

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 982**

51 Int. Cl.:
C07D 215/56 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06754586 .3**
96 Fecha de presentación: **27.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1902030**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2008**

54 Título: **Quinolonas II sustituidas**

30 Prioridad:
30.06.2005 DE 102005030524

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.07.2012

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

72 Inventor/es:
**SCHOHE-LOOP, Rudolf;
ZIMMERMANN, Holger;
HENNINGER, Kerstin;
LANG, Dieter;
THEDE, Kai;
FÜRSTNER, Chantal y
BRÜCKNER, David**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 384 982 T3

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

DESCRIPCIÓN

Quinolonas II sustituidas

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

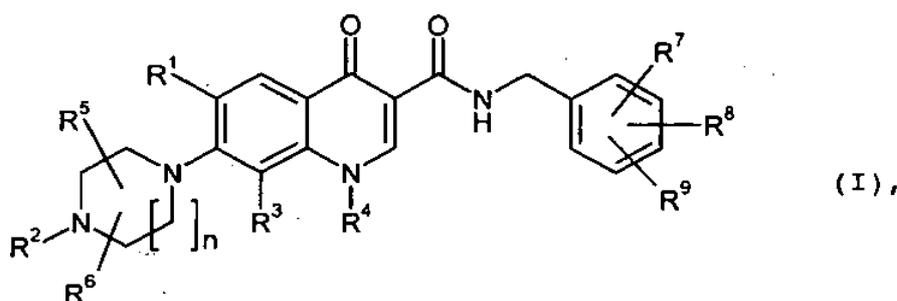
Los documentos WO 00/040561 y US 4.959.363 describen quinolonas con acción contra los virus de la familia Herpes. El documento EP-A 612731 describe quinolonas como agentes antivíricos, especialmente contra el VIH. Los documentos WO 02/009758, WO02/085886 y WO03/050107 reivindican quinolonas como antibióticos de amplio espectro. En los documentos WO 97/004775 y WO 97/004779 se describen quinolonas como inhibidores de la PDE4 y del FNT α , entre otros, para el tratamiento de enfermedades antiinflamatorias y de la infección por VIH. El documento EP-A 276700 describe 8-ciano-quinolonas como antibióticos. El documento WO02/026713 describe quinolonas como compuestos antiparasitarios.

En el mercado existen agentes de acción antivírica estructuralmente diferentes, cuyo espectro de aplicación está fuertemente limitado debido a un perfil de efectos secundarios marcado y a un posible desarrollo de resistencia. Por lo tanto, son deseables nuevos agentes para un tratamiento mejor y más eficaz.

Una tarea de la presente invención es, por lo tanto, proporcionar nuevos compuestos con la misma o con una mejor acción antivírica para el tratamiento de enfermedades infecciosas víricas en seres humanos y animales.

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

Son objeto de la invención compuestos de fórmula



en la cual

n representa un número 1 ó 2,

R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,

R² representa alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ aminocarbonilo o -C(=O)-R¹⁰, donde alquilo y alquilaminocarbonilo están sustituidos con un sustituyente, en donde el sustituyente se selecciona del grupo compuesto por hidroxicarbonilo y alcoxi C₁-C₆ carbonilo

y R¹⁰ representa hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₆ carbonilo, hidroxicarbonilmetilo o alcoxi C₁-C₆ carbonilmetilo,

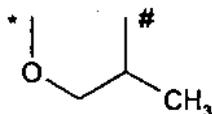
R³ representa halógeno, ciano, metoxi, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o etinilo,

R⁴ representa alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, donde alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆ amino, alquil C₁-C₆ carbonilo y alcoxi C₁-C₆ carbonilo

y en donde cicloalquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆ amino, alquil C₁-C₆ carbonilo y alcoxi C₁-C₆ carbonilo

o

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



en donde

* es el lugar de unión al átomo de carbono

y

es el lugar de unión al átomo de nitrógeno,

- 5
- R⁵ y R⁶ representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo,
- R⁷ y R⁸ representan independientemente entre sí halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃,
- 10 R⁹ representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃,

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

- 15 Los compuestos según la invención son los compuestos de fórmula (I), (Ia) y (Ib) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos abarcados por las fórmulas (I), (Ia) y (Ib) de las fórmulas citadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos abarcados por las fórmulas (I), (Ia) y (Ib) citados a continuación como ejemplos de realizaciones y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que los compuestos abarcados por las fórmulas (I), (Ia) y (Ib) citados a continuación no sean ya las sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 20 Los compuestos según la invención pueden existir dependiendo de su estructura en formas estereoisómeras (enantiómeros, diastereoisómeros). La invención se refiere, por lo tanto, a los enantiómeros o diastereoisómeros y a sus correspondientes mezclas. De estas mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros se pueden aislar según los procedimientos conocidos los componentes estereoisómeros individuales.

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

- 25 Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Aunque también abarcan sales que como tal no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que, por ejemplo, se pueden usar para el aislamiento o purificación de los compuestos según la invención.

- 30 Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención abarcan sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y sulfónicos, por ej., sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido naftalindisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

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

- 40 Solvatos en el contexto de la invención designan a aquellas formas de los compuestos según la invención que en estado sólido o líquido forma un complejo por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, salvo que no se especifique otra cosa, tienen el siguiente significado:

- 45 Alquil per se y "Alq" y "Alquilo" en alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo y alquilaminocarbonilo representan un radical alquilo lineal o ramificado, por lo general, con 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, prefiriéndose especialmente 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo y preferiblemente, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *terc*-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Alcoxi representa, por ejemplo y preferiblemente, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Alquilamino representa un radical alquilamino con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente entre sí), por ejemplo y preferiblemente, 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-terc*-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-n-pentilamino y *N*-n-hexil-*N*-metil-amino.

5 Alquil C₁-C₃ amino representa, por ejemplo, un radical monoalquilamino con 1 a 3 átomos de hidrógeno o un radical dialquilamino cada uno con 1 a 3 átomos de hidrógeno por sustituyente alquilo.

Alquilcarbonilo representa, por ejemplo y preferiblemente, acetilo y propanoilo.

Alcoxicarbonilo representa, por ejemplo y preferiblemente, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo y n-hexoxicarbonilo.

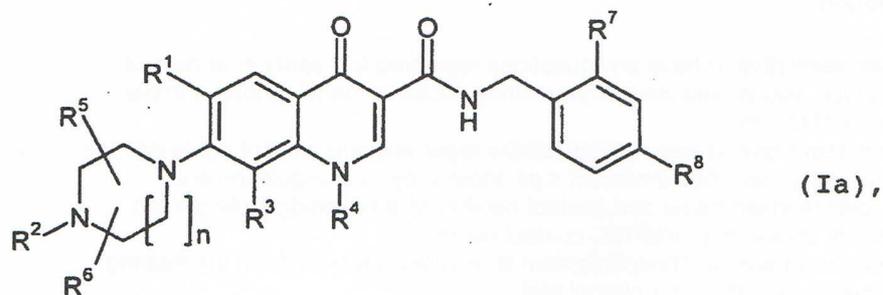
10 Alquilaminocarbonilo representa, por ejemplo, un radical alquilaminocarbonilo con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente entre sí), por ejemplo y preferiblemente, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, 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*-metil-aminocarbonilo. Alquil C₁-C₃ aminocarbonilo representa, por ejemplo, un radical monoalquilamino con 1 a 3 átomos de hidrógeno o un radical dialquilamino cada uno con 1 a 3 átomos de hidrógeno por sustituyente alquilo.

20 Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo, por lo general, con 3 a 8, preferiblemente 3 a 5 átomos de carbono, por ejemplo y preferiblemente, para cicloalquilo cabe señalar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

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

En la fórmula del grupo, que puede representar R³ y R⁴, el punto final de la línea, junto a la que están un * o #, no representa un átomo de carbono ni un grupo CH₂, sino que forma parte de la unión al átomo al que están unidos R³ y R⁴.

25 Se prefieren aquellos compuestos de fórmula (I), los cuales corresponden a la fórmula



en la cual

n representa el número 1,

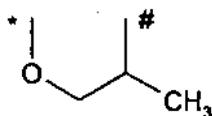
R¹ representa hidrógeno o flúor,

30 R² representa alquilo C₁-C₄, donde el alquilo está sustituido con un sustituyente, en donde el sustituyente se selecciona del grupo compuesto por hidroxicarbonilo y alcoxi C₁-C₆ carbonilo,

35 R³ representa flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o etinilo,

R⁴ representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₅, donde el alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxi y alcoxi C₁-C₃ y donde cicloalquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxi, trifluorometilo, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃,

40 R³ y R⁴ forman juntos con los átomos a los que están unidos un anillo mediante un grupo de fórmula



en donde

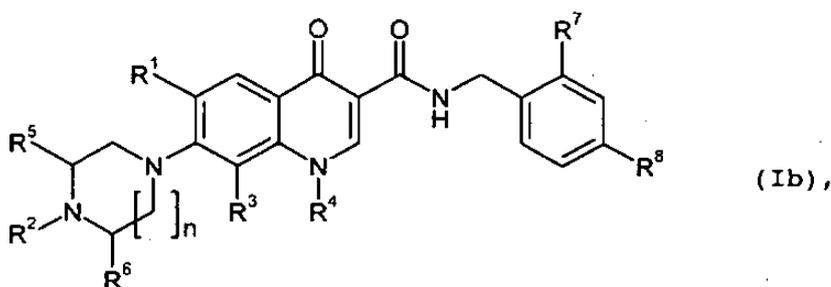
* es el lugar de unión al átomo de carbono y

es el lugar de unión al átomo de nitrógeno,

- 5 R^5 y R^6 representan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
 R^7 y R^8 representan independientemente entre sí flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 .

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

Se prefieren especialmente aquellos compuestos de fórmula (I) o (Ia), los cuales corresponden a la fórmula



10 en la cual

n representa el número 1,

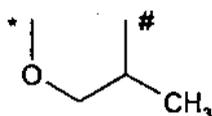
R^1 representa flúor,

- 15 R^2 representa metilo etilo,
 donde metilo y etilo están sustituidos con un sustituyente, en donde el sustituyente se selecciona del grupo compuesto por hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

R^3 representa cloro, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,

- 20 R^4 representa metilo, etilo o ciclopropilo, donde el etilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,
 y
 donde ciclopropilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes flúor,
 o

R^3 y R^4 forman juntos con los átomos a los que están unidos un anillo mediante un grupo de fórmula



25 en donde

* es el lugar de unión al átomo de carbono y

es el lugar de unión al átomo de nitrógeno,

- 30 R^5 y R^6 representan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
 R^7 y R^8 representan independientemente entre sí cloro, trifluorometilo o metilo y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I), (Ia) y (Ib), en la cual R^1 representa flúor.

- 35 Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I), (Ia) y (Ib), en la cual R^2 representa metileno, en donde el metileno está sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo compuesto por hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I), (Ia) y (Ib), en la cual R³ representa cloro, metoxi o difluorometoxi.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I), (Ia) y (Ib), en la cual R⁴ representa ciclopropilo o 2-fluorocicloprop-1-ilo.

- 5 Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I), (Ia) y (Ib), en la cual R⁴ representa 2,2,3-Trifluoroetilo.

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I), (Ia) y (Ib), en la cual R⁷ y R⁸ representa cloro.

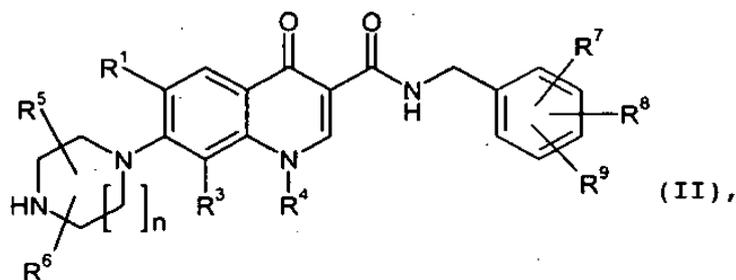
Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I), (Ia) y (Ib), en la cual R⁷ representa cloro o metilo y R⁸ representa trifluorometilo o trifluorometoxi.

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

- 10 Si se desea, las definiciones de los radicales citadas individualmente en las correspondientes combinaciones o combinaciones preferidas de radicales se pueden sustituir también, independientemente de las correspondientes combinaciones de los radicales citadas, por definiciones de radicales de otra combinación.

Son especialmente preferidas las combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos anteriormente citados.

- 15 Es además objeto de la invención un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula (I), en donde los compuestos de fórmula



en la cual
n, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ presentan el significado anteriormente citado,
reaccionan, según el procedimiento [A] con compuestos de fórmula

- 20 R^2-X^1 (III),

en la cual

R² es alquilo C₁-C₆,
en donde el alquilo está sustituido con un sustituyente alcoxi C₁-C₆ carbonilo,
y

- 25 X¹ representa halógeno, preferiblemente yodo, cloro o bromo o mesilato, tosilato o triflato

o

según el procedimiento [B] con compuestos de fórmula



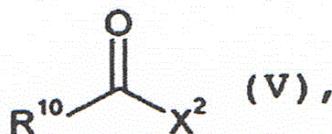
- 30 en la cual

R^{2a} representa el alquilo del alquilaminocarbonilo del radical R²,

en donde el alquilaminocarbonilo está sustituido con un sustituyente alcoxi C₁-C₆ carbonilo,

o

según el procedimiento [C] con compuestos de fórmula



en la cual

R^{10} presenta el significado anteriormente citado y

X^2 representa halógeno, preferiblemente cloro o bromo

5 o
en donde los compuestos, que se forman por la reacción de los compuestos de fórmula (II) con los compuestos de fórmula (III) o (IV), según el procedimiento [D] se saponifican con una base dando el correspondiente ácido.

10 La reacción según el procedimiento [A] se realiza por lo general en disolventes inertes, en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -30 °C a 120 °C a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos como benceno u otros disolventes como nitrometano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de disolventes. Se prefieren especialmente acetonitrilo, diclorometano o dimetilformamida.

15 Bases son, por ejemplo, carbonatos alcalinos como, por ej., carbonato de sodio o carbonato de potasio o hidrógenocarbonato de sodio o hidrógenocarbonato de potasio, o bases orgánicas, como trietilamina, por ej., trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

La reacción según el procedimiento [B] se realiza por lo general en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperaturas desde -30 °C hasta 50 °C a presión normal.

20 Disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos como benceno u otros disolventes como nitrometano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de disolventes. Se prefieren especialmente diclorometano o dimetilformamida.

La reacción según el procedimiento [C] se realiza por lo general en disolventes inertes, en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperaturas desde -30 °C hasta 50 °C a presión normal.

25 Disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos como benceno u otros disolventes como nitrometano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de disolventes. Se prefieren especialmente diclorometano o dimetilformamida.

30 Bases son, por ejemplo, carbonatos alcalinos como, por ej., carbonato de sodio o carbonato de potasio o hidrógenocarbonato de sodio o hidrógenocarbonato de potasio, o bases orgánicas, como piridina trietilamina, por ej., trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

La saponificación según el procedimiento [D] se realiza por lo general en agua o en disolventes inertes o en mezclas de agua y disolventes inertes, en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperaturas desde -30 °C hasta 100 °C a presión normal.

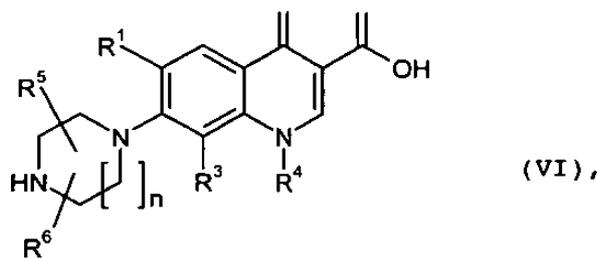
35 Disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos como benceno u otros disolventes como nitrometano, dioxano, metanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de disolventes. Se prefieren especialmente dioxano, metanol, tetrahidrofurano o dimetilformamida.

40 Bases son, por ejemplo, hidróxidos alcalinos o carbonatos alcalinos como, por ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio, carbonato de sodio o carbonato de potasio o hidrógenocarbonato de sodio o hidrógenocarbonato de potasio.

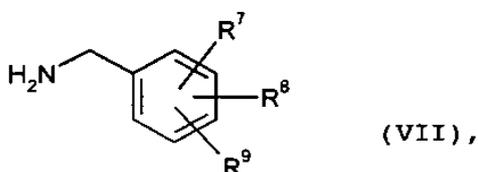
Los compuestos de fórmulas (III), (IV) y (V) son conocidos o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos a partir de los correspondientes eductos.

