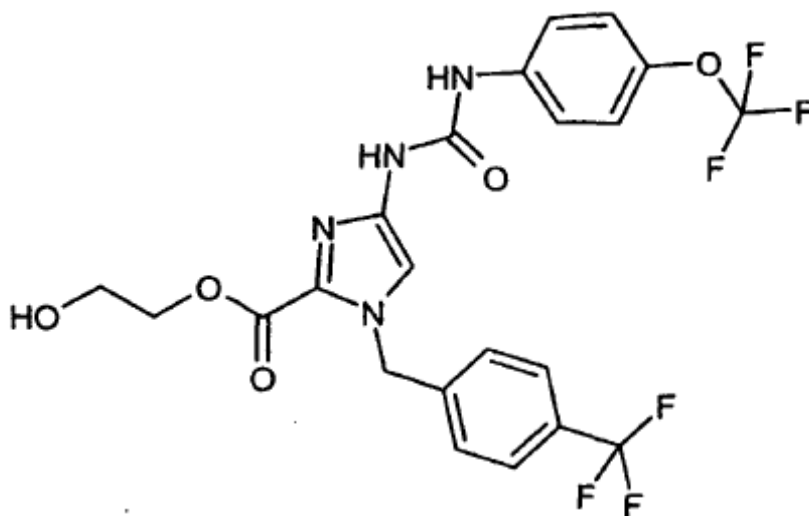
CL-EM (Método 2):  $R_t = 2,60$  min.

15 EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 497$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,5$  (s, 1H), 8,6 (s ancho, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,7 (s, 2H), 4,85 (tr, 1H), 4,25 (tr, 2H), 3,65 (q, 2H), 2,3 (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 126**

20 4-(((4-(Trifluorometoxi)fenil)amino)carbonil)amino)-1-[4-(trifluorometil)-bencil]-1H-imidazol-2-carboxilato de 2-hidroxietilo



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 125 a partir de ácido 4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxílico (ejemplo 19A), el residuo de evaporación se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol como agentes de elución.

5 Rendimiento: 760 mg (48 % d. t.)

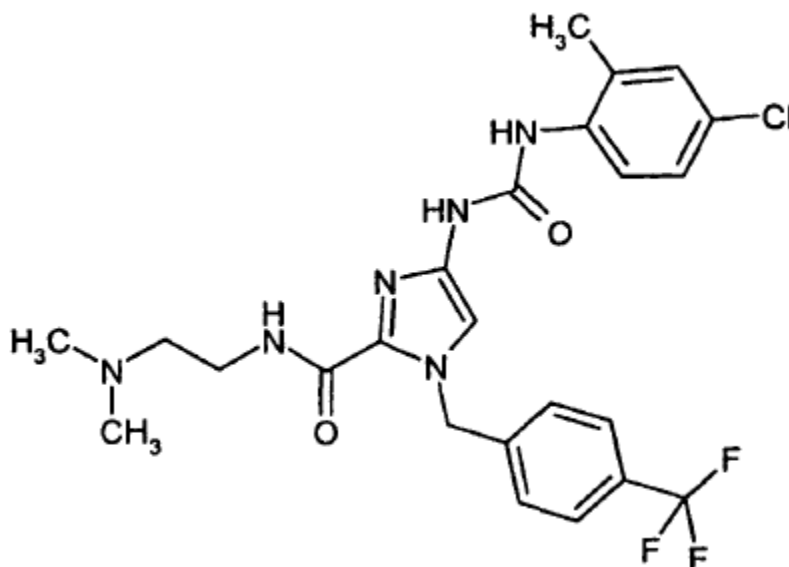
CL-EM (Método 4):  $R_t = 2,64$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 533$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,05$  (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,4 (s, 2H), 7,25 (d, 2H), 5,7 (s, 2H), 4,85 (tr, 1H), 4,2 (tr, 2H), 3,5 (q, 2H) ppm.

#### 10 **Ejemplo 127**

4-([[4-(4-Cloro-2-metilfenil)amino]carbonil]amino)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida



15 Se disuelven 25,7 mg (0,05 mmol) de N-(2-cloroetil)-4-([[4-(4-cloro-2-metilfenil)amino]carbonil]amino)-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida (ejemplo 21A) en 200  $\mu$ l de una disolución 2 molar de dimetilamina en THF y se mezclan con 7,5 mg (0,05 mmol) yoduro de sodio. La mezcla de reacción se agita en un recipiente de reacción cerrado firmemente durante 16 h a 55 °C. La disolución de reacción se concentra después por evaporación a vacío, se disuelve el residuo de evaporación en DMSO, se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa (Método 10).

Rendimiento: 10,4 mg (40 % d. t.)

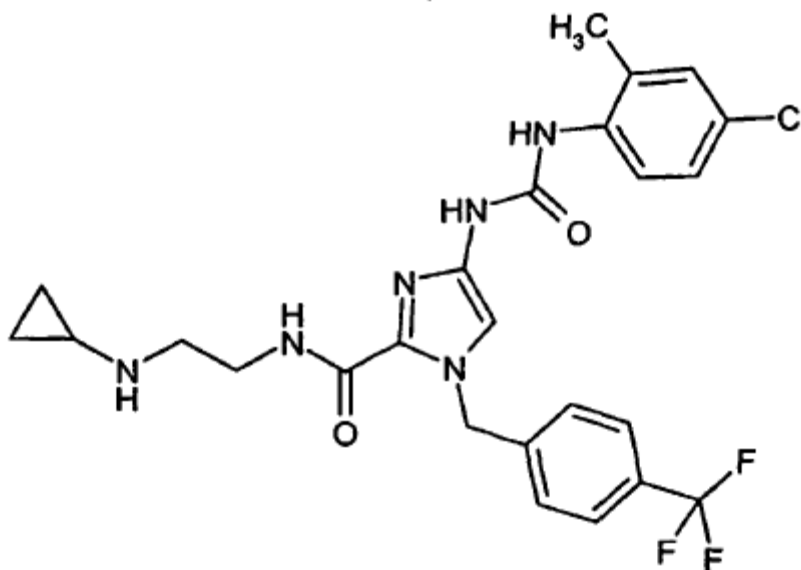
CL-EM (Método 4):  $R_t = 1,90$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 523$  [M+H]<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,4$  (s, 1H), 8,2 (s ancho, 1H), 7,9 (s ancho, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 2,4 (tr, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,2 (s, 6H) ppm.

### Ejemplo 128

4-(((4-Cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-N-[2-(ciclopropilamino)etil]-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-2-carboxamida



10 Se disuelven 51,4 mg (0,1 mmol) de N-(2-cloroetil)-4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-2-carboxamida (ejemplo 21A) junto con 57,1 mg de ciclopropilamina en 0,4 ml de dimetoxietano y se mezclan con 15 mg (0,1 mmol) de yoduro de sodio. La mezcla de reacción se calienta durante 16 h a reflujo. Tras enfriar se añade DMSO, se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa (Método 10).

Rendimiento: 8,5 mg (16 % d. t.)

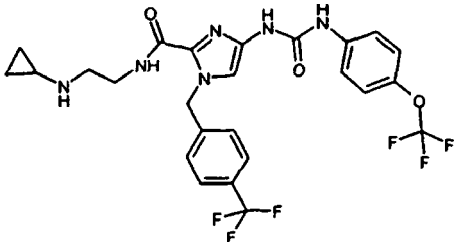
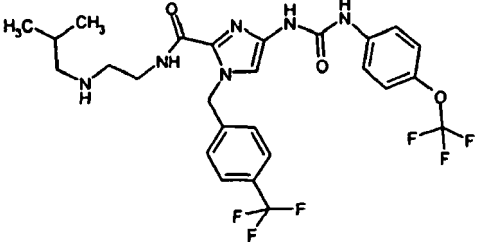
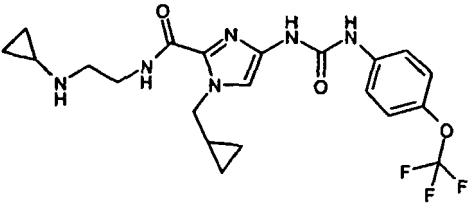
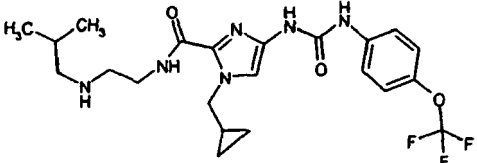
15 CL-EM (Método 4):  $R_t = 1,92$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 535$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,3$  (s, 1H), 8,35 (s ancho, 1H), 8,05 (tr, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 2,7 (tr, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 0,35 (m, 2H), 0,2 (m, 2H) ppm.