45 Los compuestos de fórmula (I), en la cual R^2 representa un etilo sustituido, pueden prepararse también mediante la reacción de los compuestos de fórmula (II) con un aceptor de Michael, como por ejemplo, éster etílico del ácido acrílico.

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



- 5 en la cual
n, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ presentan el significado anteriormente citado,
con compuestos de fórmula



- 10 en la cual
R⁷, R⁸ y R⁹ presentan el significado anteriormente citado.

La reacción se realiza por lo general en disolventes inertes, en presencia de un reactivo de deshidratación, eventualmente en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -30 °C a 50 °C a presión normal.

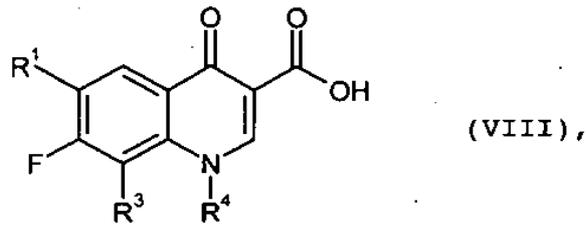
- 15 Disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos como benceno, nitrometano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de disolventes. Se prefieren especialmente diclorometano o dimetilformamida.

Bases son, por ejemplo, carbonatos alcalinos como, por ej., carbonato de sodio o carbonato de potasio o hidrógenocarbonato de sodio o hidrógenocarbonato de potasio, o bases orgánicas, como trietilamina, por ej., trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

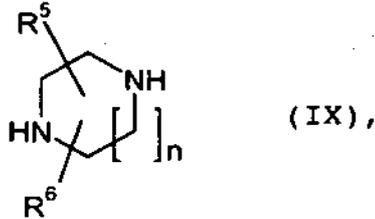
- 20 Como reactivos de deshidratación son adecuados aquí, por ejemplo, carbodiimida como por ej., *N,N'*-dietilcarbodiimida, *N,N'*-dipropilcarbodiimida, *N,N'*-diisopropilcarbodiimida, *N,N'*-d ciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetil-poliestireno (PS-Carbodiimida) o compuestos carbonilo, como carbonildiimidazol o compuestos 1,2-oxazolio como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o 2-*terc*-butil-5-metil-isoxazolio perclorato o compuestos acilamino, como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina o anhídrido propanofosfónico o cloroformiato de isobutilo o bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfocloruro u
- 25 O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HBTU), 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato (TPTU) o O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o benzotriazol-iloxitris(dimetilamino)-fosfoniohexafluorofosfato (BOP) o benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)-fosfoniohexafluorofosfato (PyBOP) o *N*-hidroxisuccinimida o mezclas de estos, con
- 30 bases. Preferiblemente, la condensación se realiza con HATU, benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)-fosfoniohexafluorofosfato (PyBOP) o con EDC en presencia de HOBt.

Los compuestos de fórmula (VII) son conocidos o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos a partir de los correspondientes eductos.

Los compuestos de fórmula (VI) son conocidos o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la cual
 R^1 , R^3 y R^4 presentan el significado citado anteriormente, con compuestos de fórmula



5

en la cual
 n , R^5 y R^6 presentan el significado citado anteriormente.

La reacción se puede realizar según el procedimiento descrito en A. Da Silva, M. De Almeida, V. De Souza, M. Couri, Current Medicinal Chemistry, 2003, 10, 21-39.

10 En la reacción de los compuestos de fórmula (VIII) con compuestos de fórmula (IX), eventualmente uno de los átomos de nitrógeno está protegido con un grupo protector, como por ejemplo, Fmoc o Boc, que se separa tras la reacción en las condiciones conocidas por el experto en la materia.

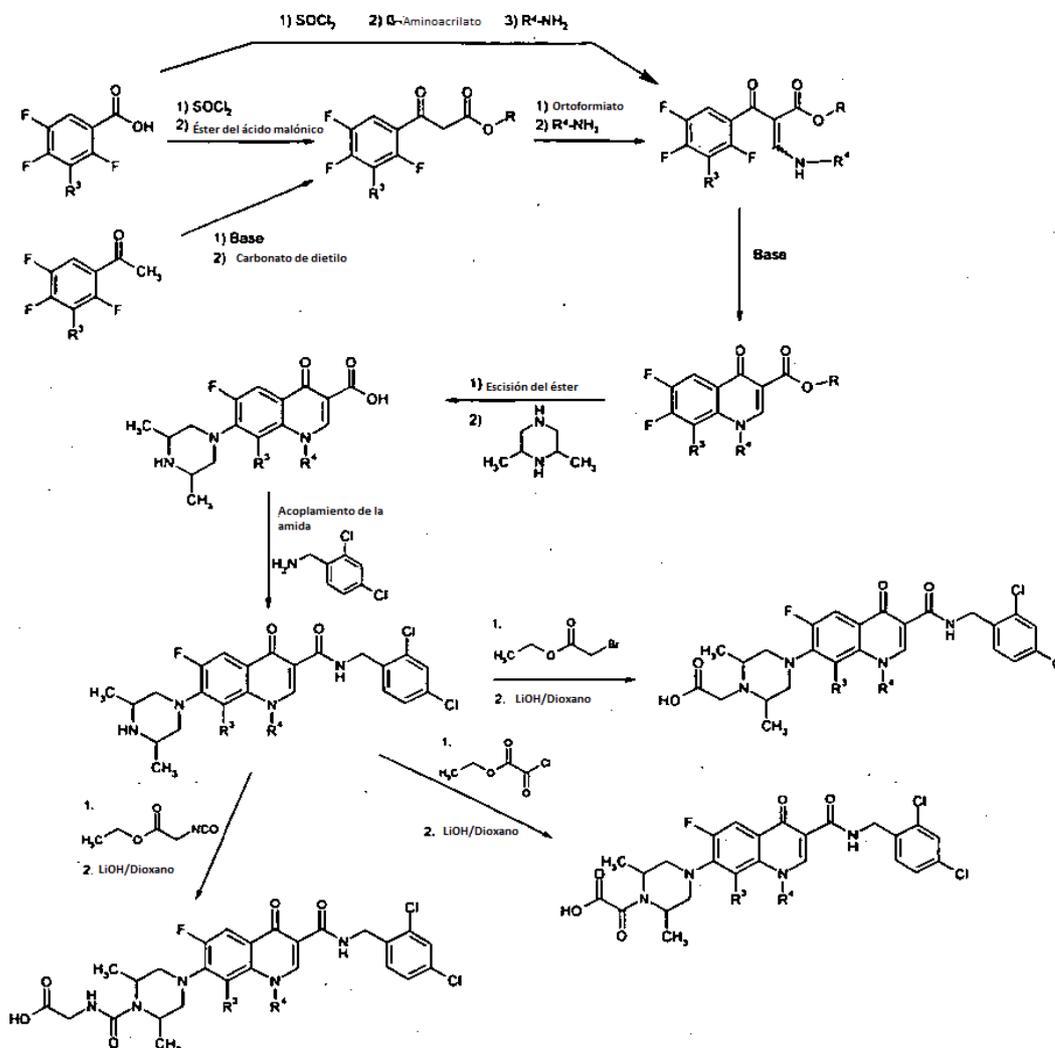
15 Los compuestos de fórmula (VIII) son conocidos o se pueden sintetizar según los procedimientos conocidos a partir de los correspondientes eductos, como se describe por ejemplo, en A. Da Silva, M. De Almeida, V. De Souza, M. Couri, Current Medicinal Chemistry, 2003, 10, 21-39.

Los compuestos de fórmula (IX) son conocidos o se pueden sintetizar según los procedimientos conocidos a partir de los correspondientes eductos.

En un procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (II), puede cambiarse la secuencia de la reacción de sustitución nucleófila en la posición 7 de la quinolona y la formación de la amida.

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

Esquema de síntesis:



Los compuestos según la invención muestran un espectro de acción sorprendente no previsible. Muestran una acción antivírica contra representantes del grupo de *Herpesviridae* (Herpesvirus), sobre todo contra citomegalovirus (CMV), especialmente contra el citomegalovirus humano (HCMV).

5 Como indicaciones pueden citarse por ejemplo:

1) Tratamiento y profilaxis de las infecciones por HCMV en pacientes con SIDA (retinitis, neumonitis, infecciones gastrointestinales).

10 2) Tratamiento y profilaxis de las infecciones por citomegalovirus en pacientes receptores de un trasplante de médula ósea y de un trasplante de órganos, que sufren neumonitis por HCMV, encefalitis por HCMV, así como infecciones por HCMV gastrointestinales y sistémicas que frecuentemente son potencialmente mortales.

3) Tratamiento y profilaxis de las infecciones por HCMV en recién nacidos y niños pequeños.

4) Tratamiento de una infección aguda por HCMV en mujeres embarazadas.

15 5) Tratamiento de la infección por HCMV en pacientes inmunodeprimidos con cáncer y en tratamiento contra el cáncer.

6) Tratamiento de los pacientes oncológicos HCMV positivo con el objetivo de reducir la progresión tumoral mediada por HCMV (véase J. Cinatl, et al., FEMS Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77).

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

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

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

10 Otro objeto de la presente invención es el uso para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades anteriormente mencionadas, de una cantidad eficaz antivírica de los compuestos según la invención.

15 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención y al menos uno o varios principios activos, especialmente para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades anteriormente mencionadas. Como principios activos para combinación adecuados caben citar por ejemplo y preferiblemente: principios activos antivíricos, como valganciclovir, ganciclovir o aciclovir.

20 Los compuestos según la invención pueden actuar sistémicamente y/o localmente. Para este fin pueden administrarse de forma adecuada como, por ej., por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica, tópica o como implante o stent.

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

25 Para la administración oral son adecuados según el estado de la técnica formas farmacéuticas que liberan los compuestos según la invención de forma rápida y/o modificada, las que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ej., comprimidos (comprimidos no recubiertos con película o recubiertos con película, por ejemplo, con película gastrorresistente o con película de disolución retardada o insoluble, que controlan la liberación de los compuestos según la invención), comprimidos o películas/oblas de disgregación rápida en la cavidad oral, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina duras o blandas), grageas, granulados, microesferas, polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones.

30 La administración parenteral puede realizarse evitando un paso de reabsorción (por ej., intravenosa, intraarterial, intracardial, intrarraquídea o intralumbar) o acoplado un paso de reabsorción (por ej. intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas farmacéuticas, entre otras, las preparaciones para inyección y perfusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

35 Para otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otras, inhaladores en polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones nasales, sprays nasales, comprimidos, películas/oblas de administración lingual, sublingual o bucal o cápsulas, supositorios o preparaciones óticas o preparaciones oftalmológicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos, leche, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes o stents.

45 Los compuestos según la invención pueden convertirse en las formas farmacéuticas citadas. Esto se realiza según los procedimientos conocidos mediante mezclado con adyuvantes farmacéuticamente aceptables, inertes, no tóxicos. Entre estos adyuvantes se encuentran, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ej., polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, oleato de polisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ej., antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ej., pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxido de hierro) y correctores del sabor y/o correctores del olor.

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

55 En general, se ha demostrado como ventajoso en el caso de la administración intravenosa, administrar cantidades desde aproximadamente 0,001 hasta 10 mg/kg, preferiblemente desde aproximadamente 0,01 hasta 5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados efectivos y en el caso de la administración oral, la dosis es desde aproximadamente 0,01 hasta 25 mg/kg, preferiblemente desde 0,1 hasta 10 mg/kg de peso corporal.

5 No obstante, puede ser eventualmente necesario apartarse de las cantidades citadas y, concretamente, dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de la preparación y punto o intervalo temporal en que se realiza la administración. Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente administrar una cantidad inferior a la cantidad mínima citada anteriormente, mientras que en otros casos, debe superarse el límite superior citado. En caso de la administración de cantidades mayores, se recomienda la administración de estas en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos son, siempre que no se indique otra cosa, porcentajes en peso, las partes son partes en peso. Las relaciones entre disolventes, las relaciones entre diluyentes y los datos de concentración de las disoluciones líquido/líquido son todas ellas respecto al volumen.

10 A. Ejemplos:

Abreviaturas:

aprox.	aproximadamente
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
CDCl ₃	deuterocloroformo
conc.	concentrado
d. T.	del valor teórico
DCM	diclorometano
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminoisopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
EE	acetato de etilo (éster etílico de ácido acético)
EM	espectrometría de masas
EM-CL	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
event.	eventualmente
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
h	hora
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento, a alta presión
HV	alto vacío
IE	ionización por bombardeo electrónico (en EM)
IEN	ionización por electronebulización (en EM)
IQD	ionización química directa (en EM)
LDA	diisopropilamida de litio
min.	minutos

MTBE	metil- <i>terc</i> -butiléter
Pd-C	paladio sobre carbón
porc.	por ciento
PyBOP	hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tripirrolidinofosfonio
RMN	resonancia magnética nuclear
RP-HPLC	HPLC de fase inversa (Reverse Phase HPLC)
sat.	saturado
TA	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
T _r	tiempo de retención (en HPLC)

Procedimientos generales de EM-CL y HPLC:

- 5 **Procedimiento 1 (EM-CL):** instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent serie 1100; Columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; caudal: 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.
- 10 **Procedimiento 2 (EM-CL):** tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; caudal: 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.
- 15 **Procedimiento 3 (EM-CL):** tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; caudal: 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.
- 20 **Procedimiento 4 (HPLC preparativa):** columna: RP18; gradiente con adición de dietilamina al 0,2 % al acetonitrilo: 30 % de acetonitrilo / 70 % de agua \rightarrow 95 % de acetonitrilo / 5 % de agua.
- 25 **Procedimiento 5 (HPLC preparativa, ácido fórmico):** columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 μ m, N° de serie 3331, 250 mm x 30 mm. Eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, eluyente B: acetonitrilo; caudal: 50 ml/min. Programa: 0-3 min: 10 % de B; 3-27 min: gradiente hasta el 95 % de B; 27-34 min: 95 % de B; 34,01-38 min: 10 % de B.
- 30 **Procedimiento 6 (HPLC preparativa, ácido clorhídrico):** columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 μ m, N° de serie 3331, 250 mm x 30 mm. Eluyente A: ácido clorhídrico al 0,1 % en agua, eluyente B: acetonitrilo; caudal: 50 ml/min. Programa: 0-2 min 10 % de B, 3-43 min: gradiente hasta el 100 % de B, 43,01-45 min: 100 % de B.
- 35 **Procedimiento 7 (HPLC preparativa):** columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 μ m, N° de serie 3331, 250 mm x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, caudal: 50 ml/min. Programa: 0-3 min: 10 % de B; 3-27 min: gradiente hasta el 95 % de B; 27-34 min: 95 % de B; 34,01-38 min: 10 % de B.
- Procedimiento 8 (HPLC preparativa, ácido trifluoroacético):** columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 μ m, N° de serie 3331, 250 mm x 30 mm. Eluyente A: ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, eluyente B: acetonitrilo. Caudal: 50 ml/min. Programa: 0-3 min: 10 % de B; 3-27 min: gradiente hasta el 95 % de B; 27-34 min: 95 % de B; 34,01-38 min: 10 % de B.
- Procedimiento 9 (HPLC analítica):** instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 mm; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (al 70 %)/l agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B, 0,5 min 2 % de B, 4,5 min 90 % de B, 9 min 90 % de B, 9,2 min 2 % de B, 10 min 2 % de B; caudal:

0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 10 (HPLC analítica): instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B, 0,5 min 2 % de B, 4,5 min 90 % de B, 6,5 min 90 % de B, 6,7 min 2 % de B, 7,5 min 2 % de B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

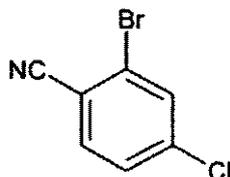
Procedimiento 11 (EM-CL): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4,6 mm; eluyente A: agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 % / l; eluyente B: acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 % / l; gradiente: 0,0 min 10 % de B → 7,0 min 95 % de B → 9,0 min 95 % de B; caudal: 0,0 min 1,0 ml/min → 7,0 min 2,0 ml/min → 9,0 min 2,0 ml/min; horno: 35 °C; detección UV: 210 nm.

Los compuestos de ejemplo que contienen un nitrógeno básico pueden aislarse dependiendo del procedimiento de purificación como base libre o en distintas formas de sal. El procedimiento de preparación describe con frecuencia la purificación mediante HPLC con adición de ácido fórmico (Procedimiento 5), lo que conduce al hidroformiato o con adición de otros ácidos, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico (Procedimiento 6) en lugar de ácido fórmico, aislándose el producto como clorhidrato. Como alternativa, el producto se puede purificar también mediante agitación en acetonitrilo o mediante HPLC preparativa sin adición de ácido (Procedimiento 7), aislándose el producto como base libre. Tanto de la base libre como del hidroformiato puede obtenerse mediante mezcla posterior con cloruro de hidrógeno en dioxano y evaporación en el rotavapor a su vez el clorhidrato del compuesto.

Compuestos de partida

20 Ejemplo 1A

2-bromo-4-cloro-benzonitrilo

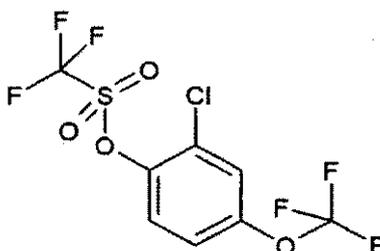


588 mg de ácido 2-bromo-4-clorobenzoico y 300 mg de urea se disuelven en diclorometano/metanol y se someten a rotavapor en 364 mg de óxido de aluminio. El residuo se irradia en el microondas a 150 °C en total durante 60 min. Después del enfriamiento se mezcla con acetato de etilo y agua, se retira mediante filtración y se separa la fase acuosa. La fase orgánica se lava con solución de hidrogenocarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico, se somete a rotavapor y después se seca al alto vacío. El producto se continúa haciendo reaccionar sin purificación adicional.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,72 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H).

30 Ejemplo 2A

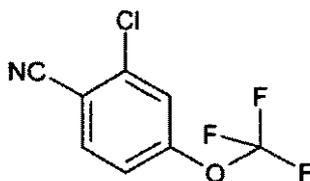
Trifluorometilsulfonato de 2-cloro-4-(trifluorometoxi)-fenilo



4,00 g de 2-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo en 50 ml de tolueno y 50 ml de una solución de fosfato de potasio al 30 % en agua se disponen a 0 °C, se mezclan lentamente con 3,82 ml de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico y se agitan durante 1,5 h a TA. La fase acuosa se separa y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El producto bruto se continúa haciendo reaccionar sin purificación hasta dar el Ejemplo 3A.

Ejemplo 3A

2-cloro-4-trifluorometoxi-benzonitrilo

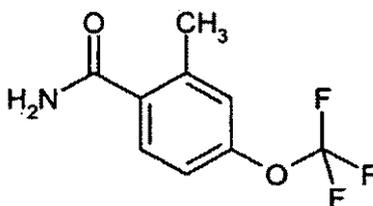


- 3,00 g del compuesto del Ejemplo 2A se disuelven en 12 ml de DMF desgasificado con 2,04 g de cianuro de cinc y 1,00 g de tetrakis(trifenilfosfin)paladio y se calientan con argón a 120 °C durante 2 h. Después del enfriamiento se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo y se extrae mediante agitación dos veces con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, después con solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo 10:1).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,62 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

Ejemplo 4A

- 10 2-metil-4-(trifluorometoxi)benzamida



- 795 mg (3,61 mmol) de ácido 2-metil-4-(trifluorometoxi)benzoico se calientan a reflujo con 4 ml (54,8 mmol) de cloruro de tionilo y una gota de DMF durante 30 min. Después del enfriamiento se añade gota a gota la solución de reacción lentamente a solución de amoníaco acuosa concentrada enfriada con hielo. El precipitado producido se aspira, se recoge en 30 ml de agua y se agita a 60 °C durante 1 h. Se deja enfriar, se retira el sólido mediante filtración y se seca al vacío. Rendimiento: 562 mg (71 % del valor teórico)

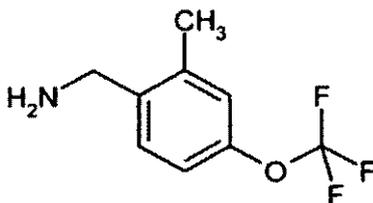
EM-CL (Procedimiento 2): T_r = 1,61 min.

EM (IEN $^+$): m/z = 220 (M+H) $^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,79 (sa, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,19-7,28 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

- 20 **Ejemplo 5A**

2-metil-4-(trifluorometoxi)-bencilamina



- 18,8 ml (18,8 mmol) de complejo de borano-THF (1 M) se disponen en argón y con enfriamiento con hielo. Se añade gota a gota una solución de 823 mg (3,76 mmol) de 2-metil-4-(trifluorometoxi)benzamida (Ejemplo 4A) en 80 ml de THF y a continuación se agita durante 8 h a reflujo. Con enfriamiento con hielo se añaden gota a gota 80 ml de ácido clorhídrico 1 N (hasta la finalización de la formación de gas) y se calientan durante 1 h a reflujo. A continuación se ajusta de forma alcalina la mezcla de reacción con hidróxido sódico 1 N, se extrae tres veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se retira al vacío. Se obtiene un aceite que se continúa haciendo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 732 mg (95 % del valor teórico).

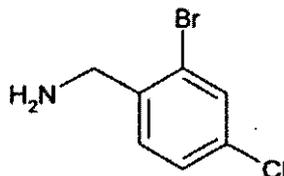
- 30 EM-CL (Procedimiento 3): T_r = 1,41 min.

EM (IEN $^+$): m/z = 206 (M+H) $^+$

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,32-7,40 (m, 1H), 6,99-7,11 (m, 2H), 3,95-4,01 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 6A

2-bromo-4-cloro-bencilamina

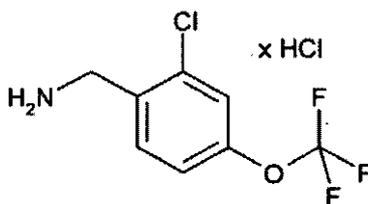


5 13,9 ml de complejo de borano-THF se disponen con enfriamiento con hielo. Lentamente se añade a esto una solución de 2,0 g de 2-bromo-4-clorobenzonitrilo (Ejemplo 1A) en 60 ml de THF. Después se calienta la mezcla de reacción durante 1 h a reflujo, se enfría y se mezcla gota a gota con enfriamiento con hielo con 20 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se calienta durante 1 h a reflujo y se deja enfriar. Para el acondicionamiento se ajusta de forma alcalina la solución con hidróxido sódico 1 N y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se somete a rotavapor. El producto bruto se continúa haciendo reaccionar sin purificación.

10 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,89$ (s, 2H), 7,35-7,45 (m [ABM], 2H), 7,55 (d, 1H).

Ejemplo 7A

Clorhidrato de 2-cloro-4-trifluorometoxi-bencilamina

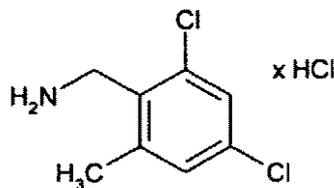


15 La preparación se realiza de forma análoga al Ejemplo 6A a partir del compuesto del Ejemplo 3A con tratamiento posterior con ácido clorhídrico 4 N en dioxano.

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

Ejemplo 8A

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



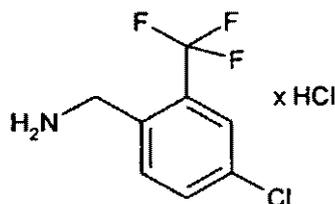
20 La preparación se realiza de forma análoga al Ejemplo 6A a partir de 2,4-dicloro-6-metil-benzonitrilo con tratamiento posterior con ácido clorhídrico 4 N en dioxano.

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

EM-CL (Procedimiento 13): $T_r = 2,44$ min, EM (EN+) = 190 (M+H) $^+$.

Ejemplo 9A

25 Clorhidrato de 4-cloro-2-trifluorometil-bencilamina

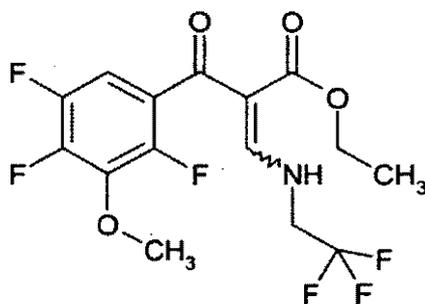


La preparación se realiza de forma análoga al Ejemplo 6A a partir de 4-cloro-2-trifluorometil-benzonitrilo con tratamiento posterior con ácido clorhídrico 4 N en dioxano.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 4,18 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,88-7,98 (m, 2H), 8,58 (sa, 3H).

5 Ejemplo 10A

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



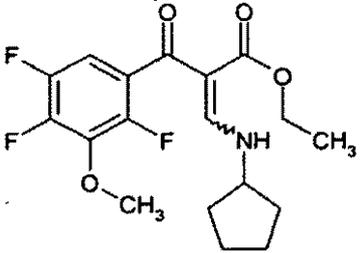
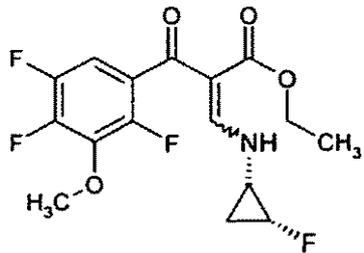
2,00 g (5,79 mmol) de éster etílico del ácido 3-oxo-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-propanoico (preparación véase Journal of Medicinal Chemistry (1995), 38 (22), 4478-87) se agitan a reflujo en 3,8 ml (4,14 g, 40,55 mmol) de anhídrido de ácido acético y 4,82 ml (4,29 g, 28,96 mmol) de trietilortoformiato durante 2 h. El disolvente se retira completamente a continuación en el rotavapor y el residuo se disuelve en 10 ml de etanol. A la solución enfriada con hielo se añaden gota a gota 1,03 g (10,43 mmol) de 2,2,2-trifluoro-1-aminoetano, se llevan a temperatura ambiente y a esta temperatura se continúan agitando durante una noche. Para el acondicionamiento se retira el disolvente y el residuo se continúa haciendo reaccionar sin etapas de purificación como producto bruto.

15 EM-CL (Procedimiento 2): T_r = 2,37 min, EM (EN+) = 386 (M+H) $^+$.

Los siguientes Ejemplos 11A a 14A se preparan de forma análoga al Ejemplo 10A a partir de las correspondientes aminas.

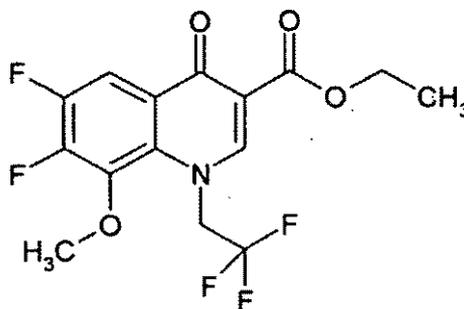
Ejemplo N°	Estructura	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición
11A enantiómero (S)		EM-CL (Procedimiento 1): T_r = 2,47 min EM (EN+): m/z = 400 (M+H) $^+$
12A		EM-CL (Procedimiento 1): T_r = 2,56 min EM (EN+): m/z = 346 (M+H) $^+$

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición
13A		EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,77$ min EM (EN+): $m/z = 372$ (M+H) ⁺
14A enantiómero (1S,2R)		EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,40$ min EM (EN+): $m/z = 382$ (M+H) ⁺

Ejemplo 15A

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



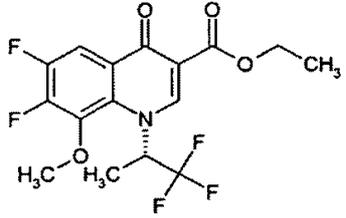
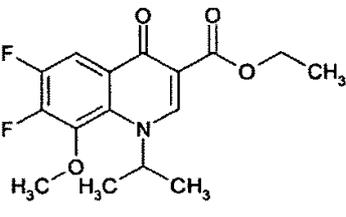
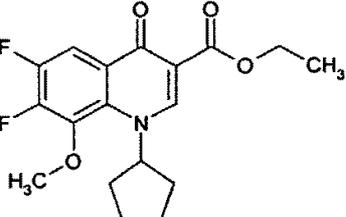
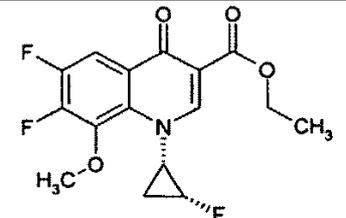
5

Con atmósfera de argón y enfriamiento con hielo se disponen 0,32 g (8,11 mmol) de hidruro sódico al 60 % en 5 ml de tetrahidrofurano y se añade lentamente gota a gota una solución de 2,23 g (5,79 mmol) del compuesto del Ejemplo 10A en 15 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se calienta a continuación a temperatura ambiente, se continúa agitando a esta temperatura durante 2 h y se deja reposar durante una noche. Para el acondicionamiento se añaden gota a gota 2 ml de ácido acético, se continúa agitando durante 5 min, se diluye con éster etílico de ácido acético, se lava varias veces con agua y una vez con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, la fase orgánica se seca sobre el sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se retira completamente en el rotavapor. El producto bruto se purifica previamente mediante cromatografía en columna con gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano/metanol 100/1 → 100/2) y después de la purificación fina se obtienen mediante la RP-HPLC preparativa (Procedimiento 5) 1,8 g de producto.

15

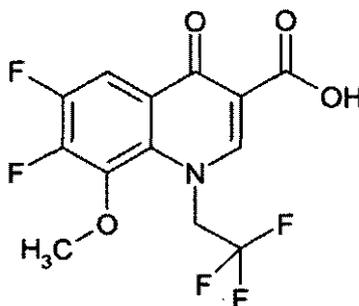
HPLC (Procedimiento 10): $T_r = 4,34$ min,EM (IQD (NH₃)) = 366 (M+H)⁺.RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,41$ (t, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,41 (c, 2H), 5,23 (c, 2H), 8,11 (dd, 1H), 8,33 (s, 1H).

Los Ejemplos 16A a 19A indicados en la siguiente tabla se preparan de forma análoga al Ejemplo 15A.

Ejemplo N°	Estructura	Reactante Ejemplo N°	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición
16A enantiómero (S)		11A	EM-CL (Procedimiento 1): T_r = 2,22 min EM (EN+): $m/z = 380 (M+H)^+$
17A		12A	EM-CL (Procedimiento 1): T_r = 2,16 min EM (EN+): $m/z = 326 (M+H)^+$
18A		13A	EM-CL (Procedimiento 3): T_r = 2,46 min EM (EN+): $m/z = 352 (m+H)^+$
19A enantiómero (1S,2R)		14A	EM-CL (Procedimiento 2): T_r = 1,76 min EM (EN+): $m/z = 342 (M+H)^+$

Ejemplo 20A

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



5 800 mg (2,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 15A se disponen en una mezcla de 25 ml de ácido acético-agua-ácido sulfúrico 12:8:1 y se agitan durante una noche a reflujo. Para el acondicionamiento se retira en gran parte el disolvente en el rotavapor, el residuo se ajusta a pH 3 con enfriamiento con hielo cuidadosamente con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, la suspensión se diluye con agua, el precipitado se retira mediante aspiración y después del secado del residuo de la filtración al alto vacío se obtienen 575 mg del compuesto del título.

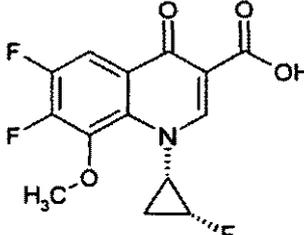
EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,41$ min, EM (EN+) = 338 (M+H)⁺.

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

Los siguientes Ejemplos 21A a 24A se preparan de forma análoga al Ejemplo 20A.