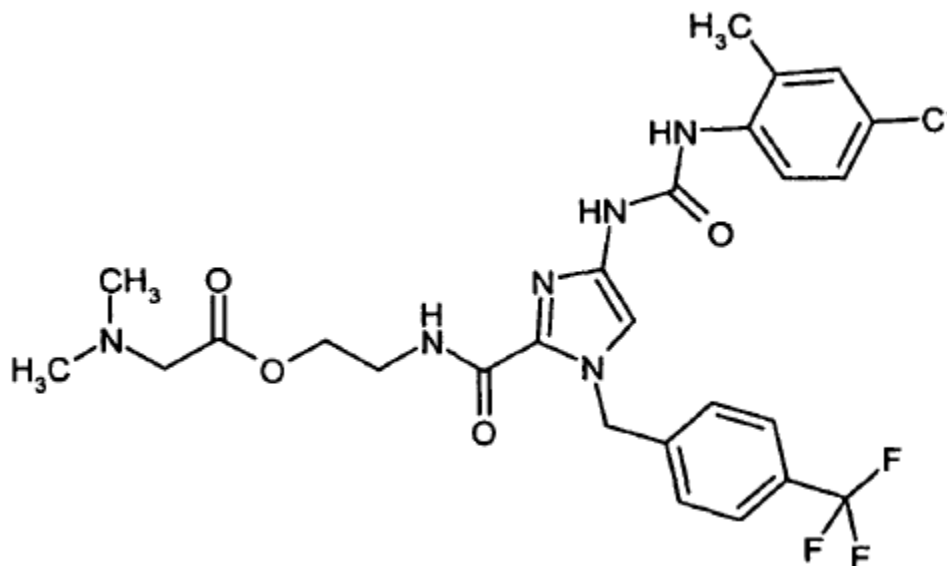
20 De forma análoga al ejemplo 128 se preparan los ejemplos 129 a 132 expuestos en la tabla 2, a partir del compuesto del ejemplo 22A.

**Tabla 2**

Ej. N°:	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM R <sub>t</sub> [min] (Método)	Rendimiento [mg] (% d. t.)
129		570,49	571	2,24 (2)	10 (18)
130		586,53	587	2,32 (2)	26 (44)
131		466,46	467	1,97 (2)	4,2 (9)
132		482,50	483	2,06 (2)	15 (31)

**Ejemplo 133**

N,N-Dimetilglicinato de 2-[[4-[[4-(4-cloro-2-metilfenil)amino]carbonil]amino]-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]etilo



- 5 Se disuelven 114,5 mg (0,2 mmol) de cloroacetato de 2-[[4-[[4-(4-cloro-2-metilfenil)amino]carbonil]amino]-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]etilo (ejemplo 26A) en 2 ml de una disolución 2 molar de dimetilamina en THF. La mezcla de reacción se agita en un recipiente de reacción cerrado firmemente durante 16 h a TA y después se deja reposar durante 64 h a TA. Después, la disolución de reacción se concentra por evaporación, se disuelve el residuo de evaporación en DMF, se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa (Método 9).

Rendimiento: 16 mg (14 % d. t.)

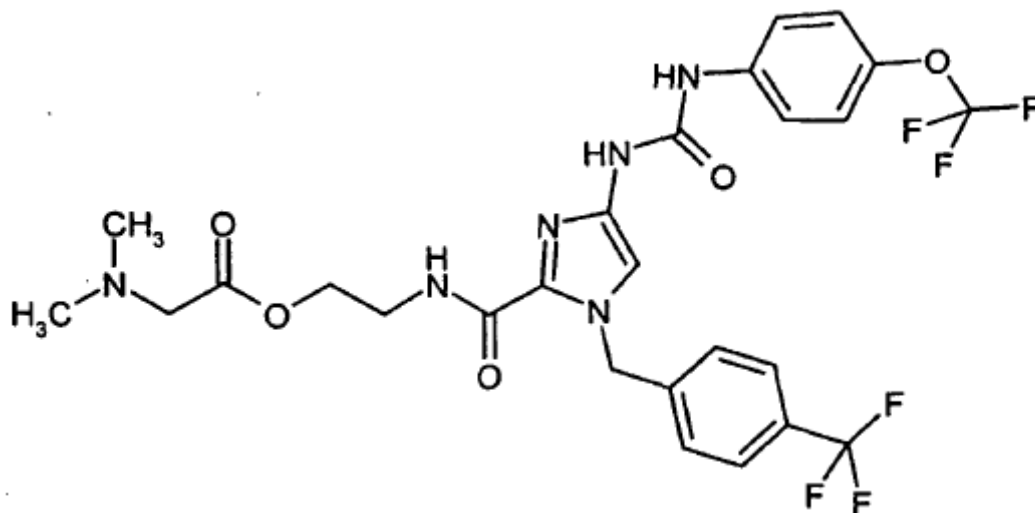
CL-EM (Método 2):  $R_t = 2,18$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 581$  [M+H]<sup>+</sup>

- 15 RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,2$  (s, 1H), 8,4 (s ancho, 1H), 8,25 (tr, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,15 (tr, 2H), 3,5 (q, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,25 (s, 9H) ppm.

**Ejemplo 134**

N,N-Dimetilglicinato de 2-[[4-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]etilo



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 133 a partir de cloroacetato de 2-[[[4-[[[2-metil-4-(trifluorometoxi)-fenil] amino]carbonil]amino]-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]-etilo (ejemplo 25A).

Rendimiento: 14 mg (11 % d. t.)

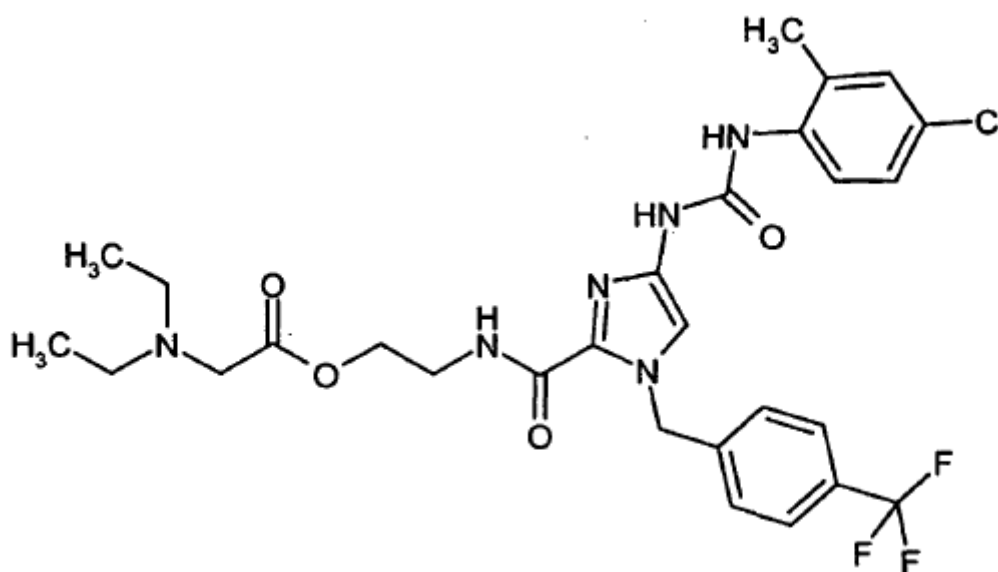
5 CL-EM (Método 2):  $R_t = 2,27$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 617$  [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,1$  (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,3 (tr, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 4,15 (tr, 2H), 3,5 (q, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,25 (s, 9H) ppm.

### Ejemplo 135

10 N,N-Dietilglicinato de 2-[[[4-[[[4-cloro-2-metilfenil]amino]carbonil]amino]-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]etilo



15 Se disuelven 123,4 mg (0,2 mmol) de cloroacetato de 2-[[[4-[[[4-cloro-2-metilfenil]amino]carbonil]amino]-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]etilo (ejemplo 26A) en 0,8 ml de DMF absoluta bajo argón y se mezclan con 29,3 (0,4 mmol) de dietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 2,5 h a TA, se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa (Método 9).

Rendimiento: 34,1 mg (28 % d. t.)

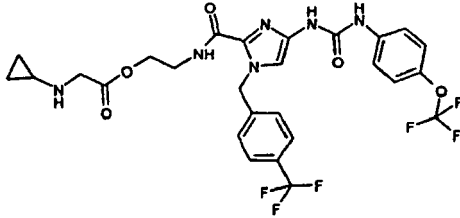
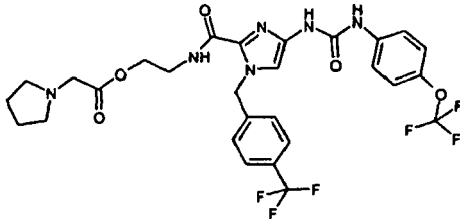
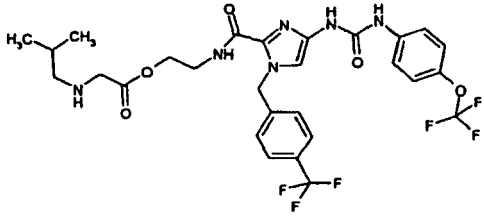
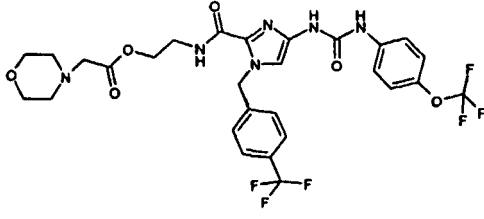
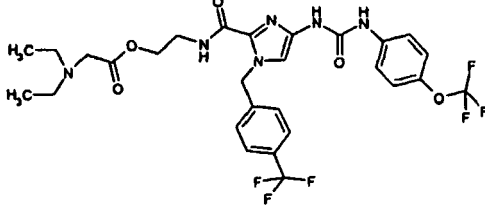
CL-EM (Método 4):  $R_t = 2,29$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 496$  [M+H]<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,25$  (s, 1H), 8,3 (s ancho, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,1 (tr, 2H), 3,5 (q, 2H), 2,5 (q, 4H), 2,25 (s, 3H), 0,9 (tr, 6H) ppm.

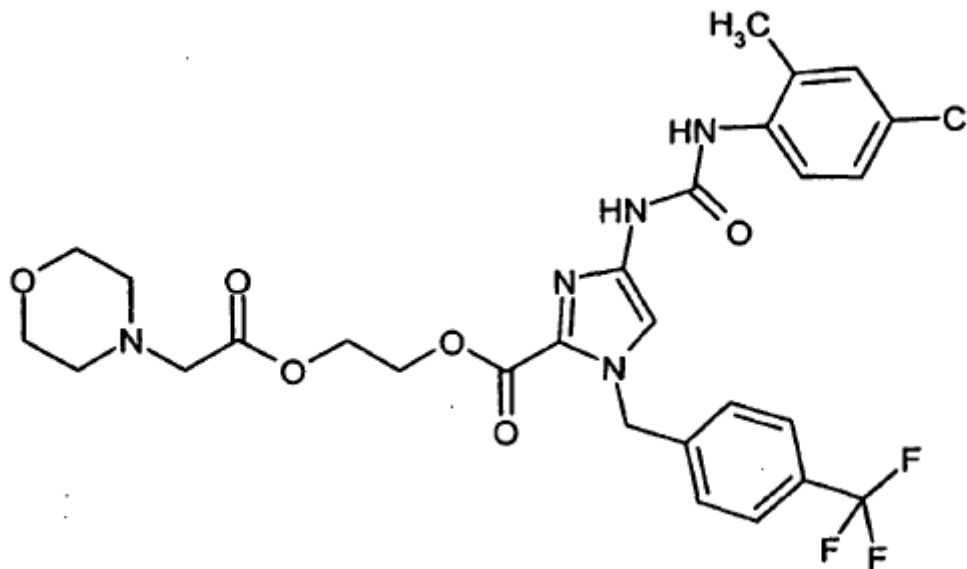
De forma análoga al ejemplo 135 se preparan los ejemplos 136 a 140 expuestos en la tabla 3, a partir del compuesto del ejemplo 25A.

**Tabla 3:**

Ej. Nº:	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM R <sub>t</sub> [min] (Método)	Rendimiento [mg] (% d. t.)
136		628,52	629	2,22 (2)	40 (32)
137		642,55	643	2,3 (2)	46 (36)
138		644,57	645	2,38 (2)	42 (33)
139		658,55	659	2,35 (2)	15,2 (30)
140		644,57	645	2,34 (2)	26,6 (21)

**Ejemplo 141**

4-(((4-Cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-2-carboxilato de 2-[(2-morfolina-4-ilacetil)oxi]etilo



- 5 Se disuelven 61,8 mg (0,1 mmol) de 4-(((4-cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)-amino)-1-[4-(trifluorometil)encil]-1H-imidazol-2-carboxilato de 2-[(2-bromoacetil)oxi]etilo (ejemplo 24A) bajo argón en 0,4 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan con 15 mg (0,1 mmol) de yoduro de sodio y 43,6 mg (0,5 mmol) de morfolina. La mezcla de reacción se calienta durante 2 h a reflujo, después se mezcla con 0,3 ml de DMSO, se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa (Método 9).
- 10 Rendimiento: 14,5 mg (23 % d. t.)  
 CL-EM (Método 2):  $R_t = 2,38$  min.  
 EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 624$  [M+H]<sup>+</sup>
- 15 RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,55$  (s, 1H), 8,6 (s ancho, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,7 (s, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 3,5 (tr, 4H), 3,2 (s, 2H), 2,45 (tr, 4H), 2,25 (s, 3H) ppm.

De forma análoga al ejemplo 141 se preparan los ejemplos 142 a 145 expuestos en la tabla 4.



Tabla 4:

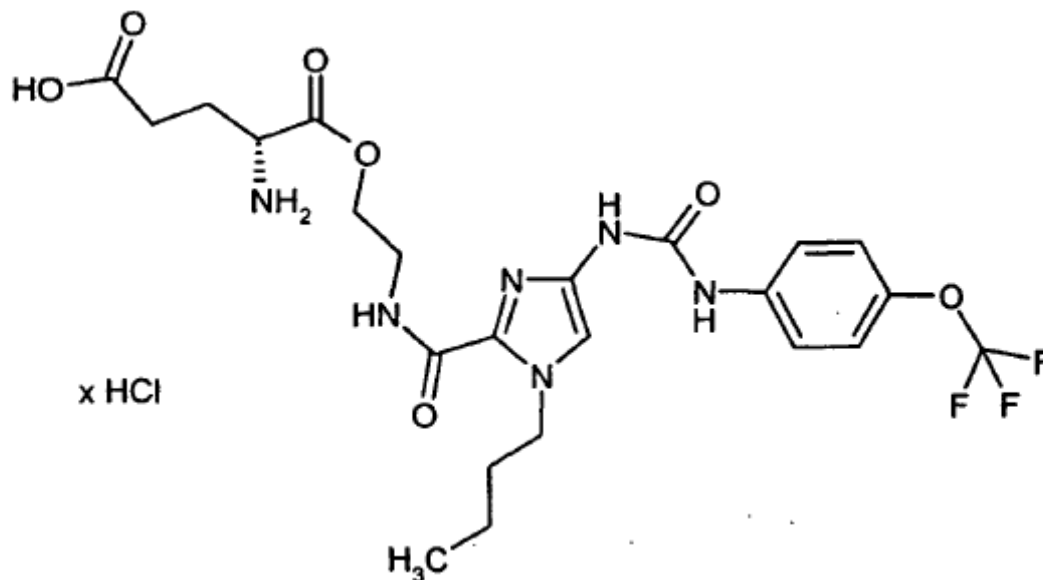
Ej. Nº:	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM R <sub>t</sub> [min] (Método)	Compuesto de partida Rendimiento [mg] (% d. t.)
142		610,03	611	2,27 (2)	Ejemplo 24A 31,9 (52)
143		629,51	630	2,35 (2)	Ejemplo 27A 5,7 (9)
144		645,55	646	2,35 (2)	Ejemplo 27A 31,9 (49)

Tabla 4:

Ej. N°:	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM R <sub>t</sub> [min] (Método)	Compuesto de partida Rendimiento [mg] (% d. t.)
145		645,55	646	2,43 (2)	Ejemplo 27A 5,4 (8)

**Ejemplo 146**

Clorhidrato de ácido (4*R*)-4-amino-5-{2-[[1-butil-4-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1*H*-imidazol-2-il]carbonil amino]etoxi}-5-oxopentanoico



- 5 Se disuelven 91 mg (0,3 mmol) de ácido (2*R*)-5-terc-butoxi-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-oxopentanoico en 1 ml de DMF, se mezclan con 58 mg (0,3 mmol) de EDCI x HCl y 37 mg (0,30 mmol) de DMAP y se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después se añaden 70 mg (0,15 mmol) de 1-butyl-N-(2-hidroxiethyl)-4-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1*H*-imidazol-2-carboxamida (ejemplo 81) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se concentran por evaporación a vacío.

Rendimiento: 41 mg (46 % d. t.)

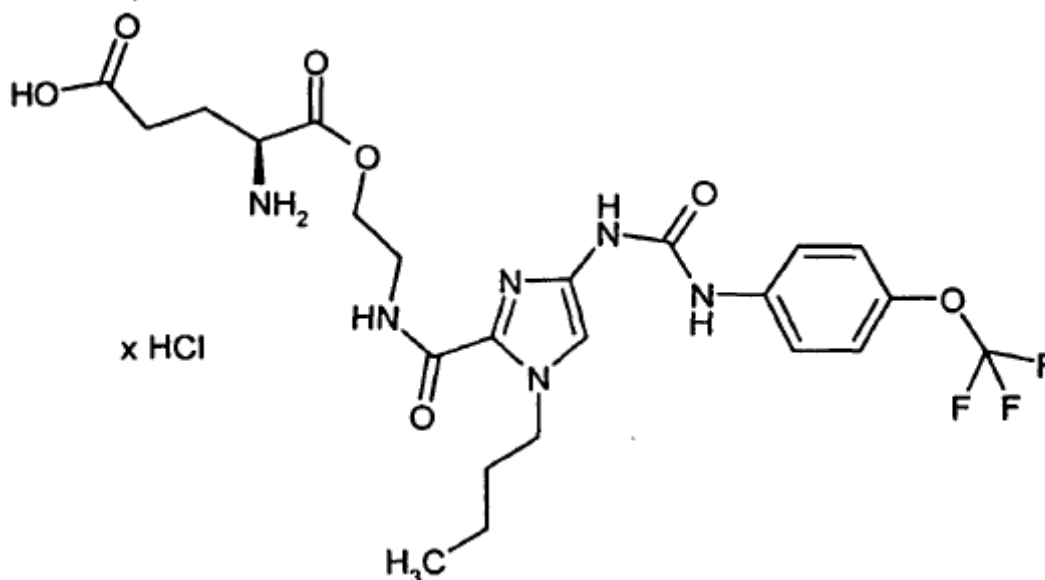
CL-EM (Método 4):  $R_t = 1,70$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 559$  [M+H]<sup>+</sup>

- 15 RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,86$  (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,46 (d, 2H), 8,35 (t, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,26 (m, 3H), 4,20-4,45 (m, 4H), 3,90-4,11 (m, 1H), 3,53 (q, 2H), 2,32-2,55 (m, 2H), 1,91-2,12 (m, 2H), 1,61- 1,76 (quintuplete, 2H), 1,18-1,34 (m, 2H), 0,89 (t, 3H) ppm.