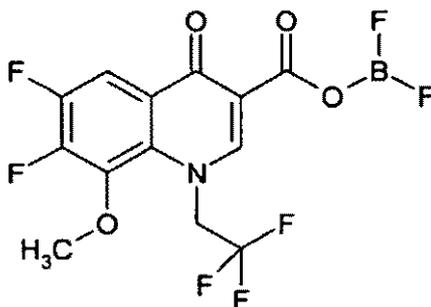
Ejemplo N°	Estructura	Reactante	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición de HPLC (procedimiento)/ valor de medición de EM (procedimiento)/ valor de medición
21A enantiómero (S)		16A	HPLC (Procedimiento 10): $T_r = 4,54$ min EM (IEN+): m/z = 374 (M+Na) ⁺
22A		17A	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,27$ min EM (EN+): m/z = 298 (M+H) ⁺
23A		18A	EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,40$ min EM (EN+): m/z = 324 (M+H) ⁺

(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Reactante	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición de HPLC (procedimiento)/ valor de medición de EM (procedimiento)/ valor de medicin
24A enantiómero (1S,2R)		19A	EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 1,84$ min EM (EN+): $m/z = 313$ (M+H) ⁺

Ejemplo 25A

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



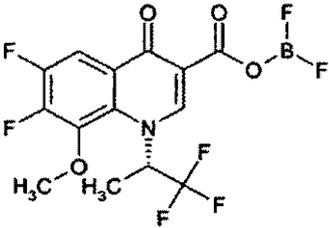
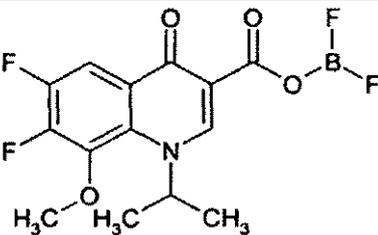
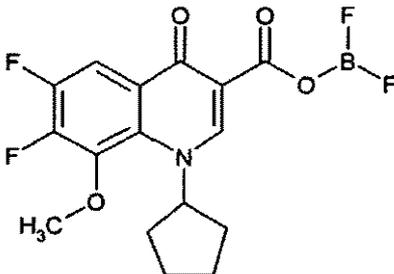
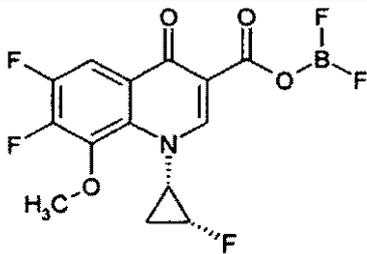
5

1,5 g (4,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 20A se disponen en 10 ml de tetrahidrofurano, a continuación se mezclan con 6,81 ml (7,63 g, 53,75 mmol) de complejo de trifluoruro de boro-dietiléter y se continúan agitando durante una noche a 70 °C. Para el acondicionamiento se mezcla la mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente con 50 ml de dietiléter, se agita durante 20 min y se retira mediante aspiración el precipitado producido.

10 Después del secado del residuo al alto vacío se obtienen 1150 mg del compuesto del título y se continúan haciendo reaccionar sin purificación.

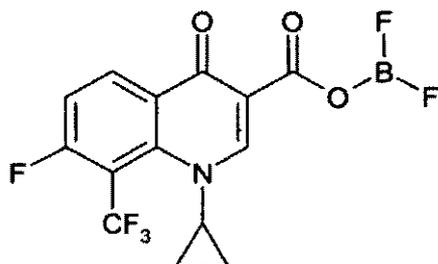
HPLC (Procedimiento 9): $T_r = 4,25$ min,EM (IQD (NH₃)) = 402 (M+NH₄)⁺.RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,21$ (s, 3H), 6,12 (c, 2H), 8,38 (dd, 1H), 9,66 (s, 1H).

15 Los siguientes Ejemplos 26A a 29A se preparan de forma análoga al Ejemplo 25A.

Ejemplo N°	Estructura	Reactante	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición
26A enantiómero (S)		21A	EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 1,98$ min EM (EN+): $m/z = 400$ (M+H) ⁺
27A		22A	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 1,83$ min EM (EN+): $m/z = 346$ (M+H) ⁺
28A		23A	EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 2,02$ min EM (EN+): $m/z = 372$ (M+H) ⁺
29A enantiómero (1S,2R)		24A	EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 1,74$ min EM (EN+): $m/z = 361$ (M+H) ⁺

Ejemplo 30A

Difluoroborato de [1-ciclopropil-7-fluoro-8-trifluorometil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]carbonilo



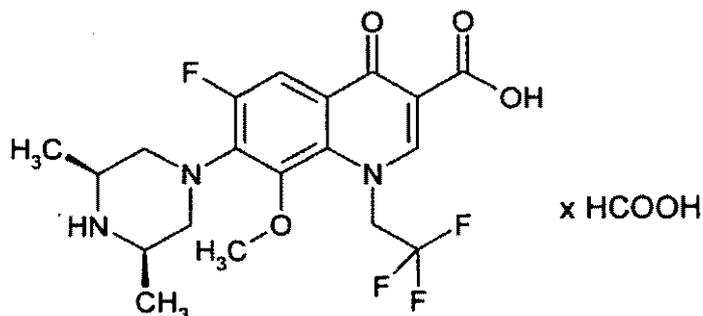
El compuesto se prepara de forma análoga al Ejemplo 25A a partir de ácido 1-ciclopropil-7-fluoro-8-trifluorometil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il]carboxílico (preparación: véase el documento DE 4301246).

EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,13$ min

EM (EN+): $m/z = 364$ (M+H)⁺

5 Ejemplo 31A

Hidroformiato de ácido 7-[(3RS,5SR)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



- 10 300,0 mg (0,78 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A y 213,6 mg (1,87 mmol) de *cis*-2,6-dimetilpiperazina se agitan en 6 ml de acetonitrilo durante una noche a 50 °C. El disolvente se retira completamente en el rotavapor, el residuo se agita a reflujo con una mezcla de 12 ml de etanol y 6 ml de trietilamina durante 1 h. Para el acondicionamiento se separa el disolvente en el rotavapor. Después de la purificación fina mediante la RP-HPLC preparativa (Procedimiento 5) se obtienen 260 mg del compuesto de interés.

HPLC (Procedimiento 9): $T_r = 3,76$ min,

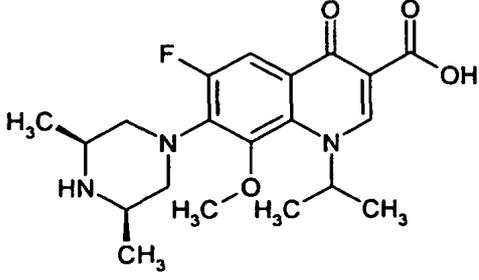
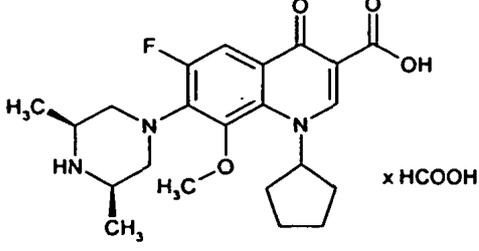
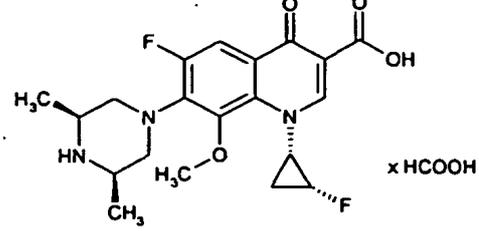
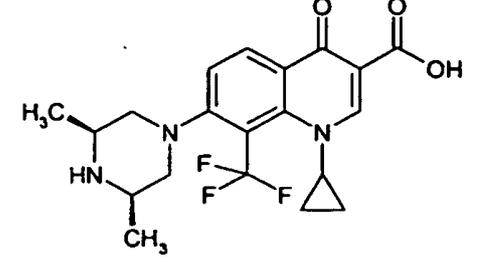
- 15 EM (IEN+) = 432 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,03$ (d, 6H), 2,82 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,77 (c, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).

Los siguientes Ejemplos 32A a 36A se preparan de forma análoga al Ejemplo 31A.

Ejemplo N°	Estructura	Reactante	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición de HPLC (procedimiento)/ valor de medición de EM (procedimiento)/valor de medición
32A Enantiómero (S)		26A	HPLC (Procedimiento 10): $T_r = 3,76$ min EM (IEN+): $m/z = 446$ (M+H) ⁺

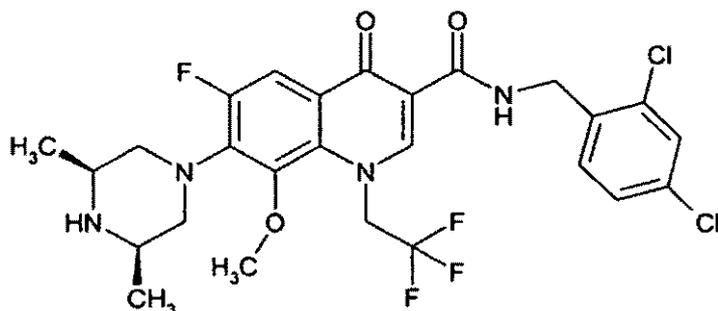
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Reactante	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición de HPLC (procedimiento)/ valor de medición de EM (procedimiento)/valor de medición
33A		27A	HPLC (Procedimiento 10): $T_r = 3,54$ min EM (ESI+): $m/z = 392$ (M+H) ⁺
34A		28A	HPLC (Procedimiento 9): $T_r = 3,84$ min EM (IQD (NH ₃)): $m/z = 418$ (M+H) ⁺
35A enantiómero (1S,2R)		29A	EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 1,02$ min EM (EN+): $m/z = 407$ (M+H) ⁺
36A		30A	EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 1,08$ min EM (EN+): $m/z = 410$ (M+H) ⁺

Ejemplo 37A

Amida de ácido *N*-(2,4-diclorobencil)-7-[(3RS,5RS)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-6-fluoro-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

5



5 5,20 g (10,58 mmol) de hidroformiato de ácido 7-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 31A) y 3,73 g (21,2 mmol) de 2,4-diclorobencilamina en 10,7 ml de dimetilformamida se mezclan con argón con 7,52 g (58,2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 7,71 g (14,81 mmol) de PyBOP y se agitan durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 1500 ml de éster etílico de ácido acético y se lava tres veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extraen una vez con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El residuo se agita con 30 ml de acetonitrilo. Después se retira mediante filtración el sólido y se seca al alto vacío. Se obtienen 6,80 mg del compuesto de interés como cocrystalizado con 1 equiv. de acetonitrilo. Para cantidades menores se puede purificar después de la extracción el residuo mediante HPLC preparativa (de acuerdo con uno de los Procedimientos 5 a 8).

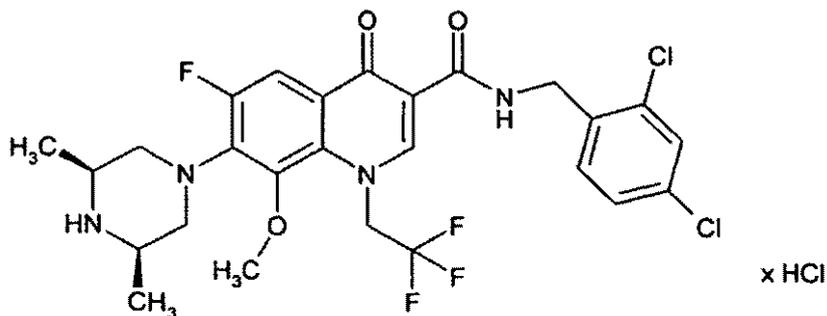
HPLC (Procedimiento 9): $T_r = 4,59$ min.

EM (IEN) = 589 (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,11$ (d, 6H), 2,01 (3H, CH₃CN), 2,82 (ta, 2H), 3,03-3,16 (m, 2H), 3,29 (da, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,69 (d, 2H), 5,25 (c, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,24 (t, 1H).

Ejemplo 38A

Clorhidrato de amida de ácido *N*-(2,4-diclorobencil)-7-[(3*RS*,5*RS*)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-6-fluoro-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



20 6780 mg del compuesto del Ejemplo 37A (contiene 1 equiv. de acetonitrilo) se disuelven en 4,3 ml de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano, se concentran en el rotavapor y después se secan al alto vacío. Rendimiento: 6730 mg (cuantitativamente).

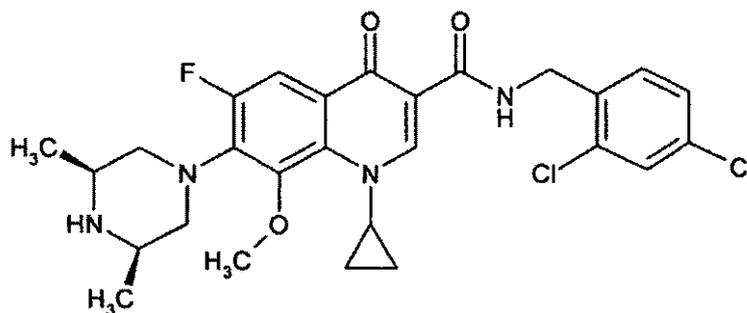
HPLC (Procedimiento 9): $T_r = 4,57$ min

EM (IEN): $m/z = 589$ (M+H)⁺

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,38$ (d, 6H), 3,222 (ta, 2H), 3,38-3,52 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 4,60 (d, 2H), 5,71 (c, 2H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,76 (sa, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,35 (sa, 1H), 10,10 (t, 1H).

Ejemplo 39A

Amida del ácido 1-ciclopropil-*N*-(2,4-diclorobencil)-7-[(3*RS*,5*SR*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



La preparación se realiza de forma análoga al Ejemplo 37A a partir de ácido 1-ciclopropil-7-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (preparación véase: Journal of Medicinal Chemistry, (1995), 38(22), 4478-87).

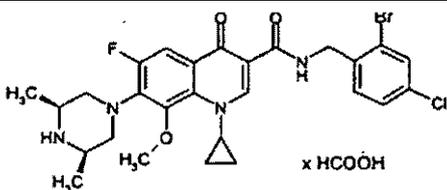
5 EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 1,77$ min,

EM (EN+) = 547 (M+H)⁺

A partir del mismo ácido que en el Ejemplo 39A y de forma análoga a la instrucción de preparación del Ejemplo 37A se preparan los Ejemplos 40A a 44A.

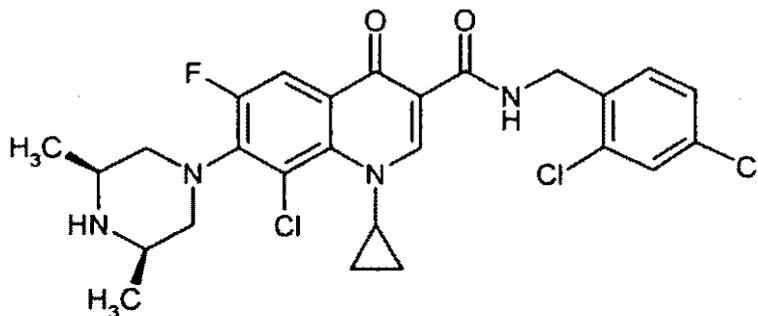
Ejemplo N°	Estructura	Reactante de amina Ejemplo N°	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición
40A		4-cloro-2-metil-bencilamina	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 1,85$ min EM (EN+): $m/z = 527$ (M+H) ⁺
41A		8A	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 1,91$ min EM (EN+): $m/z = 561$ (M+H) ⁺
42A		9A	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 1,91$ min EM (EN+): $m/z = 581$ (M+H) ⁺
43A		7A	EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 1,86$ min EM (EN+): $m/z = 597$ (M+H) ⁺

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Reactante de amina Ejemplo N°	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición
44A		6A	EM-CL (Procedimiento 2): T _r = 1,74 min EM (EN+): m/z = 591 (M+H) ⁺

Ejemplo 45A

- 5 Amida de ácido 8-cloro-1-ciclopropil-N-(2,4-diclorobencil)-7-[(3RS,5SR)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



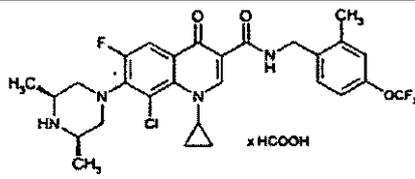
La preparación se realiza de forma análoga al Ejemplo 37A a partir del ácido 8-cloro-1-ciclopropil-7-[(3RS,5SR)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (preparación véase: documento DE 3635218) con hidroxibenzotriazol y EDC en lugar de PyBOP.

- 10 EM-CL (Procedimiento 2): T_r = 1,86 min.

EM (EN+) = 551 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,9 (m, 2H), 1,1 (d, 6H), 1,2-1,3 (m, 2H), 2,7-2,9 (m, 2H), 3,1-3,3 (m, 4H), 4,3 (m, 1H), 4,7 (d, 2H), 7,2 (dd, 2H), 7,4 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,9 (s, 1H), 10,2 (t, 1H).