**Ejemplo 147**

Clorhidrato de ácido (4S)-4-amino-5-[2-[[[1-butil-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1H-imidazol-2-il]carbonil]amino]etoxi]-5-oxopentanoico



- 5 Se disuelven 91 mg (0,30 mmol) de ácido (2S)-5-terc-butoxi-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-oxopentanoico en 5 ml de DMF, se mezclan con 58 mg (0,3 mmol) de EDCI x HCl y 37 mg (0,30 mmol) de DMAP y se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después se añaden 70 mg (0,15 mmol) de 1-butil-N-(2-hidroxietil)-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1H-imidazol-2-carboxamida (ejemplo 81) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se concentran por evaporación a vacío.

Rendimiento: 35 mg (39 % d. t.)

CL-EM (Método 5):  $R_t = 1,97$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 559$  [M+H]<sup>+</sup>

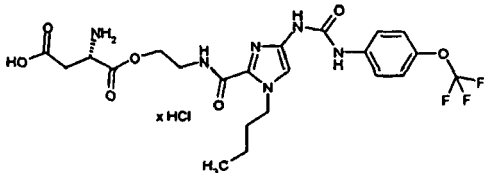
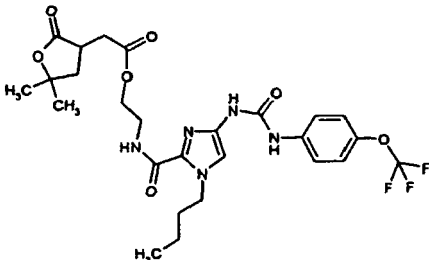
- 15 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 9,76$  (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,46 (d, 2H), 8,35 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,26 (m, 3H), 4,21-4,44 (m, 4H), 3,99-4,11 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 2,32-2,55 (m, 2H), 1,91-2,13 (m, 2H), 1,61- 1,76 (quintuplete, 2H), 1,18-1,34 (m, 2H), 0,89 (t, 3H) ppm.

De forma análoga al ejemplo 147 se preparan los ejemplos 148 a 150 expuestos en la tabla 5 a partir del compuesto del ejemplo 81.

**Tabla 5:**

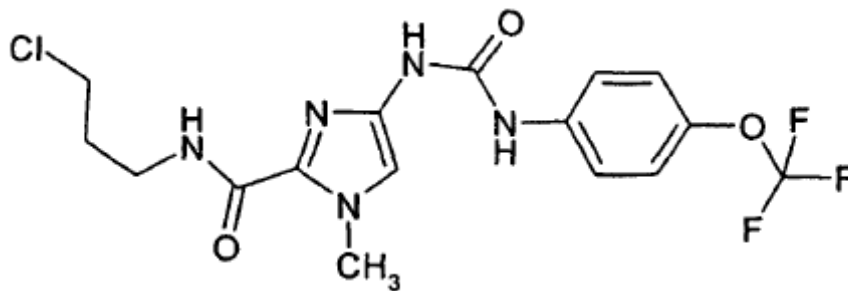
Ej. Nº:	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM $R_t$ [min] (Método)	Rendimiento [mg] (% d. t.)
148		564,99	529	1,71 (4)	69 (73)

Tabla 5:

Ej. Nº:	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM R <sub>t</sub> [min] (Método)	Rendimiento [mg] (% d. t.)
149		580,95	545	1,72 (4)	34 (39)
150		583,56	584	2,54 (4)	27 (31)

**Ejemplo 151**

*N*-(3-Cloropropil)-1-metil-4-(((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)carbonyl)amino]-1*H*-imidazol-2-carboxamida



- 5 Se disuelven 140 mg (0,36 mmol) de ácido 1-metil-4-(((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)carbonyl)amino]-1*H*-imidazol-2-carboxílico (ejemplo 29A) en 8 ml de DMF, se mezclan con 204 mg (0,54 mmol) de HATU y 66 mg (0,54 mmol) de DMAP y se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después se añade gota a gota una disolución de 93 mg (0,72 mmol) de clorhidrato de 3-cloropropan-1-amina y 80 mg (0,79 mmol) de trietilamina en 1 ml de DMF y la mezcla de reacción se agita durante la noche. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa. Las
- 10 fracciones que contienen el producto se concentran por evaporación a vacío.

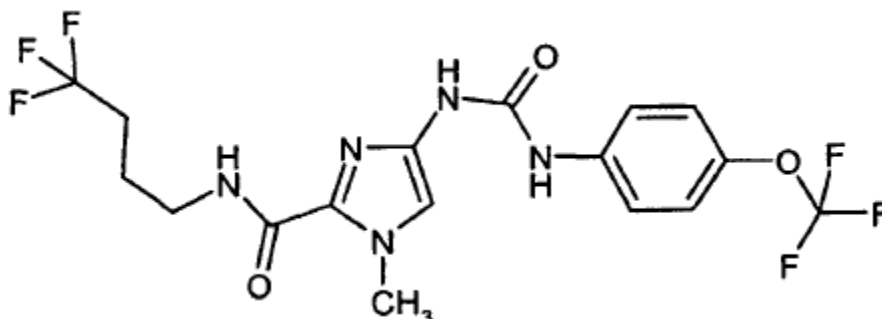
Rendimiento: 144 mg (96 % d. t.)

CL-EM (Método 2): R<sub>t</sub> = 2,43 min.

EM (ESI<sup>+</sup>): m/z = 420 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 152**

1-Metil-N-(4,4,4-trifluorobutil)-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1H-imidazol-2-carboxamida



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 151.

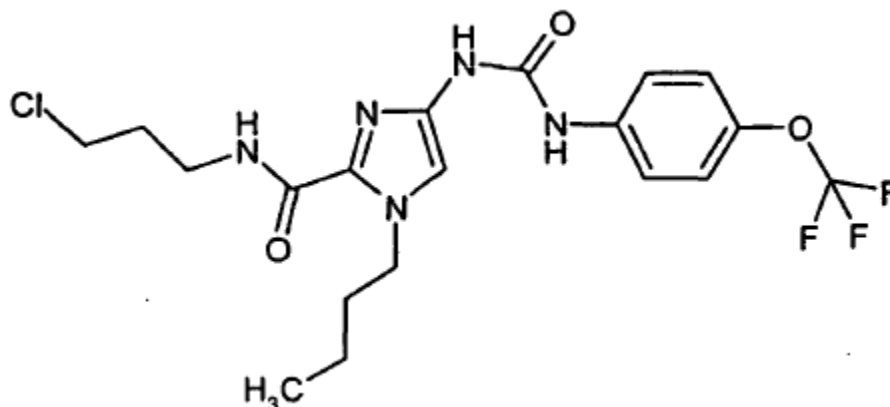
5 Rendimiento: 80 mg (99 % d. t.)

CL-EM (Método 2):  $R_t = 2,54$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 454$  [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 153**

1-Butil-N-(3-cloropropil)-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1H-imidazol-2-carboxamida



10

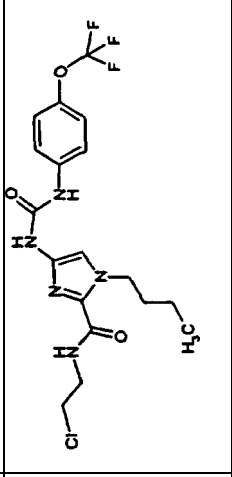
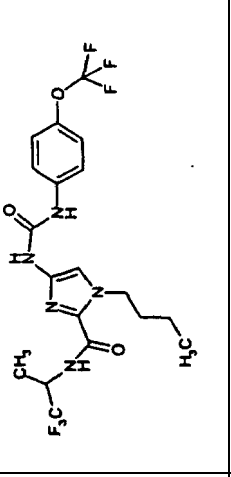
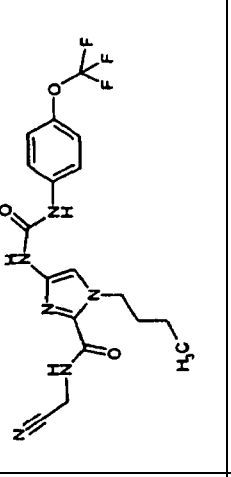
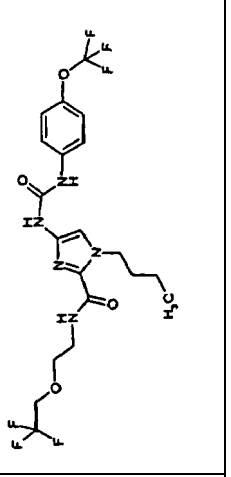
La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 1.

Rendimiento: 115 mg (83 % d. t.)

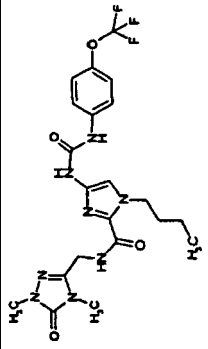
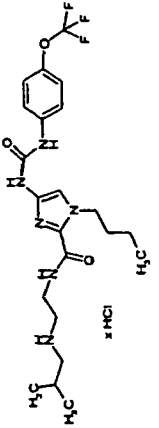
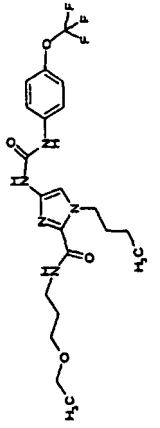
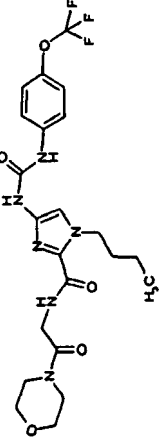
CL-EM (Método 5):  $R_t = 2,78$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 462$  [M+H]<sup>+</sup>

15 De forma análoga al ejemplo 1 se preparan los ejemplos 154 a 171 expuestos en la tabla 6 a partir del compuesto del ejemplo 7.

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Síntesis de la amina Compuesto de partida	Rendimiento [mg] (% d. t.)
154		447,84	448	2,72 (5)		125 (89)
155		481,40	482	2,73 (4)	según Soloshonok, Vadim A.; Ono, Taizo; J.Org.Chem.; 62: 10; 1997; 3030-3031	68 (93)
156		424,38	425	2,38 (4)		59 (90)
157		511,42	512	2,63 (4)		67 (84)

**Tabla 6**

Ejemplo N°	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Síntesis de la amina Compuesto de partida	Rendimiento [mg] (% d. t.)
158		510,47	511	2,13 (4)	según Gehlen; Blankenstein; Justus Liebigs Ann. Chem.; 651; 1962; 137,139.	76 (99)
159		520,98	485	1,95 (2)	según Yung, D.K. y col.; J.Pharm.Sci.; EN; 57; 1968; 2073-2080.	76 (97)
160		471,48	472	2,73 (2)		70 (99)
161		512,49	513	2,47 (2)	según Venuti, Michael C.; Alvarez, Robert; Bruno, John J.; Strosberg, Arthur M.; Gu, Leo; J.Med.Chem.; 31; 11; 1988;	80 (cuant.)



**Tabla 6**

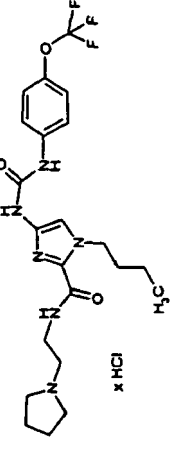
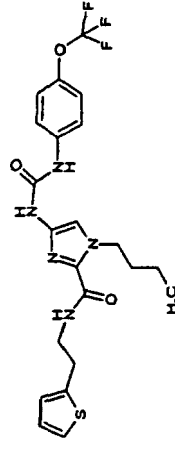
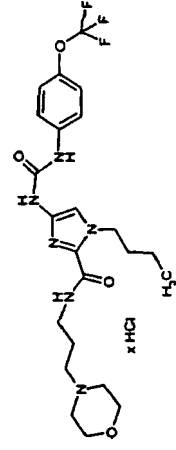
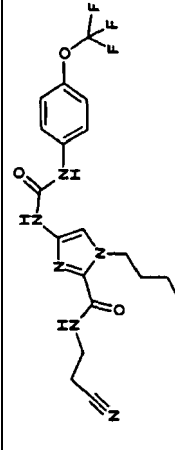
Ejemplo N°	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Síntesis de la amina Compuesto de partida	Rendimiento [mg] (% d. t.)
162		518,97	483	1,56 (4)	2145-2152.	72 (92)
163		495,52	496	2,75 (4)		72 (97)
164		548,99	513	1,57 (4)		81 (98)
165		480,49	481	2,67 (5)		57 (79)

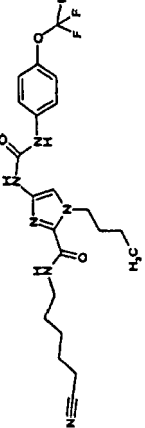
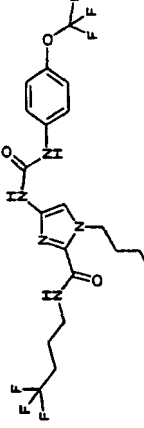
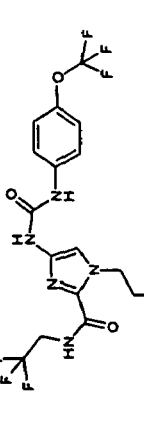
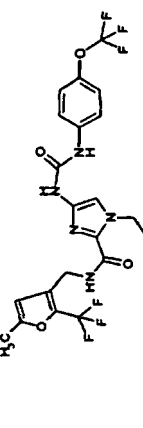
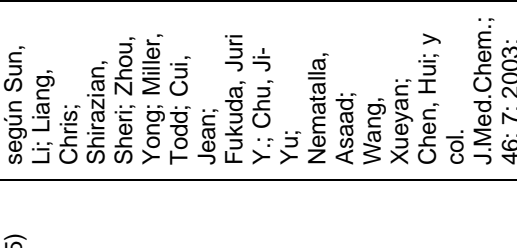
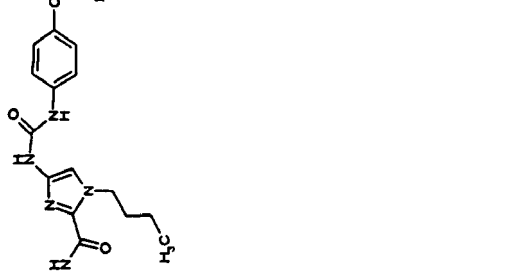
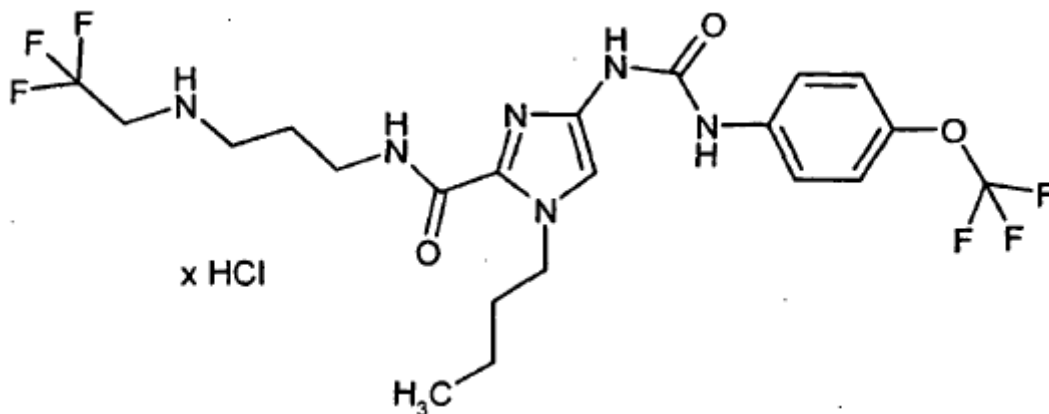
Tabla 6	Ejemplo N°	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Síntesis de la amina Compuesto de partida	Rendimiento [mg] (% d. t.)
166		438,41	439	2,47 (4)		65 (98)	
167		495,42	496	2,86 (5)	según Raasch, M.S.; J.Org.Chem.; EN; 27; 1962; 1406-1409.	65 (86)	
168		467,37	468	2,79 (5)		68 (97)	
169		547,45	548	3,05 (2)		61 (84)	

Tabla 6	Ejemplo N°	Estructura	Peso molecular	EM (EI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM Tiempo de retención [min] (Método)	Síntesis de la amina Compuesto de partida	Rendimiento [mg] (% d. t.)
170		480,45	481	2,39 (5)	según Sun, Li; Liang, Chris; Shirazian, Sheri; Zhou, Yong; Miller, Todd; Cui, Jean; Fukuda, Juri Y.; Chu, Ji-Yu; Nematalla, Asaad; Wang, Xueyan; Chen, Hui; y col. J.Med.Chem.; 46: 7; 2003; 1116 - 1119.	61 (84)	
171		512,92	477	1,97 (5)		71 (92)	

**Ejemplo 172**

Clorhidrato de 1-butil-N-{3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propil}-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-carbonil]amino]-1H-imidazol-2-carboxamida



- 5 Se mezclan 90 mg (0,19 mmol) de 1-butil-N-(3-cloropropil)-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]-amino]-1H-imidazol-2-carboxamida (ejemplo 151) en 3 ml de 1,2-dimetoxietano bajo argón con 97 mg (0,97 mmol) de 2,2,2-trifluoroetilamina y 29 mg (0,19 mmol) de yoduro de sodio y se agita durante la noche a 90 °C. La mezcla de reacción se concentra a vacío y se purifica mediante HPLC preparativa.