- 15 A partir del mismo ácido que en el Ejemplo 45A y de forma análoga la instrucción de preparación del Ejemplo 37A se preparan los Ejemplos 46A y 47A.

Ejemplo N°	Estructura	Reactante de amina Ejemplo N°	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición
46A		5A	EM-CL (Procedimiento 1): T _r = 1,91 min EM (EN+): m/z = 581 (M+H) ⁺

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Reactante de amina Ejemplo N°	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición
47A		7A	EM-CL (Procedimiento 3): T _r = 2,02 min EM (EN+): m/z = 601 (M+H) ⁺

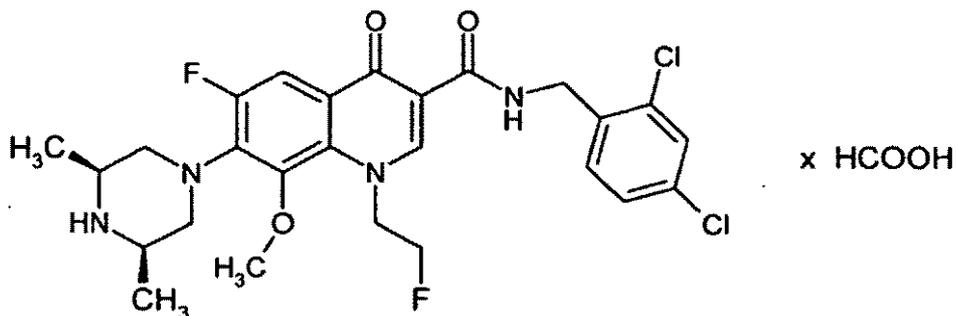
A partir de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(3-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (preparación: véase Journal of Medicinal Chemistry 1995, 38(22) 4478) y de forma análoga la instrucción de preparación del Ejemplo 37A se preparan los Ejemplos 48A a 50A.

5

Ejemplo N°	Estructura	Reactante de amina Ejemplo N°	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición
48A		Diclorobencilamina	EM-CL (Procedimiento 2): T _r = 2,05 min EM (EN+): m/z = 542 (M+H) ⁺
49A		5A	EM-CL (Procedimiento 1): T _r = 1,86 min EM (EN+): m/z = 563 (M+H) ⁺
50A		7A	EM-CL (Procedimiento 3): T _r = 1,98 min EM (EN+): m/z = 583 (M+H) ⁺

Ejemplo 51A

Hidroformiato de amida de ácido *N*-(4-bromo-2-clorobencil)-7-[(3*RS*,5*RS*)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



10

La preparación se realiza de forma análoga al Ejemplo 37A a partir de ácido 7-(*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (preparación véase: documento EP 0241206) y 2,4-diclorobencilamina.

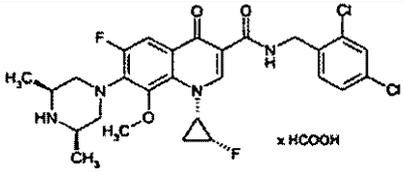
HPLC (Procedimiento 9): $T_r = 4,46$ min, EM (IEN) = 553 (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,15$ (d, 6H), 2,88-3,07 (m, 2H), 3,11-3,56 (m, 4H con la señal de agua del DMSO), 3,78 (s, 3H), 4,59 (d, 2H), 4,76 (dd, 2H), 4,95 (d, 2H), 7,35-7,50 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,27 (t, 1H).

De forma análoga a la instrucción de preparación del Ejemplo 37A se preparan a partir de distintos ácidos carboxílicos y bencilaminas los Ejemplos 52A a 57A.

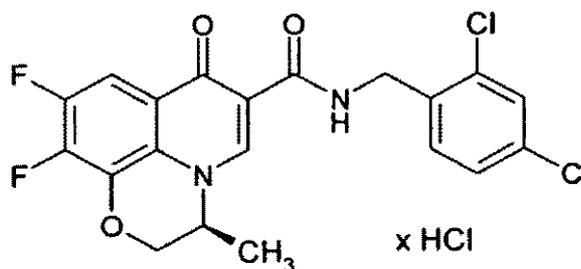
Ejemplo N°	Estructura	Reactantes Ejemplo N°	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición de HPLC (Procedimiento/valor de medición de EM (procedimiento)/valor de medición de espectro RMN
52A enantiómero (1S, 2R)		35A y 4-cloro-2-metilbencilamina	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 1,97$ min EM (EN+): m/z = 545 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 1,06$ (d, 6H), 1,43-1,68 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,72-2,91 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,77(s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,93/5,10 (2m, 1H), 7,19-7,32 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,08 (t, 1H)
53A enantiómero (S)		32A y 2,4-diclorobencilamina	HPLC (Procedimiento 9): $T_r = 4,75$ min EM (IEN): m/z = 603 (M+H) ⁺
54A		34A y 8A	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,18$ min EM (EN+): m/z = 589 (M+H) ⁺
55A		33A y 8A	EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 1,72$ min EM (EN+): m/z = 563 (M+H) ⁺
56A		36A y 2,4-diclorobencilamina	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,13$ min EM (EN+): m/z = 567 (M+H) ⁺

(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Reactantes Ejemplo Nº	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición de HPLC (Procedimiento)/(valor de medición de EM (procedimiento)/valor de medición de espectro RMN
57A enantiómero (1S, 2R)		35A y 2,4-diclorobencilamina	EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 1,97$ min EM (EN+): $m/z = 565$ (M+H) ⁺

Ejemplo 58A

(3S)-N-(2,4-diclorobencil)-9,10-difluoro-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida



5

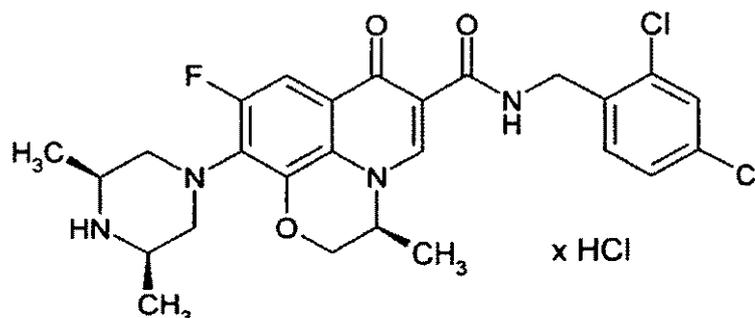
El compuesto se prepara de forma análoga a la instrucción del Ejemplo 37A a partir de ácido (3S)-9,10-difluoro-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxílico (preparación; véase Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30(12), 2283-2286) y 2,4-diclorobencilamina.

EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,59$ min10 EM (EN+): $m/z = 439$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,62$ (d, 3H), 4,38-4,54 (m, 3H), 4,71 (dd, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,71 (1H), 10,47 (t, 1H).

Ejemplo 59A

15 Clorhidrato de (3S)-N-(2,4-diclorobencil)-10-((3RS,5SR)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-9-fluoro-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolin-6-carboxamida



100 mg del compuesto del Ejemplo 58A se calientan en 2 ml de DMSO con 39 mg de *cis*-dimetilpiperazina y 69 mg de trietilamina durante una noche a 100 °C y a continuación otros 15 min a 150 °C. Después del enfriamiento se separa la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 6). Se obtienen 54 mg (41 % del valor teórico) del compuesto del título.

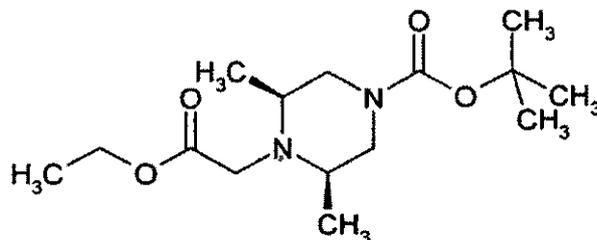
20

EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 1,66$ min

EM (EN+): $m/z = 533$ (M+H)⁺.

Ejemplo 60A

Terc-butiléster de ácido (3RS,5SR)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxílico



5

10

15

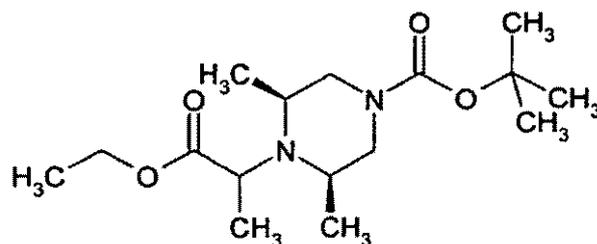
2,0 g (9,33 mmol) de *terc*-butiléster de ácido (3RS, 5SR)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxílico (preparación: Helvetica Chimica Acta 1990, 73 (4), 839-855), 2,3 g (18,67 mmol) de éster etílico de ácido cloroacético, 3,9 g (28,00 mmol) de carbonato de potasio y 0,5 g (2,80 mmol) de yoduro de potasio se agitan en 80 ml de acetonitrilo durante una noche a reflujo. Para el acondicionamiento, el acetonitrilo se concentra parcialmente en el rotavapor, se diluye con éster etílico de ácido acético, a continuación se lava dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico. Las fases acuosas combinadas se extraen una vez con éster etílico de ácido acético, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se retira completamente en el rotavapor. El residuo se recoge con ciclohexano y después de elución posterior a través de gel de sílice 60 mediante presión negativa (ciclohexano/éster etílico de ácido acético 100/10 → 80/10 → 40/10) se obtienen 2,5 g (88 % del valor teórico) del producto.

EM (IEN+): $m/z = 301$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,08$ (d, 6H), 1,28 (t, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,53 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,70-4,06 (m, 2H), 4,17 (c, 2H).

Ejemplo 61A

20 *Terc*-butiléster de ácido (3RS,5SR)-4-(2-etoxi-1-metil-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxílico



25

30

35

0,5 ml (377,2 mg, 3,73 mmol) de diisopropilamina se disponen en 2 ml de tetrahidrofurano a -10 °C, se mezclan lentamente con 2,3 ml (238,8 mg, 3,73 mmol) de solución de *n*-butillitio 1,6 M en tetrahidrofurano y se continúa agitando después de la adición realizada durante 10 min a 5 °C. 400,0 mg (1,33 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A se disponen en una mezcla de 4 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de triamida de ácido hexametilfosfórico a -78 °C, lentamente se añade la mitad de la solución de diisopropilamida de litio recién preparada, se continúa agitando durante 45 min a -78 °C, la reacción se calienta a -15 °C y se continúa agitando a esta temperatura durante 15 min. La mezcla se enfría de nuevo a -78 °C, a continuación se añaden gota a gota 0,1 ml (245,7 mg, 1,73 mmol) de yodometano disueltos en 1 ml de tetrahidrofurano y la reacción se calienta con agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se vuelve a enfriar a -78 °C, se mezcla con la solución restante de diisopropilamida de litio, se continúa agitando durante 45 min a -78 °C, se agita durante 20 min a -15 °C, se mezcla de nuevo con 0,1 ml (245,7 mg, 1,73 mmol) de yodometano a -78 °C gota a gota y durante una noche se lleva la mezcla lentamente con agitación a temperatura ambiente. Para el acondicionamiento se detiene la reacción con solución de cloruro de amonio al 10 %, se diluye con éster etílico de ácido acético, a continuación se lava sucesivamente una vez con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se retira completamente en el rotavapor. El residuo se somete a cromatografía para la purificación fina a través de gel de sílice 60 mediante presión negativa (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético 40/10) y se obtienen 265 mg (58 % del valor teórico) de producto.

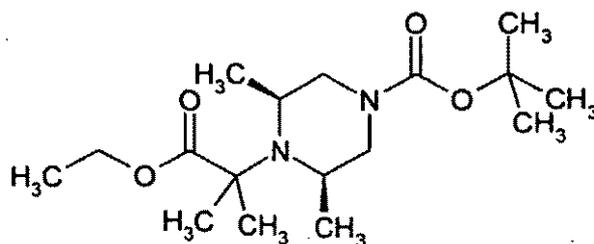
HPLC (Procedimiento 10): $T_r = 3,70$ min;

EM (IEN+): $m/z = 315$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 1,01$ (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 1,27 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 2,78-2,95 (m, 3H), 3,03 (m, 1H), 3,53-3,83 (m, 3H: en esto 3,78 (c, 1H)), 4,18 (c, 2H).

5 Ejemplo 62A

Terc-butiléster de ácido (3RS,5SR)-4-(2-etoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxílico



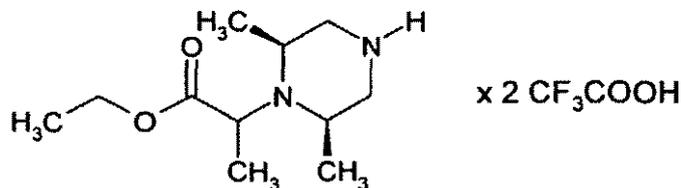
A partir del experimento descrito en el Ejemplo 61A se obtienen como segundo producto 70 mg del compuesto del título.

10 HPLC (Procedimiento 10): $T_r = 4,02$ min;

EM (IEN+): $m/z = 329$ (M+H)⁺

Ejemplo 63A

Bistrifluoroacetato de éster etílico de ácido 2-[(2RS,6SR)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoico



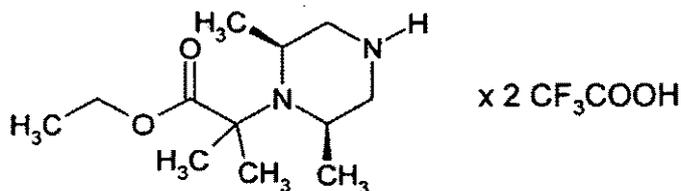
15 120,0 mg (0,38 mmol) del compuesto del Ejemplo 61A se disuelven en 2 ml de una mezcla de ácido trifluoroacético/diclorometano (1/1) y se continúan agitando durante 20 min a temperatura ambiente. Para el acondicionamiento se retira el disolvente completamente en el rotavapor y después del secado al alto vacío se obtienen 155 mg (92 % del valor teórico) de producto.

EM (IEN+): $m/z = 214$ (M+H)⁺;

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,31$ -1,43 (m, 6H), 1,57 (d, 3H), 1,69 (d, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,92-4,48 (m, 7H).

Ejemplo 64A

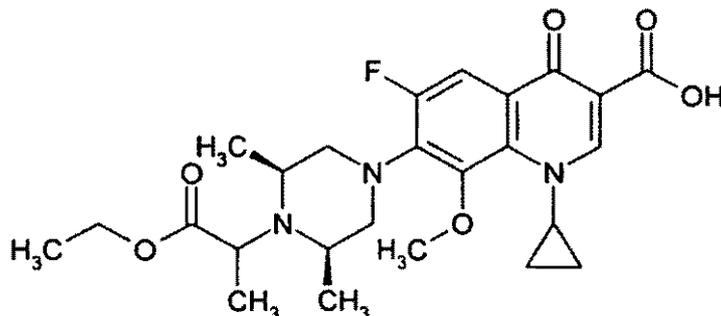
Bistrifluoroacetato de éster etílico de ácido 2-[(2RS,6SR)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-2-metilpropanoico



25 De forma análoga al Ejemplo 63A se obtiene a partir del Ejemplo 62A el compuesto del título. Se hace reaccionar directamente hasta dar el Ejemplo 66A.

Ejemplo 65A

Ácido 1-ciclopropil-7-[(3RS,5SR)-4-(2-etoxi-1-metil-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



- 5 Para la liberación de la base del compuesto del Ejemplo 63A se disponen 120,2 mg (0,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 63A en 2 ml de diclorometano/acetonitrilo (1/1), a continuación se mezclan con 400 mg de poliestireno de tris-(2-aminoetil)amina, se continúa agitando durante 20 min a temperatura ambiente, se filtra, el residuo se lava con diclorometano y el diclorometano se retira mediante destilación en el rotavapor con una presión negativa de 50 kPa (500 mbar). A esta solución se añaden 155,0 mg (0,35 mmol) de difluoridoborato de (1-ciclopropil-6-7-difluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)-carbonilo (preparación: véase Journal of Medicinal Chemistry 1995, 38(22), 4478-4487) y la reacción se agita durante una noche a 50 °C. El disolvente se retira completamente en el rotavapor, el residuo se mezcla con 2,5 ml de trietilamina y 5,0 ml de etanol y se agita a reflujo durante 1 h. Los disolventes se eliminan mediante rotavapor y después de la purificación fina del residuo mediante la RP-HPLC (Procedimiento 5) se obtienen 45 mg (26 % del valor teórico) de producto.