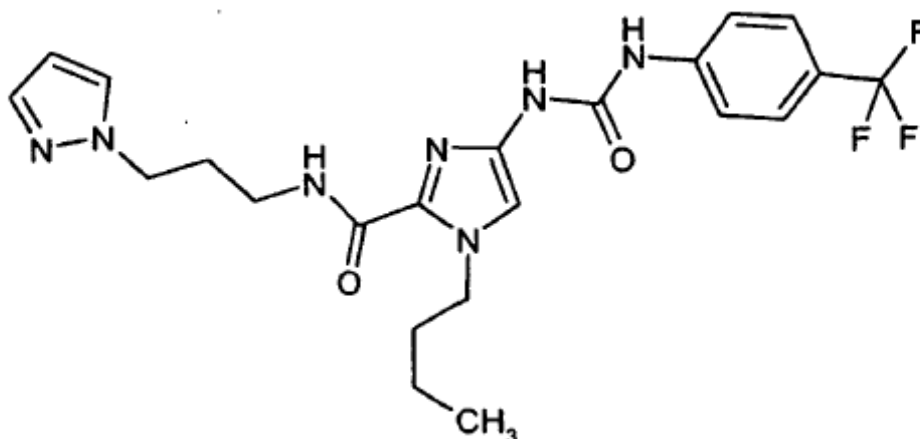
Rendimiento: 48 mg (40 % d. t.)

- 10 CL-EM (Método 2):  $R_t = 2,15$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 525$  [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 173**

Amida del ácido 1-butil-N-[3-(1H-pirazol-1-il)propil]-4-[[[4-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-1H-imidazol-2-carboxílico



- 15

Se disuelven 50 mg (0,14 mmol) del ejemplo 30A en 2 ml de DMF y se mezclan con 65 mg (0,2 mmol) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y 25 mg (0,2 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. Tras la adición de 34 mg (0,27 mmol) de 3-(1H-pirazol-1-il)propilamina se deja agitar durante 12 h a TA. La mezcla de reacción se purifica mediante RP-HPLC.

- 20 Rendimiento: 38 mg (59 % d. t.)

CL-EM (Método 4):  $R_t = 2,38$  min.

EM (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 478$  [M+H]<sup>+</sup>

## ES 2 373 666 T3

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9,29 (sa, 1H), 8,79 (sa, 1H), 8,28 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,23 (t, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,21 (q, 2H), 1,99 (quint, 2H), 1,68 (quint, 2H), 1,25 (sext, 2H), 0,88 (t, 3H).

De forma análoga al ejemplo 173 se preparan los ejemplos expuestos en la tabla 7.

Tabla 7:

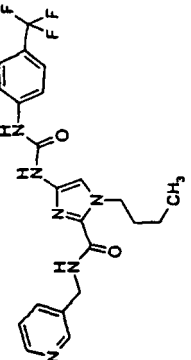
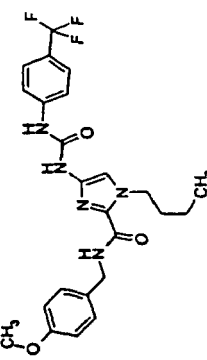
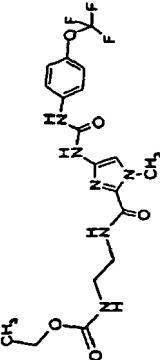
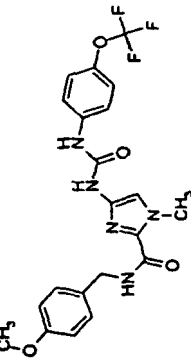
Ej. Nº	Estructura	Peso molecular	EM (ESI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM R <sub>t</sub> [min] (Método)	Compuesto de partida	Rendimiento [mg] (% d. t.)
174		460,46	461	1,98 (4)	Ejemplo 30A	38 (61)
175		489,49	490	2,67 (4)	Ejemplo 30A	38 (57)
176		458,39	459	2,21 (2)	Ejemplo 29A	51 (77)
177		463,41	464	2,59 (2)	Ejemplo 29A	66 (95)

Tabla 7:

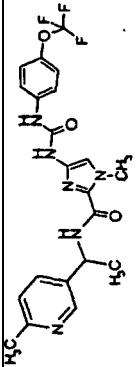
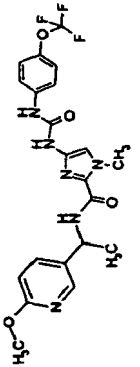
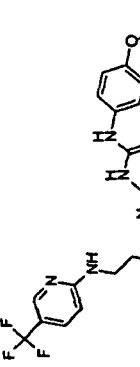
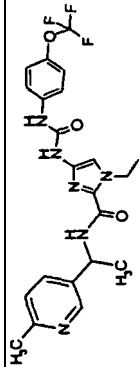
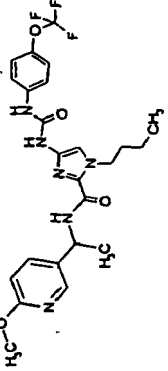
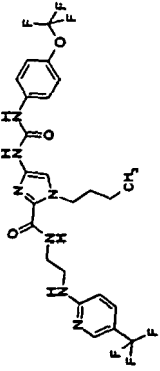
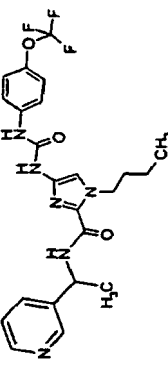
Ej. N°	Estructura	Peso molecular	EM (ESI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM R <sub>t</sub> [min] (Método)	Compuesto de partida	Rendimiento [mg] (% d. t.)
178		462,43	463	1,61 (4)	Ejemplo 29A	75 (28)
179		478,43	479	2,42 (2)	Ejemplo 29A	62 (89)
180		531,42	532	2,50 (2)	Ejemplo 29A	72 (93)
181		504,51	505	2,15 (5)	Ejemplo 7A	33 (13)

Tabla 7:

Ej. Nº	Estructura	Peso molecular	EM (ESI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM R <sub>t</sub> [min] (Método)	Compuesto de partida	Rendimiento [mg] (% d. t.)
182		520,51	521	2,77 (2)	Ejemplo 7A	45 (67)
183		573,49	574	2,82 (2)	Ejemplo 7A	64 (86)
184		490,48	491	2,32 (5)	Ejemplo 7A	20 (8)

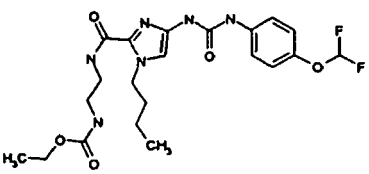
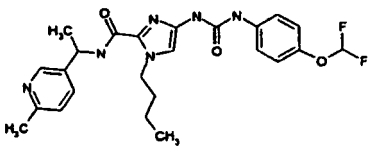
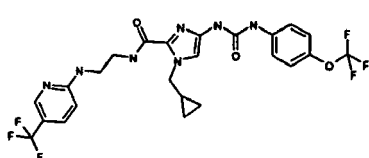


Los ejemplos de la tabla 8 se preparan de forma análoga al ejemplo 1.