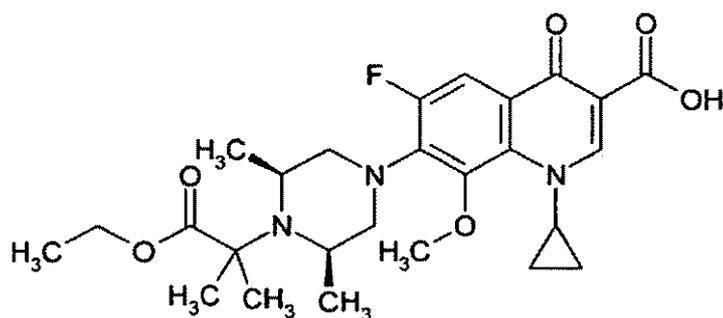
15 HPLC (Procedimiento 9): $T_r = 3,85$ min;

EM (IEN⁺): $m/z = 490$ (M+H)⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,93-1,10$ (m, 5H: en esto 1,08 (d, 3H)), 1,12-1,24 (m, 5H: en esto 1,18 (d, 3H)), 1,28-1,39 (m, 6H), 3,10 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (c, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,22 (c, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,81 (s, 1H).

20 Ejemplo 66A

Ácido 1-ciclopropil-7-[(3RS,5SR)-4-(2-etoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



De forma análoga al Ejemplo 65A se prepara a partir del compuesto del Ejemplo 64A el compuesto del título.

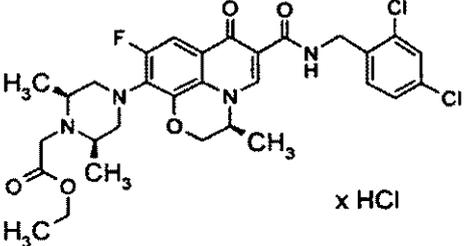
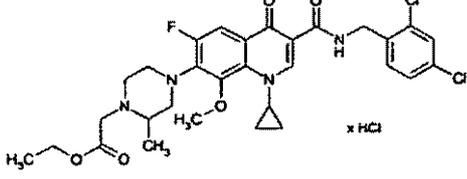
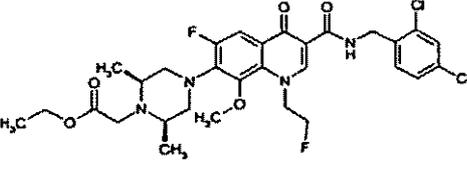
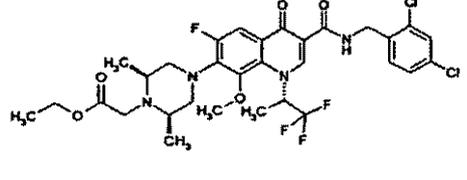
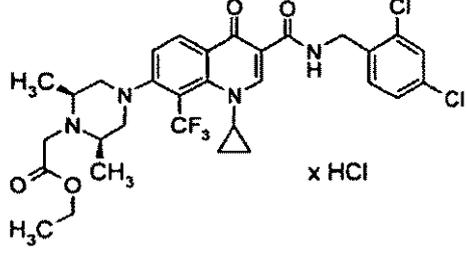
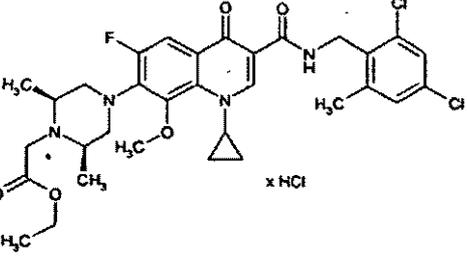
25 EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,13$ min;

EM (EN⁺): $m/z = 504$ (M+H)⁺.

Ejemplos de realización**Instrucción de trabajo general 1: alquilación de los derivados de piperazina**

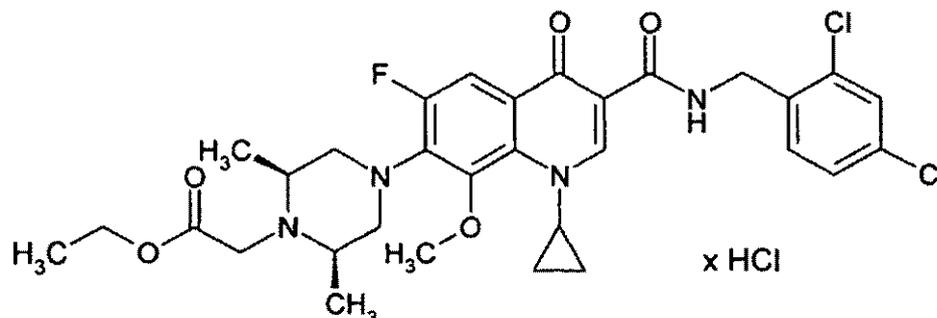
- 30 El derivado de piperazina (1 equiv.), 2,5 equiv. de agente de alquilación, 4,5 equiv. de carbonato de potasio y 0,3 equivalentes de yoduro de potasio se agitan en acetonitrilo durante una noche a reflujo. La preparación enfriada se diluye con diclorometano, a continuación se lava dos veces con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico,

Ejemplos 3 a 8.

Ejemplo N°	Estructura	Reactantes Ejemplo N°	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición de HPLC (procedimiento)/ valor de medición de EM (procedimiento)/valor de medición de espectro de RMN
3	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	59A	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,19$ min EM (EN+): $m/z = 619$ (M+H) ⁺
4	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	48A	EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,21$ min EM (EN+): $m/z = 619$ (M+H) ⁺
5	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	51A	HPLC (Procedimiento 9): $T_r = 4,66$ min EM (IEN): $m/z = 639$ (M+H) ⁺
6	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	53A	HPLC (Procedimiento 9): $T_r = 4,93$ min EM (IEN): $m/z = 689$ (M+H) ⁺
7	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	56A	EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 2,78$ min EM (EN+): $m/z = 653$ (M+H) ⁺
8	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	41A	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,56$ min EM (EN+): $m/z = 647$ (M+H) ⁺

Ejemplo 9

Clorhidrato de 4-[3-{1-ciclopropil-[(2,4-diclorobencil)amino]carbonil}-1-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-il]- (2RS,6SR)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]acetato de etilo



- 5 1 g del compuesto del Ejemplo 39A se calienta con 343 mg de bromoacetato de etilo, 312 mg de yoduro de potasio y 590 mg de carbonato de potasio en 60 ml de acetonitrilo durante 2 h a reflujo. Después del enfriamiento se separa la mezcla de reacción mediante HPLC (Procedimiento 6). Se obtienen 862 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del título.

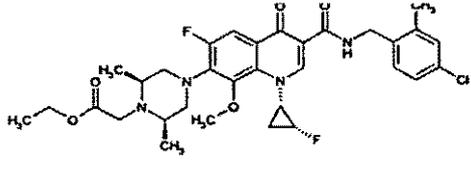
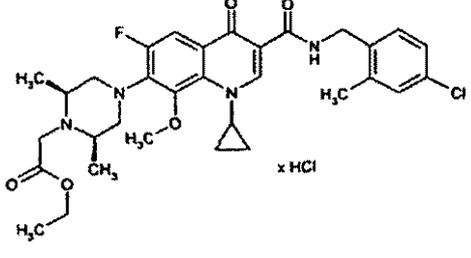
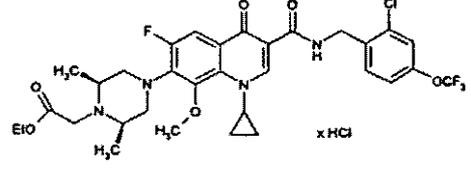
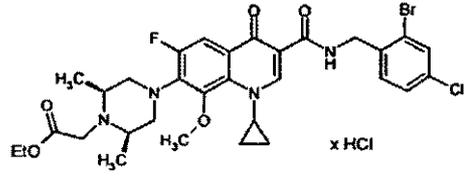
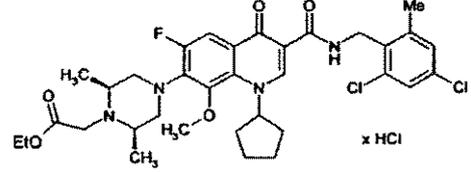
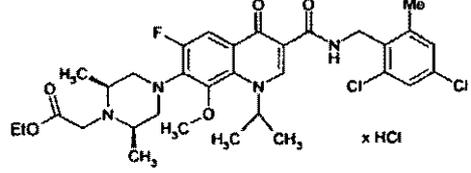
EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 2,39$ min, EM (IEN): $m/z = 633$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,98$ (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 1,29 (t, 3H), 1,33 (d, 6H), 3,35-3,69 (m, 4H), 3,72-3,90 (m, 5H: en esto 3,79 (s, 3H)), 4,11 (m, 1H), 4,23-4,51 (m, 4H: en esto 4,29 (c, 2H)), 4,59 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,22 (t, 1H).

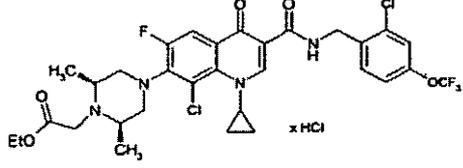
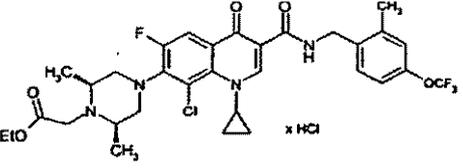
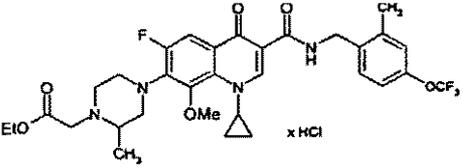
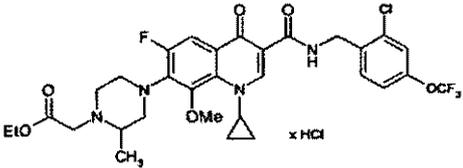
De acuerdo con la instrucción de trabajo general 1 se preparan a partir de los reactantes indicados los siguientes Ejemplos 10 a 22.

Ejemplo N°	Estructura	Reactantes Ejemplo N°	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición de HPLC (procedimiento)/ valor de medición de EM (procedimiento)/valor de medición de espectro de RMN
10		39A	EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,31$ min EM (EN+): $m/z = 619$ (M+H) ⁺
11		48A	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,16/2,47$ min EM (EN+): $m/z = 619$ (M+H) ⁺
12		42A	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,55$ min EM (EN+): $m/z = 667$ (M+H) ⁺

(continuación)

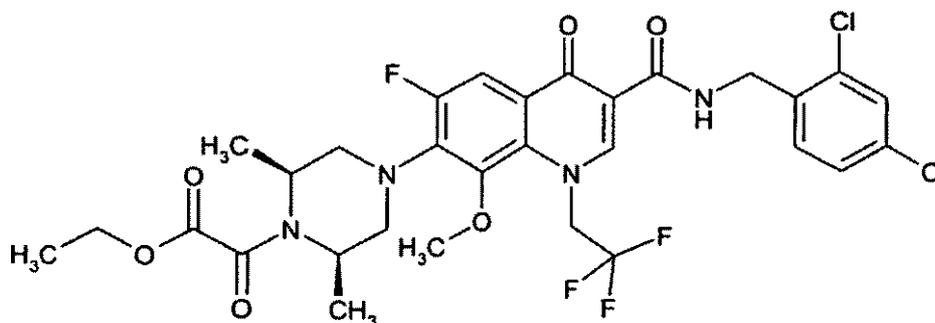
Ejemplo N°	Estructura	Reactantes Ejemplo N°	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición de HPLC (procedimiento)/ valor de medición de EM (procedimiento)/valor de medición de espectro de RMN
13		52A	LC-MS (Procedimiento 3): $T_r = 2,35$ min EM (EN+): $m/z = 631$ (M+H) ⁺
14		40A	EM-CL (Procedimiento 1): $= 2,41$ min EM (EN+): $m/z = 613$ (M+H) ⁺
15		43A	EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 2,46$ min EM (EN+): $m/z = 683$ (M+H) ⁺
16		44A	EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 2,38$ min EM (EN+): $m/z = 677/679$ (M+H) ⁺
17		54A	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,91$ min EM (EN+): $m/z = 675$ (M+H) ⁺
18		55A	EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 2,54$ min EM (EN+): $m/z = 649$ (M+H) ⁺

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Reactantes Ejemplo N°	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición de HPLC (procedimiento)/ valor de medición de EM (procedimiento)/valor de medición de espectro de RMN
19		47A	EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,58$ min EM (EN+): $m/z = 687$ (M+H) ⁺
20		46A	EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 2,52$ min EM (EN+): $m/z = 667$ (M+H) ⁺
21		49A	EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 2,27$ min EM (EN+): $m/z = 649$ (M+H) ⁺
22		50A	EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 2,32$ min EM (EN+): $m/z = 669$ (M+H) ⁺

Ejemplo 23

5 ((2RS,6SR)-4-[3-[[2,4-diclorobencil]amino]carbonil]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]-2,6-dimetilpiperazin-1-il)(oxo)acetato de etilo



200 mg del compuesto del Ejemplo 37A se disuelven en 3 ml diclorometano y 0,26 ml de piridina, después se mezclan con 71 μ l de cloruro de éster etílico de ácido oxálico. Se deja agitar la mezcla durante 3 h a TA. Para el acondicionamiento se diluye la mezcla con éster etílico de ácido acético; se extrae mediante agitación dos veces con

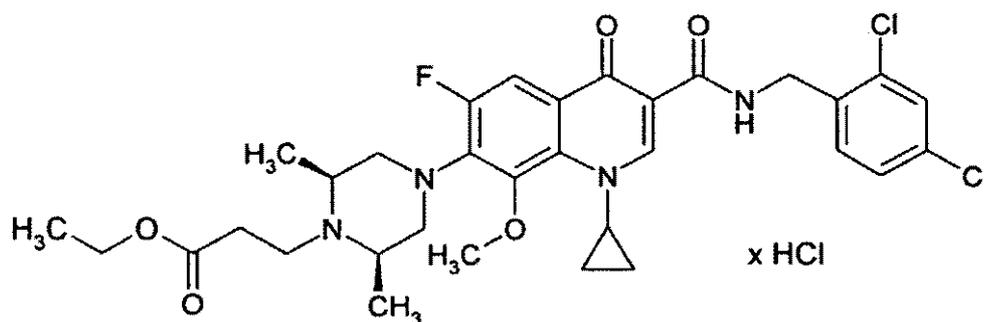
agua, una vez con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y una vez con solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se concentra al vacío y se seca al alto vacío. Se obtienen 220 mg del compuesto del título.

EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 3,19$ min

5 EM (EN+): $m/z = 689$ (M+H)⁺.

Ejemplo 24

Clorhidrato de amida de ácido 1-ciclopropil-*N*-(2,4-diclorobencil)-7-[(3*RS*,5*SR*)-3,5-dimetil-4-(2-etoxicarbonil-etil)piperazin-1-il]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



10 150 mg del compuesto del Ejemplo 39A se disponen con 4 equiv. de perclorato de litio y se mezclan con éster etílico de ácido acrílico en exceso (aproximadamente 400 μ l). La suspensión se agita durante 12 h a TA y después se purifica directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 6). Se obtienen 79 mg (42 % del valor teórico) del compuesto del título.

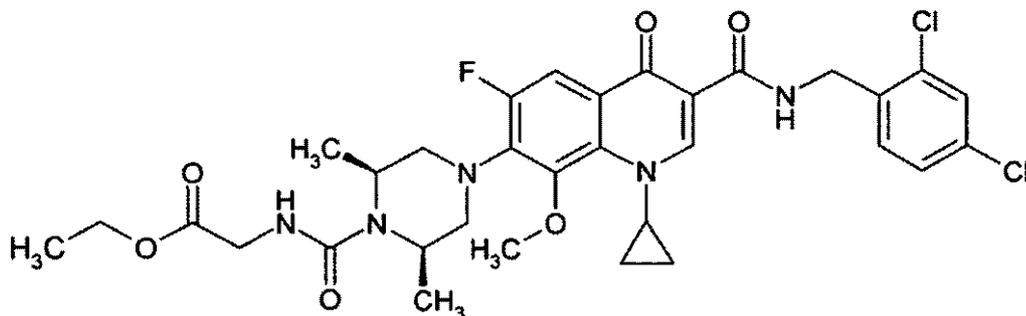
EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,09$ min

15 EM (EN+): $m/z = 647$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,97$ (m, 2H), 1,11 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 1,37 (d, 6H), 2,94 (m, 2H), 3,43-3,68 (m, 8H), 3,71 (s, 3H), 4,09 (m, 1H), 4,14 (c, 2H), 4,58 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,21 (t, 1H).