**Tabla 8:**

Ej. N°	Estructura	Peso molecular	EM (ESI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM R <sub>t</sub> [min] (Método)	Compuesto de partida	Rendimiento [mg] (% d. t.)
185		531,49	532	4,96 (11)	Ejemplo 5A	64 (29)
186		472,43	473	4,39 (11)	Ejemplo 31A	23 (35)
187		487,51	488	4,83 (11)	Ejemplo 33A	35 (52)
188		468,48	469	4,40 (11)	Ejemplo 5A	13 (30)
189		502,50	503	4,54 (11)	Ejemplo 5A	20 (38)
190		470,50	471	4,51 (11)	Ejemplo 7A	12 (28)
191		504,52	505	4,71 (11)	Ejemplo 7A	20 (38)

**Tabla 8:**

Ej. Nº	Estructura	Peso molecular	EM (ESI) [M+H] <sup>+</sup>	CL-EM R <sub>t</sub> [min] (Método)	Compuesto de partida	Rendimiento [mg] (% d. t.)
192		482,49	483	4,46 (11)	Ejemplo 33A	49 (79)
193		486,53	487	4,23 (11)	Ejemplo 33A	26 (59)
194		571,49	572	4,62 (11)	Ejemplo 5A	42 (81)

**B. Evaluación de la eficacia fisiológica**

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

**Pruebas de citopatogenicidad anti-CMVH (anti-citomegalovirus humano)**

- 5 Los compuestos de prueba se utilizan como disoluciones 50 milimolar (mM) en dimetilsulfóxido (DMSO). Ganciclovir, Foscarnet y Cidofovir sirven como compuestos de referencia. Tras la adición en cada caso de 2 µl de disoluciones madre de DMSO 50, 5, 0,5 y 0,05 mM a, respectivamente, 98 µl de medio de cultivo celular en la fila 2 A-H en doble determinación se realizan diluciones 1:2 con, respectivamente, 50 µl de medio hasta la fila 11 de la placa de 96 pocillos. Los pocillos en las filas 1 y 12 contienen respectivamente 50 µl de medio. En los pocillos se pipetea respectivamente 150 µl de una suspensión de  $1 \times 10^4$  células (fibroblastos de prepucio humano [NHDF]) (fila 1 = control celular) o en las filas 2-12 una mezcla de células NHDF no infectadas e infectadas con CMVH (M.O.I. = 0,001 - 0,002), es decir 1-2 células infectadas hasta 1000 células no infectadas. La fila 12 (sin sustancia) sirve como control viral. Las concentraciones finales de prueba se encuentran en 250 - 0,0005 µM. Las placas se incuban durante 6 días a 37 °C / CO<sub>2</sub> al 5%, es decir hasta que en los controles virales están infectadas todas las células (100% de efecto citopatógeno [ECP]). Los pocillos se fijan y se tiñen después mediante la adición de una mezcla de formalina y colorante de Giemsa (30 minutos), se lavan con agua bidestilada y se secan en la estufa de secado a 50 °C. Después se evalúan visualmente las placas con un microscopio superior (Plaque multiplier de la empresa Technomara).

Pueden determinarse los siguientes datos a partir de las placas de prueba:

- 20 CC<sub>50</sub> (NHDF) = concentración de sustancia en µM a la que en comparación con los controles celulares no tratados no puede apreciarse ningún efecto citotóxico visible sobre las células;

CE<sub>50</sub> (CMVH) = concentración de sustancia en µM que inhibe el ECP (efecto citopático) en un 50 % en comparación con los controles virales no tratados;

IS (índice de selectividad) = CC<sub>50</sub> (NHDF) / CE<sub>50</sub> (CMVH).

- 25 En la tabla A se reproducen datos de acción *in vitro* representativos para los compuestos según la invención:

**Tabla A**

Ejemplo Nº	CC <sub>50</sub> de NHDF [nM]	CE <sub>50</sub> de CMVH [nM]	IS de CMVH
2	94000	0,5	188000
3	25000	3,0	8333
11	25000	1,0	25000
25	6250	1,0	6250
32	3130	1,0	3130
124	9400	1,4	6714
139	4700	2,8	1679
152	31000	1,9	16316

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

#### **Modelo Gelfoam® de xenoinjerto de CMVH**

##### 5 Animales:

Se adquirieron ratones inmunodeficientes hembra de 3-4 semanas de edad (16-18 g), Fox Chase SCID o Fox Chase SCID-NOD o SCID-beige de criaderos comerciales (Bomholtgaard, Jackson). Los animales se mantienen en aisladores en condiciones estériles (incluyendo paja y alimento).

##### Cultivo de virus:

- 10 Se cultiva citomegalovirus humano (CMVH), cepa Davis, *in vitro* sobre fibroblastos de prepucio humano (células NHDF). Tras la infección de las células NHDF con una multiplicidad de infección (M.O.I) de 0,01 se recogen las células infectadas con virus 5-7 días más tarde y se conservan en presencia de medio esencial mínimo (MEM), suero de ternero fetal al 10% (FCS) con DMSO al 10 % a -40 °C. Tras la dilución en serie de las células infectadas con virus en decenas de etapas tiene lugar la determinación del título en placas de 24 pocillos de células NHDF
- 15 confluentes tras coloración vital con rojo neutro o fijación y coloración con una mezcla de formalina-Giemsa (tal como se describió anteriormente).

##### Preparación de las esponjas, trasplante, tratamiento y valoración:

- En primer lugar se humedecen esponjas de colágeno de 1x1x1 cm de tamaño (Gelfoam®; empresa Peasel & Lorey, Best. Nº 407534; K.T. Chong y col., Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439; P.M. Kraemer y col., Cancer Research 1983, (43): 4822-4827) con solución salina tamponada con fosfato (PBS), se eliminan mediante desgasificación las burbujas de aire incluidas y después se conservan en MEM + FCS al 10 %. Se desprenden 1 x 10<sup>6</sup> células NHDF infectadas con virus (infección por CMVH-Davis M.O.I = 0,01) 3 horas tras la infección y en 20 µl de MEM, se añade gota a gota FCS al 10 % sobre una esponja húmeda. Opcionalmente tras 12-13 horas se aplica sobre las espumas infectadas factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) 5 ng/µl en 25 µl de PBS / BSA al 0,1% / DTT 1 mM y se incuba durante 1 hora. Para el trasplante se anestesian los ratones inmunodeficientes con Avertin o una mezcla de acepromazina-xilazina y ketamina, se retira el pelo del lomo con ayuda de una rasadora eléctrica, se abre la epidermis 1-2 cm, se descarga y se trasplanta la esponja húmeda bajo la piel del lomo. La herida de la operación se cierra con adhesivo para tejidos. 24 horas tras el trasplante se tratan los ratones a lo largo de un periodo de tiempo de 8 días tres veces al día (7:00 horas y 14:00 horas y 19:00 horas), dos veces al día (8:00 horas y 17:00 horas), o una vez al día (14:00 horas) por vía oral con sustancia. La dosis asciende a 3 ó 10 ó 30 ó 100 mg/kg de peso corporal, el volumen de aplicación a 10 ml/kg de peso corporal. La formulación de las sustancias tiene lugar en forma de una suspensión de tilosa al 0,5% eventualmente con DMSO al 2 %: 9 días tras el trasplante y 16 horas tras la última aplicación de sustancia se sacrifican los animales de forma indolora y se extraen las esponjas. Las células infectadas con virus se liberan de la esponja mediante digestión con colágeno (330 U / 1,5 ml) y se conservan en presencia de MEM, suero de ternero fetal al 10 %, DMSO al 10 % a -140 °C. La valoración tiene lugar tras la dilución en serie de las células infectadas con virus en escalones de diez mediante determinación del título sobre placas de 24 pocillos de células NHDF confluentes tras coloración vital con rojo neutro o tras fijación y coloración con una mezcla de formalina-Giemsa (tal como se describió anteriormente). Se determina el número de partículas virales infecciosas tras el tratamiento con sustancia en comparación con el grupo control tratado con placebo.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40

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

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

**Comprimido:**

Composición:

- 5 100 mg del compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

Producción:

- 10 Se granula la mezcla de principio activo, lactosa y almidón con una disolución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. Se mezcla el granulado tras el secado con el estearato de magnesio durante 5 min. Se prensa esta mezcla con una prensa para comprimidos habitual (para el formato del comprimido véase anteriormente). Como norma para el prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

**Suspensión administrable por vía oral:**

Composición:

- 15 1000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

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

Producción:

- 20 Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el principio activo a la suspensión. Con agitación se realiza la adición del agua. Hasta la finalización del hinchamiento del Rhodigel se agita aproximadamente durante 6 h.

**Disolución administrable por vía intravenosa:**

Composición:

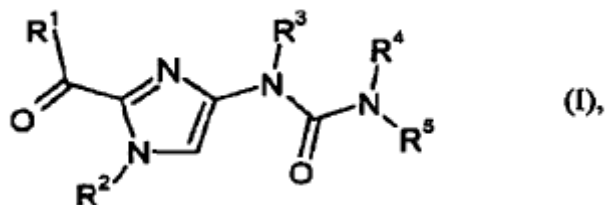
1 mg del compuesto del ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyección.