Ejemplo 25

20 Éster etílico de *N*-{[(2*RS*,6*SR*)-4-(1-ciclopropil-3-[(2,4-diclorobencil)-amino]carbonil]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}glicina



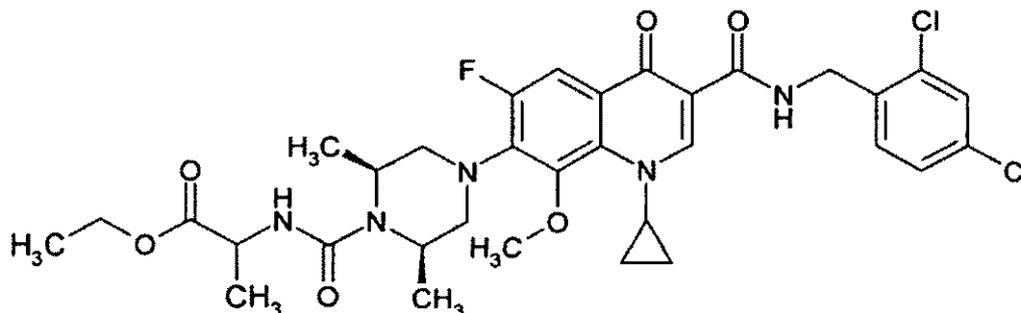
100 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 39A se añaden a una solución de 28 mg (0,22 mmol) de éster etílico de ácido acético de isocianato en 5 ml de diclorometano. Se deja agitar la mezcla de reacción durante una noche a TA. Después de la retirada del disolvente en el rotavapor se purifica el residuo mediante RP-HPLC (Procedimiento 6). Se obtienen 73 mg (59 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,88$ min

EM (IEN): $m/z = 676$ (M+H)⁺

Ejemplo 26

Éster etílico de ácido *N*-{[(2*RS*,6*SR*)-4-(1-ciclopropil-3-[(2,4-diclorobencil)amino]carbonil)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-il]-2,6-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}alánico



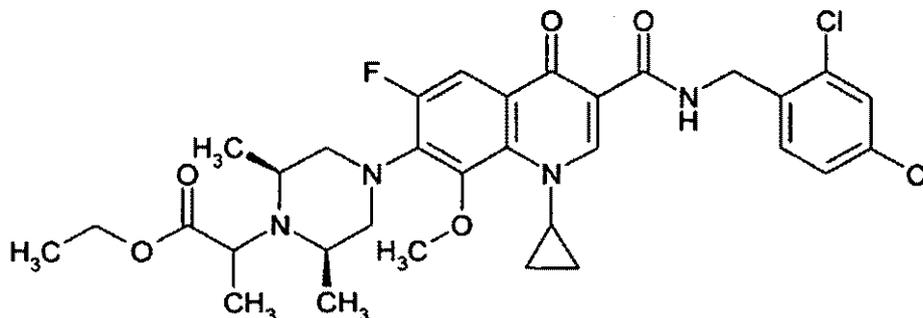
- 5 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 25 a partir del compuesto del Ejemplo 39A e isocianato de 1-etoxicarboniletilo.

EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 2,80$ min

EM (IEN): $m/z = 690$ (M+H)⁺

Ejemplo 27

- 10 Éster etílico de ácido 2-[(2*RS*,6*SR*)-4-(1-ciclopropil-3-[(2,4-diclorobencil)amino]carbonil)-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-il]-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoico



- 15 43,0 mg (0,08 mmol) del compuesto del Ejemplo 65A, 28,3 mg (0,16 mmol) de 2,4-diclorobencilamina y 77 μ l (57,1 mg, 0,44 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina se disponen en 5,2 ml de *N,N*-dimetilformamida, se mezclan con 104,5 mg (0,20 mmol) de PyBOP y la preparación se continúa agitando durante 3 h a temperatura ambiente. Para el acondicionamiento se mezcla la mezcla de reacción con éster etílico de ácido acético, se extrae mediante agitación dos veces con agua, las fases acuosas combinadas se extraen con éster etílico de ácido acético, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y el disolvente se separa completamente en el rotavapor. Después de la purificación fina del residuo obtenido mediante la RP-HPLC preparativa (Procedimiento 5) se obtienen 48 mg (92 % del valor teórico) de producto.

EM-CL (Procedimiento 2): $T_r = 2,22$ min, EM (EN+): $m/z = 647$ (M+H)⁺;

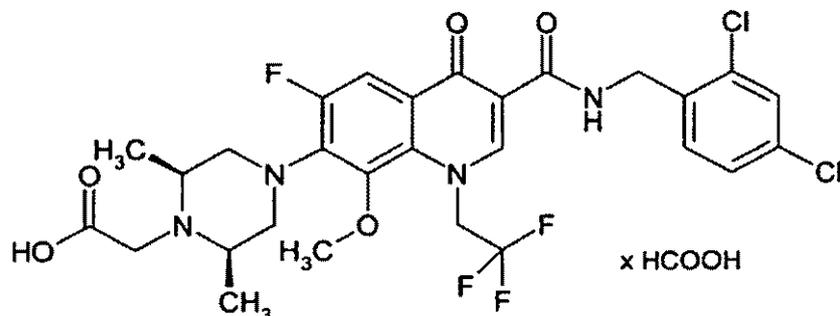
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,94$ (m, 2H), 1,06 (d, 3H), 1,11-1,21 (m, 5H: en esto 1,18 (d, 3H)), 1,28-1,39 (m, 6H), 2,98 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,89 (c, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,23 (c, 2H), 4,69 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,39 (t, 1H).

25 **Instrucción de trabajo general 2: saponificación del éster hasta dar ácidos carboxílicos**

- 1,0 equivalentes de éster y 5,0 equivalentes de solución de hidróxido de litio 1 M se agitan durante una noche en dioxano a temperatura ambiente. Para el acondicionamiento se diluye la reacción con agua, a continuación se ajusta con ácido clorhídrico 1 M a pH 3, se extrae tres veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico. El sulfato sódico se retira mediante filtración y el disolvente se retira completamente en el rotavapor. Después de la purificación fina mediante la RP-HPLC preparativa (procedimiento 5 o 6) se obtiene el compuesto de interés.

Ejemplo 28

Hidroformiato de ácido {(2RS,6SR)-4-[3-[(2,4-diclorobencil)amino]carbonil]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidroquinolin-7-il]-2,6-dimetilpiperazin-1-il}etanoico



- 5 45,0 mg (0,06 mmol) del compuesto del Ejemplo 1 se disuelven en ml de dioxano, a continuación se mezclan con 0,31 ml (0,31 mmol) de solución de hidróxido de litio 1 M y se continua agitando durante una noche a temperatura ambiente. Para el acondicionamiento se retira el disolvente en el rotavapor, el residuo se recoge con agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 M (pH 3) y el precipitado producido se disuelve con poco dimetilsulfóxido. A partir de la solución se obtiene después de la purificación fina mediante la RP-HPLC preparativa (Procedimiento 5) el compuesto de interés con 38 mg.

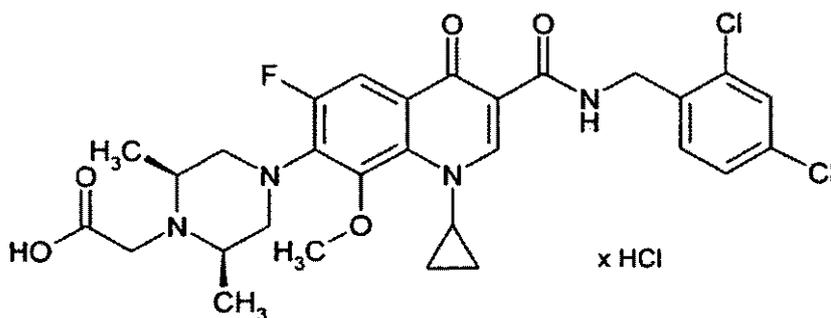
HPLC (Procedimiento 9): $T_r = 4,62$ min,

EM (IEN+) = 647 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,04$ (m, 6H), 2,90-3,85 (m, 11H: en esto 3,78 (s, 3H)), 4,69 (d, 2H), 5,70 (m, 2H), 7,36-7,48 (m, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 10,14 (t, 1H).

15 Ejemplo 29

Clorhidrato de ácido 4-[3-{1-ciclopropil-[(2,4-diclorobencil)amino]carbonil]-1-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-il}-(2RS,6SR)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]etanoico



- 20 200 mg del compuesto del Ejemplo 9 se disuelven en 5 ml de dioxano, a continuación se mezclan con 5 ml de solución de hidróxido de litio 1 M y se continua agitando durante 2 h a 50 °C. Para el acondicionamiento se retira el disolvente en el rotavapor, el residuo se recoge con agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 M (pH 3-4). El precipitado producido se retira mediante filtración, se continúa lavando con agua y se seca al alto vacío. Se obtienen 140 mg (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,10$ min, EM (IEN): $m/z = 605$ (M+H)⁺.

- 25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,99$ (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 1,38 (d, 6H), 3,46 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 4,68 (d, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 1H), 8,84 (s, 1H), 10,28 (t, 1H).

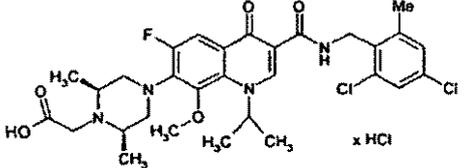
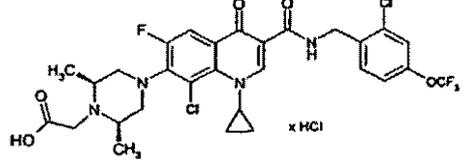
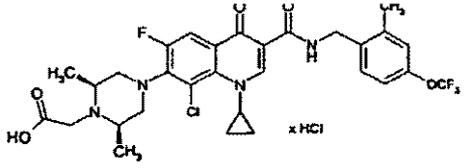
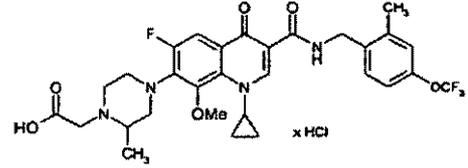
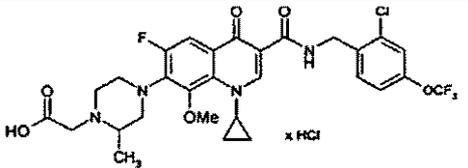
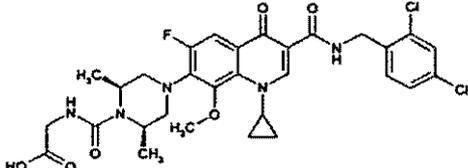
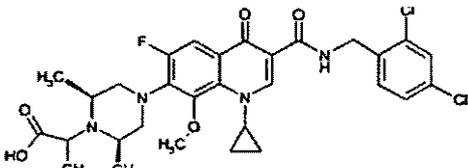
De forma análoga el Ejemplo 28 se obtienen de acuerdo con la instrucción de trabajo general 2 los Ejemplos 30 a 49 indicados en la siguiente tabla.

Ejemplo N°	Estructura	Reactantes Ejemplo N°	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición de HPLC (procedimiento)/ valor de medición de EM (procedimiento)/valor de medición
30		5	HPLC (Procedimiento 9): $T_r = 4,41$ min EM (IEN): $m/z = 611$ (M+H) ⁺
31		12	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,20$ min EM (IEN): $m/z = 639$ (M+H) ⁺
32		8	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,20$ min EM (IEN): $m/z = 619$ (M+H) ⁺
33		23	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 3,19$ min EM (IEN): $m/z = 689$ (M+H) ⁺
34		6	HPLC (Procedimiento 9): $T_r = 4,69$ min EM (IEN+): $m/z = 662$ (M+H) ⁺
35		14	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,07$ min EM (EN+): $m/z = 585$ (M+H) ⁺

(continuación)

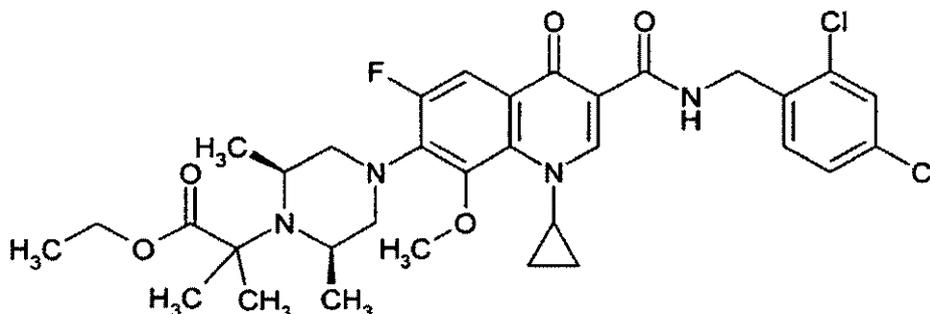
Ejemplo N°	Estructura	Reactantes Ejemplo N°	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición de HPLC (procedimiento)/ valor de medición de EM (procedimiento)/valor de medición
36		13	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,07$ min EM (IEN+): $m/z = 602$ (M+H) ⁺
37		3	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,19$ min EM (IEN): $m/z = 619$ (M+H) ⁺
38		24	EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 1,93$ min EM (EN+): $m/z = 619$ (M+H) ⁺
39		26	EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,64$ min EM (EN+): $m/z = 662$ (M+H) ⁺
40		15	EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,21$ min EM (EN+): $m/z = 655$ (M+H) ⁺
41		16	EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,13$ min EM (EN+): $m/z = 649/651$ (M+H) ⁺
42		17	EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,36$ min EM (EN+): $m/z = 647$ (M+H) ⁺

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Reactantes Ejemplo N°	Datos analíticos de EM-CL (procedimiento)/valores de medición de HPLC (procedimiento)/ valor de medición de EM (procedimiento)/valor de medición
43		18	EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,22$ min EM (EN+): $m/z = 621$ (M+H) ⁺
44		19	EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,23$ min EM (EN+): $m/z = 659$ (M+H) ⁺
45		20	EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,18$ min EM (EN+): $m/z = 639$ (M+H) ⁺
46		21	EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,13$ min EM (EN+): $m/z = 621$ (M+H) ⁺
47		22	EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 2,17$ min EM (EN+): $m/z = 641$ (M+H) ⁺
48		25	EM-CL (Procedimiento 3): $T_r = 2,88$ min EM (EN+): $m/z = 676$ (M+H) ⁺
49		27	HPLC (Procedimiento 9): $T_r = 4,31$ min EM (IEN): $m/z = 619$ (M+H) ⁺

Ejemplo 50

Éster etílico de ácido 2-[(2RS,6SR)-4-(1-ciclopropil-3-[[2,4-diclorobencil)amino]carbonil]-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-2-metilpropanoico



- 5 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 27 a partir del compuesto del Ejemplo 66A y 2,4-diclorobencilamina.

EM-CL (Procedimiento 1): $T_r = 3,02$ min.

EM (EN+): $m/z = 661$ (M+H)⁺.

B. Valoración de la eficacia fisiológica

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

Ensayos de citopatogenia de anti-HCMV (anti-citomegalovirus humano)

- Los compuestos de ensayo se usan como soluciones 50 milimolar (mM) en dimetilsulfóxido (DMSO). Ganciclovir[®], Foscarnet[®] y Cidofovir[®] sirven como compuestos de referencia. Después de la adición de respectivamente 2 μ l de las soluciones madre de DMSO 50, 5, 0,5 y 0,05 mM a respectivamente 98 μ l de medio de cultivo celular en la fila 2 A-H con determinación doble se llevan a cabo diluciones 1:2 con respectivamente 50 μ l de medio hasta la fila 11 de la placa de 96 pocillos. Los pocillos en las filas 1 y 12 contienen respectivamente 50 μ l de medio. En los pocillos se pipetea después respectivamente 150 μ l de una suspensión de 1×10^4 células (fibroblastos de prepucio humanos [NHDF]) (fila 1=control de células) o en las filas 2-12 una mezcla de células NHDF infectadas y no infectadas por HCMV (M.O.I. = 0,001 - 0,002), es decir, 1-2 células infectadas en 1000 células no infectadas. La fila 12 (sin sustancia) sirve como control de virus. Las concentraciones de ensayo finales se encuentran en 250 - 0,0005 μ M. Las placas se incuban durante 6 días a 37 °C / CO₂ al 5 %, es decir, hasta que están infectadas todas las células en los controles de virus (efecto citopatógeno [CPE] del 100 %). Los pocillos se fijan después mediante adición de una mezcla de formalina y colorante Giemsa y se tiñen (30 minutos), se lavan con agua bidestilada y se secan en el horno de secado a 50 °C. Después se evalúan visualmente las placas con un microscopio de luz transmitida (Plaque Multiplier de la empresa Technomara).

Los siguientes datos se pueden determinar a partir de las placas de ensayo:

CC₅₀ (NHDF) = concentración de sustancia en μ M a la que en comparación con el control de células no tratado no se pueden observar efectos citostáticos visibles en las células;

- 30 CE₅₀ (HCMV) = concentración de sustancia en μ M que inhibe el CPE (efecto citopático) el 50 % en comparación con el control de virus no tratado;

IS (índice de selectividad) = CC₅₀ (NHDF) / CE₅₀ (HCMV).

Los datos de eficacia *in vitro* representativos para los compuestos de acuerdo con la invención están reproducidos en la Tabla A:

Tabla A

Ejemplo N°	CC ₅₀ de NHDF [μ M]	CE ₅₀ de HCMV [μ M]	IS de HCMV
1	11,0	0,019	579
28	18,0	0,0023	8032

(continuación)

Ejemplo Nº	CC50 de NHDF [µM]	CE50 de HCMV [µM]	IS de HCMV
29	47,0	0,01	4700
30	47,0	0,008	5875
36	24,0	0,005	6402
49	94,0	0,018	5222

La idoneidad de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de infecciones por HCMV puede mostrarse en el siguiente modelo animal:

5 **Modelo de Gelfoam® de xenoinjerto de HCMV**

Animales:

Se obtienen ratones inmunodeficientes de 5-6 semanas de edad (16 - 20 g), Fox Chase SCID.NOD o NOD.CB17-Prkdc/J de criadores comerciales (Taconic M&B, Dinamarca; Jackson, EEUU). Los animales se mantienen en aisladores en condiciones estériles (incluyendo cama y pienso).

10 **Desarrollo de virus:**

Se desarrolla citomegalovirus humano (HCMV), cepa Davis o AD169 en fibroblastos de prepucio embrionarios humanos (células NHDF) *in vitro*. Después de la infección de las células NHDF con una multiplicidad de infección (M.O.I) de 0,01-0,03 se recogen las células infectadas por virus 5-10 días más tarde y se almacenan en presencia de Medio Esencial Mínimo (MEM), suero fetal bovino al 20 % (FKS) (v/v), glutamina al 1 % (v/v), penicilina/estreptavidina al 1 % (v/v) con DMSO al 10 % a -80 °C. Después de la dilución en serie de las células infectadas por virus en etapas de diez se realiza la titulación de células NHDF confluentes en placas de 24 pocillos después de la fijación y tinción con una solución de Giemsa-formaldehído.

Preparación de las esponjas, trasplante, tratamiento y evaluación:

Se humedecen esponjas de colágeno de 1x1x1 cm de tamaño (Gelfoam®, empresa Peasel & Lorey, Nº de pedido 407534; K. T. Chong y col., Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, pág. 439) en primer lugar con solución salina tamponada con fosfato (PBS), las burbujas de aire incluidas se retiran mediante desgasificación y después se almacenan en MEM, FKS al 10 % (v/v), glutamina al 1 % (v/v), penicilina/estreptavidina al 1 % (v/v). 1 x 10⁶ células NHDF infectadas por virus (infección por HCMV-Davis o HCMV AD169 M.O.I = 0,03) se desprenden 3 horas después de la infección y se añaden gota a gota en 20 µl de MEM, FKS al 10 % (v/v), glutamina al 1 % (v/v), penicilina/estreptavidina al 1 % (v/v) sobre una esponja húmeda. Las esponjas se incuban durante 3-4 horas para posibilitar la adhesión de las células. A continuación se incuban las esponjas después de la adición de medio (MEM, FKS al 10 %) (v/v), glutamina al 1 % (v/v), penicilina/estreptavidina al 1 % (v/v) durante una noche. Para el trasplante se anestesian los ratones inmunodeficientes con Avertin o con una mezcla de ketamina/xilazina/azepromazina, se retira el pelaje del dorso con ayuda de una rasuradora, se abre la epidermis 1-2 cm, se descarga y las esponjas húmedas se trasplantan debajo de la piel del dorso. La herida quirúrgica se cierra con adhesivo tisular o con grapas. 4 - 6 horas después del trasplante se pueden tratar los ratones por primera vez (el día de la operación se trata una vez). Los siguientes días se trata durante un periodo de tiempo de 8 días tres veces al día (7.00 horas y 14.00 horas y 19.00 horas), dos veces al día (8 horas y 18 horas) o una vez al día (9 horas) por vía peroral con sustancia. La dosis diaria asciende, por ejemplo, a 1 o 3 o 10 o 30 o 100 mg/kg de peso corporal, el volumen de administración es 10 ml/kg de peso corporal. La formulación de las sustancias se realiza en forma de una suspensión de tilosa/PBS al 0,5 % con DMSO al 0,2 % u otra mezcla adecuada que refuerce la solubilidad de las sustancias, por ejemplo, etanol al 2 %, solutol al 2,5 %, PBS al 95,5 %. 10 días después del trasplante y aproximadamente 16 horas después de la última administración de sustancia se sacrifican de forma indolora los animales y se retira la esponja. Las células infectadas por virus se liberan mediante digestión con colagenasa (330 U/ 1,5 ml) de la esponja y se almacenan en presencia de MEM, FKS al 10 % (v/v), glutamina al 1 % (v/v), penicilina/estreptavidina al 1 % (v/v), DMSO al 10 % a -140 °C. La evaluación se realiza después de diluciones en serie de las células infectadas por virus en etapas de diez mediante titulación de las células NHDF confluentes en placas de 24 pocillos después de fijación y tinción con una solución de Giemsa-formaldehído. La cantidad de las células infectadas o las partículas víricas infecciosas (ensayo de centro infeccioso) se determina después del tratamiento con sustancia en comparación con el grupo de control tratado con placebo. La evaluación estadística se realiza mediante programas informáticos adecuados, por ejemplo, GraphPad Prism.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse del siguiente modo 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.

Preparación:

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

Suspensión que se puede administrar por vía oral:

Composición:

- 15 1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel (goma de xantano de la empresa FMC, Pennsylvania, EEUU) y 99 g de agua.

10 ml de suspensión oral se corresponden con una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

Preparación:

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

Solución que se puede administrar por vía intravenosa:

Composición:

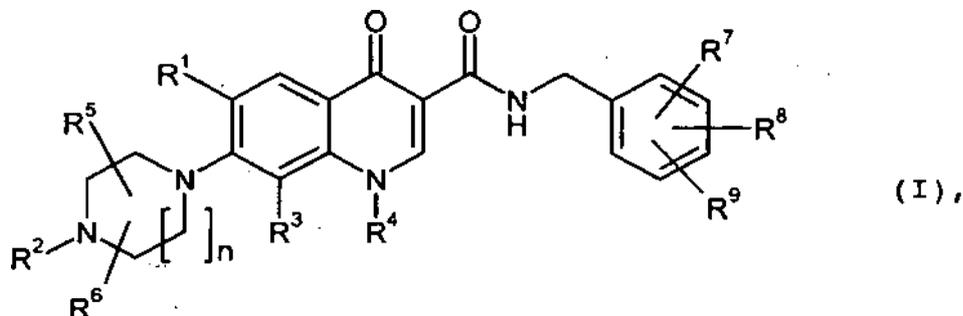
10-500 mg del compuesto del Ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para fines de inyección.

- 25 Preparación:

El compuesto del Ejemplo 1 se disuelve junto con polietilenglicol 400 en el agua con agitación. La solución se filtra a esterilidad (diámetro de poro 0,22 µm) y se carga en condiciones asépticas en botellas de infusión esterilizadas por calor. Estas se cierran con tapones de infusión y cápsulas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



5 en la cual

n representa un número 1 ó 2,

R^1 representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,

R^2 representa alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 aminocarbonilo o $-C(=O)-R^{10}$,

10 donde alquilo y alquilaminocarbonilo están sustituidos con un sustituyente, en donde el sustituyente se selecciona del grupo compuesto por hidroxycarbonilo y alcoxi C_1-C_6 carbonilo

y

R^{10} representa hidroxycarbonilo, alcoxi C_1-C_6 carbonilo, hidroxycarbonilmetilo o alcoxi C_1-C_6 carbonilmetilo,

15 R^3 representa halógeno, ciano, metoxi, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o etinilo,

15 R^4 representa alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 ,

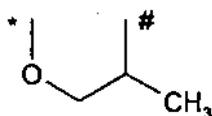
donde puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 amino, alquil C_1-C_6 carbonilo y alcoxi C_1-C_6 carbonilo

20 y

en donde cicloalquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 amino, alquil C_1-C_6 carbonilo y alcoxi C_1-C_6 carbonilo

25 o

R^3 y R^4 forman juntos con los átomos a los que están unidos un anillo mediante un grupo de fórmula



en donde

* es el lugar de unión al átomo de carbono, y

30 # es el lugar de unión al átomo de nitrógeno,

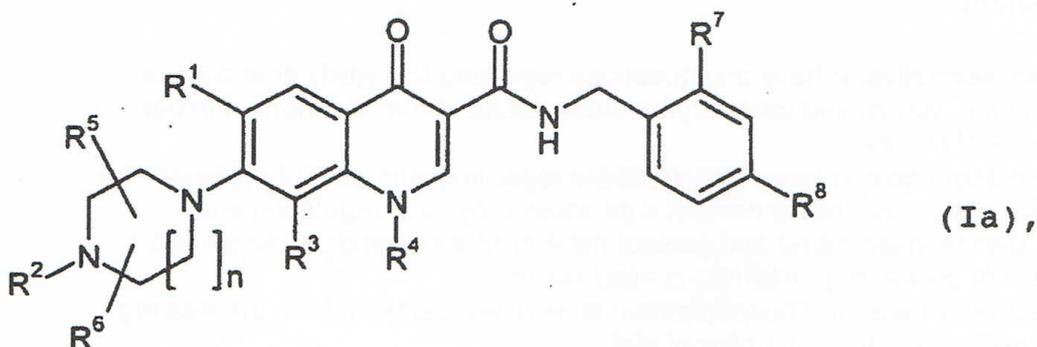
R^5 y R^6 representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo,

R^7 y R^8 representan independientemente entre sí halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 ,

35 R^9 representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 ,

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

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



en la cual

n representa el número 1,

R¹ representa hidrógeno o flúor,

R² representa alquilo C₁-C₄,

donde el alquilo está sustituido con un sustituyente, en donde el sustituyente se selecciona del grupo compuesto por hidroxicarbonilo y alcoxi C₁-C₆ carbonilo,

R³ representa flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o etinilo,

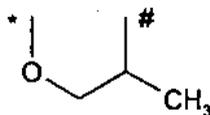
R⁴ representa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₅,

donde el alquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo y alcoxi C₁-C₃

y

donde cicloalquilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃, o

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



en donde

* es el lugar de unión al átomo de carbono y

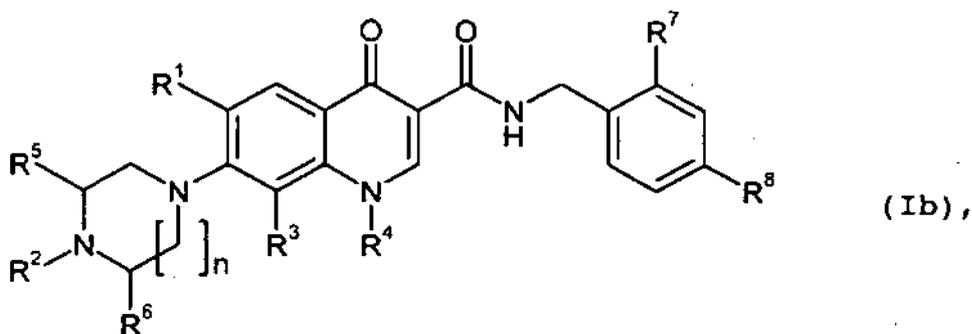
es el lugar de unión al átomo de nitrógeno,

R⁵ y R⁶ representan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

R⁷ y R⁸ representan independientemente entre sí flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃.

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

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** corresponde a la fórmula

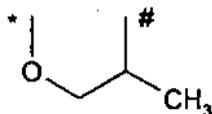


en la cual

n representa el número 1,

R¹ representa flúor,

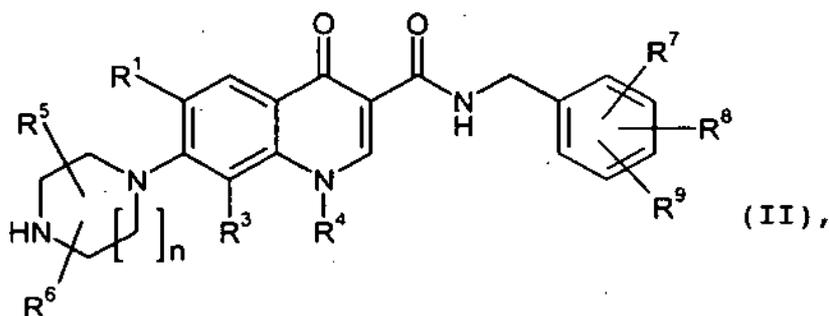
R² representa metilo o etilo,
 donde metilo y etilo están sustituidos con un sustituyente, en donde el sustituyente se selecciona del
 grupo compuesto por hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,
 R³ representa cloro, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,
 R⁴ representa metilo, etilo o ciclopropilo, donde el etilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes
 flúor,
 y
 donde ciclopropilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes flúor,
 o
 R³ y R⁴ forman juntos con los átomos a los que están unidos un anillo mediante un grupo de fórmula



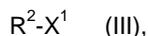
en donde
 * es el lugar de unión al átomo de carbono y
 # es el lugar de unión al átomo de nitrógeno,
 R⁵ y R⁶ representan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
 R⁷ y R⁸ representan independientemente entre sí cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o metilo

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

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



en la cual
 n, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ presentan el significado indicado en la reivindicación 1,
 reacciona, según el procedimiento [A] con un compuesto de fórmula



en la cual

R² representa alquilo C₁-C₆,
 en donde el alquilo está sustituido con un sustituyente alcoxi C₁-C₆ carbonilo,
 y
 X¹ representa halógeno, preferiblemente yodo, cloro o bromo o mesilato, tosilato o triflato

o
 según el procedimiento [B] con un compuesto de fórmula

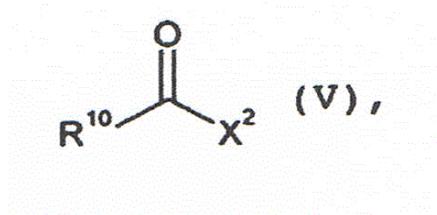


en la cual

R^{2a} representa el alquilo del alquilaminocarbonilo del radical R²,

en donde el alquilaminocarbonilo está sustituido con un sustituyente alcoxi C₁-C₆ carbonilo,

o
 según el procedimiento [C] con un compuesto de fórmula



en la cual

R^{10} presenta el significado indicado en la reivindicación 1 y X^2 representa halógeno, preferiblemente cloro o bromo

- 5 o
 en donde un compuesto, que se forma por la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) o (IV), según el procedimiento [D] se saponifica con una base dando el correspondiente ácido.
5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
- 10 6. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con un adyuvante farmacéuticamente aceptable inerte, no tóxico.
7. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones víricas.
- 15 8. Uso según la reivindicación 7, **caracterizado porque**, la infección vírica es una infección por el citomegalovirus humano (HCMV) o por otro representante del grupo de los virus herpes.
9. Medicamento según la reivindicación 6 para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones víricas.
10. Uso de una cantidad antivírica eficaz de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, de un medicamento según la reivindicación 6 o de un medicamento según la reivindicación 7 ó 8 para la producción de un medicamento para combatir infecciones víricas en el ser humano y en animales.