Producción:

- 25 Se disuelve el compuesto según la invención junto con polietilenglicol 400 en el agua con agitación. La disolución se esteriliza por filtración (diámetro de poro 0,22 µm) y en condiciones asépticas se envasa en frascos para infusión esterilizados térmicamente. Éstos se cierran con tapones de infusión y tapones rebordadores.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



en la que

5 R<sup>1</sup> representa -OR<sup>6</sup> o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

10 pudiendo estar alquilo y alqueno sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 5 a 10 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> fenoxilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

15 en los que cicloalquilo, heterociclilo, arilo, fenoxilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>5</sup> representa fenilo,

20 pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>6</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

25 pudiendo estar alquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilcarboniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 5 a 10 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, heterociclicarbonilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

30 en los que cicloalquilo, cicloalquilamino, heterociclilo, heterociclicarbonilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo y alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

y

35 en los que alquilcarboniloxilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por hidroxicarbonilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y heterociclilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

en los que heterociclilo por su parte puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y oxo,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

40 y

R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

- 5 pudiendo estar alquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilcarboniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 5 a 10 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, heterociclicarbonilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, arilamino C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N y heteroarilamino de 5 a 10 miembros con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N,
- 10 en los que alcoxilo y alquilamino pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- y
- 15 en los que cicloalquilo, cicloalquilamino, heterociclilo, heterociclicarbonilo, arilo, arilamino, heteroarilo y heteroarilamino pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo y alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- y
- 20 en los que alquilcarboniloxilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por hidroxicarbonilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y heterociclilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N,
- en los que heterociclilo por su parte puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y oxo,
- o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.
2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado porque**
- 25 R<sup>1</sup> representa -OR<sup>6</sup> o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,
- R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,
- pudiendo estar alquilo y alquenilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo y fenoxilo,
- 30 en los que cicloalquilo, fenilo y fenoxilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo,
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan hidrógeno,
- 35 R<sup>5</sup> representa fenilo,
- pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>6</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,
- 40 pudiendo estar alquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxicarbonilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilcarboniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, heterociclicarbonilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N,
- 45 en los que cicloalquilo, cicloalquilamino, heterociclilo, heterociclicarbonilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo y alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- y
- 50 en los que alquilcarboniloxilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes

independientemente unos de otros del grupo compuesto por hidroxicarbonilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y heterociclilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno,

y

5 R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,

pudiendo estar alquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilcarboniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, heterociclilcarbonilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

10

en los que alcoxilo y alquilamino pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

y

15 en los que cicloalquilo, cicloalquilamino, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo y alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

y

20 en los que alquilcarboniloxilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por hidroxicarbonilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y heterociclilo de 5 a 7 miembros con hasta 3 heteroátomos de la serie S, O y/o N,

en los que heterociclilo por su parte puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y oxo.

25 3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque**

R<sup>1</sup> representa -OR<sup>6</sup> o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

R<sup>2</sup> representa metilo, etilo, n-butilo, prop-2-en-1-ilo o 3-metil-but-2-en-1-ilo,

en los que metilo, etilo, n-butilo y propil-2-en-1-ilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por cloro, metoxilo, ciclopropilo, fenilo y fenoxilo,

30

en los que fenilo puede estar sustituido con un sustituyente trifluorometilo,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa fenilo,

pudiendo estar fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por flúor, cloro, trifluorometoxilo y metilo,

35

R<sup>6</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

pudiendo estar alquilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo y metilcarboniloxilo,

en los que metilcarboniloxilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por isobutilamino, dimetilamino, dietilamino, ciclopropilamino, pirrolidinilo y morfolinilo,

40

R<sup>7</sup> representa hidrógeno,

y

R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

45 pudiendo estar alquilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente

unos de otros del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, etoxilo, isobutilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, aminocarbonilo, metilcarboniloxilo, propilcarboniloxilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, etoxicarbonilamino, ciclopropilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, fenilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo y bencimidazolilo,

- 5 en los que etoxilo y metiletilamino pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo compuesto por hidroxilo y metoxilo,

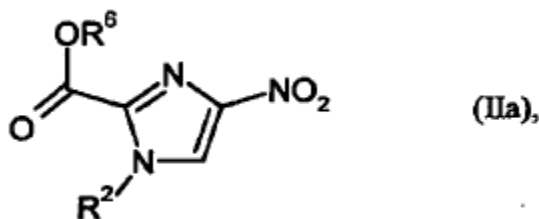
y

en los que fenilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo y bencimidazolilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por metilo y metoxilo,

- 10 y en los que metilcarboniloxilo y propilcarboniloxilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo compuesto por hidroxycarbonilo, amino, isobutilamino, dimetilamino, dietilamino, ciclopropilamino, pirrolidinilo y morfolinilo.

4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** según el procedimiento [A]

- 15 un compuesto de fórmula



en la que

R<sup>6</sup> tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

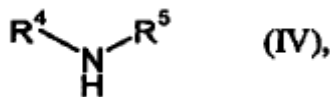
y

- 20 R<sup>2</sup> tiene el significado indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar en la primera etapa con un agente reductor, en la segunda etapa eventualmente con un compuesto de fórmula



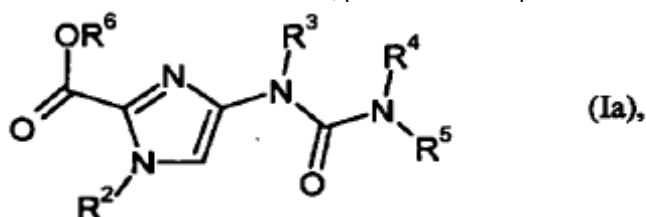
en la que

- 25 R<sup>3</sup> tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y X<sup>1</sup> representa halógeno, preferentemente bromo o cloro, y en la tercera etapa en presencia de un derivado de ácido carbónico con un compuesto de fórmula



en la que

- 30 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1, para dar un compuesto de fórmula

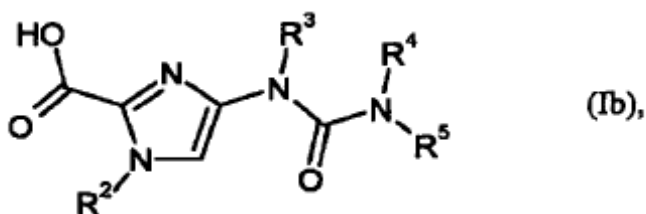


en la que

R<sup>6</sup> tiene el mismo significado que en la fórmula (IIa), y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1,



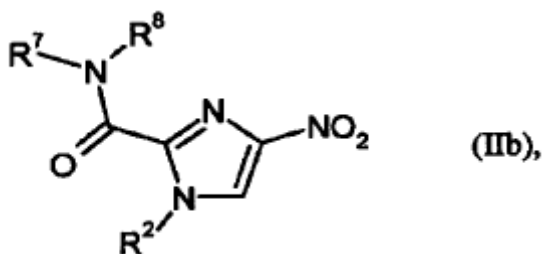
- o  
 según el procedimiento [B]  
 un compuesto de fórmula (Ia),  
 en la que  
 5  $R^8$  representa metilo o etilo,  
 se hace reaccionar en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula



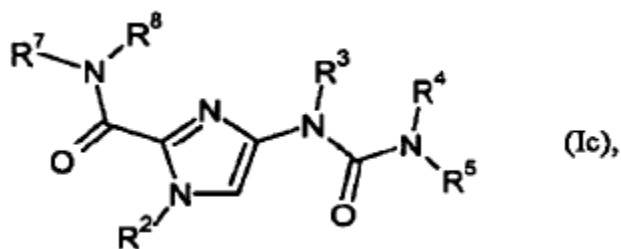
- en la que  
 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen el significado indicado en la reivindicación 1,  
 10 o  
 según el procedimiento [C]  
 un compuesto de fórmula (Ib) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



- en la que  
 15  $R^1$  tiene el significado indicado en la reivindicación 1,  
 en presencia de un reactivo de deshidratación para dar un compuesto de fórmula (I),  
 o  
 según el procedimiento [D]  
 un compuesto de fórmula



- en la que  
 $R^2$ ,  $R^7$  y  $R^8$  tienen el significado indicado en la reivindicación 1,  
 se hace reaccionar en la primera etapa con un agente reductor,  
 en la segunda etapa eventualmente con un compuesto de fórmula (III)  
 25 y en la tercera etapa en presencia de un derivado de ácido carbónico con un compuesto de fórmula (IV) para dar un  
 compuesto de fórmula

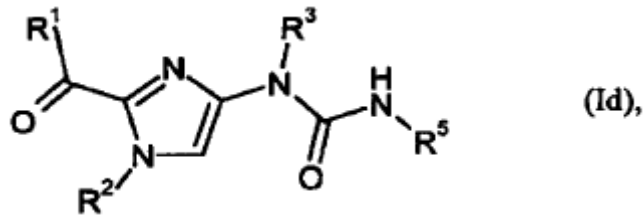


- en la que  
 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  y  $R^8$  tienen el significado indicado en la reivindicación 1,  
 30 o  
 según el procedimiento [E]  
 un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb)

se hace reaccionar en la primera etapa con un agente reductor, en la segunda etapa eventualmente con un compuesto de fórmula (III) y en la tercera etapa con un compuesto de fórmula



- 5 en la que  $\text{R}^5$  tiene el significado indicado en la reivindicación 1, para dar un compuesto de fórmula



en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^5$  tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

- 10 5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
6. Fármaco que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con al menos un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
- 15 7. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la producción de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones virales.
8. Uso según la reivindicación 7 **caracterizado porque** la infección viral es una infección por el citomegalovirus humano (CMVH) u otro representante del grupo de los herpes virus.
9. Fármaco según la reivindicación 6 para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones virales.
- 20 10. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, fármaco según la reivindicación 6 o un fármaco obtenido según la reivindicación 7 u 8, para su uso en un procedimiento para combatir infecciones virales en seres humanos y animales.