

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 518 966**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2006 E 06754657 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 1910330**

54 Título: **Tiazoles, pirroles y tiofenos sustituidos con heterocicilamida**

30 Prioridad:

15.07.2005 DE 102005033103

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.11.2014

73 Titular/es:

**AICURIS GMBH & CO. KG (100.0%)
FRIEDRICH-EBERT-STRASSE 475
42117 WUPPERTAL, DE**

72 Inventor/es:

**ZIMMERMANN, HOLGER;
BRÜCKNER, DAVID;
HENNINGER, KERSTIN;
HENDRIX, MARTIN y
RADTKE, MARTIN**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 518 966 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

Tiazoles, pirroles y tiofenos sustituidos con heterociclamida.

5 La presente invención se refiere a tiazoles, pirroles y tiofenos sustituidos con heterociclamida y a procedimientos para su producción, su utilización para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, así como a su utilización para la producción de fármacos destinados al tratamiento y/o a la profilaxis de enfermedades, en particular para su utilización como agentes antivirales, en particular contra citomegalovirus.

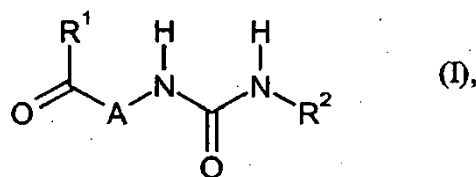
10 El documento WO 99/23091 describe compuestos heterocíclicos aromáticos como agentes antiinflamatorios, que entre otros también pueden ser adecuados para el tratamiento de infecciones virales y el documento WO 04/052852 describe derivados de 3-pirrolil-urea como agentes antivirales, que portan un carbociclo como sustituyente en la urea.

15 Si bien en el mercado hay agentes de acción antiviral de otra estructura, las terapias disponibles actualmente con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y cidofovir están asociadas con efectos secundarios graves, por ejemplo nefrotoxicidad, neutropenia o trombocitopenia. Además, regularmente puede producirse un desarrollo de resistencia. Por tanto son deseables nuevos agentes para una terapia eficaz.

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

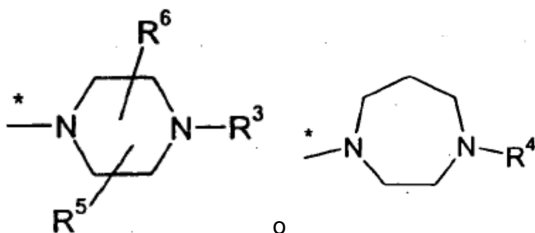
Sorprendentemente se ha encontrado que los heterociclos sustituidos descritos en la presente invención presentan una alta eficacia antiviral.

25 El objeto de la presente invención son compuestos de fórmula



30 en la que

R¹ representa un grupo de fórmula



35 en la que

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

40 R³ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

45 en el que el heteroarilo y fenilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, monofluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, aminocarbonilo y alquil C₁-C₆-aminocarbonilo,

50 R⁴ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

en el que el heteroarilo y fenilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo,

difluorometoxilo, monofluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, aminocarbonilo y alquil C₁-C₆-aminocarbonilo,

5 y

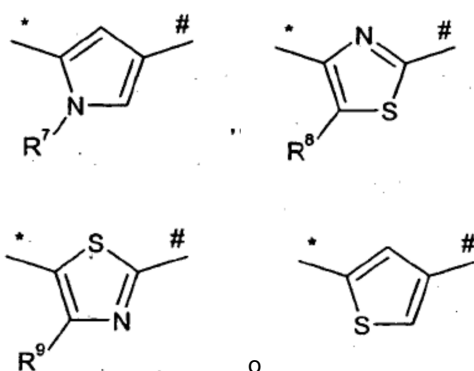
R⁵ y R⁶ representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo,

10 R² representa fenilo,

pudiendo estar el fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, monofluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo C₁-C₆ y alcoxilo C₁-C₆,

15

A representa un grupo de fórmula



20 en la que

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al átomo de nitrógeno de la urea,

25

R⁷ representa alquilo C₁-C₆,

pudiendo estar el alquilo sustituido con un sustituyente, siendo el sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

30

en el que el cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, monofluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, aminocarbonilo y alquil C₁-C₆-aminocarbonilo,

35

y

40 R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆,

pudiendo estar el alquilo sustituido con un sustituyente, siendo el sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

45

en el que el cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, monofluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, aminocarbonilo y alquil C₁-C₆-aminocarbonilo,

50

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

Son compuestos según la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales; los compuestos abarcados por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos abarcados por la fórmula (I), mencionados a continuación como ejemplos de formas de realización, y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos abarcados por la fórmula (I), mencionados a continuación, no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

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

Como sales, en el marco de la presente invención, se prefieren las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Pero también están comprendidas las sales, que en sí no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que por ejemplo pueden utilizarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arilo representa un resto carbocíclico, aromático, mono o bicíclico con por regla general de 6 a 10 átomos de carbono; a modo de ejemplo y preferentemente fenilo y naftilo.

Heteroarilo de 5 o 6 miembros representa, en el marco de la invención, en general un resto aromático monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo y hasta 4 heteroátomos de la serie S, O y/o N. El resto heteroarilo puede estar unido a través de un átomo de carbono o un heteroátomo. Por ejemplo y preferentemente se mencionan: tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo.

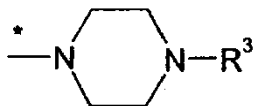
Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo con por regla general de 3 a 6 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo.

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

en la que

R¹ representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

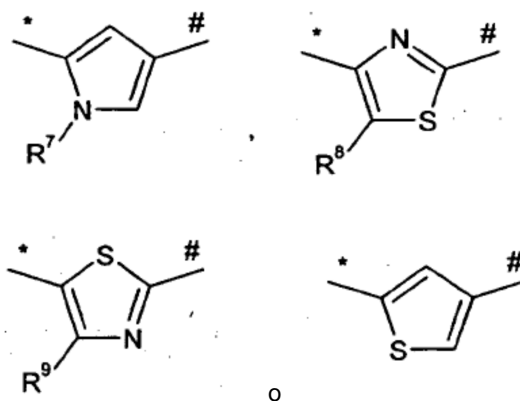
R³ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

en el que el heteroarilo y fenilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, monofluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, aminocarbonilo y alquil C₁-C₆-aminocarbonilo,

R² representa fenilo,

pudiendo estar el fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, monofluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo C₁-C₆ y alcoxilo C₁-C₆,

A representa un grupo de fórmula



en la que

5 * representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al átomo de nitrógeno de la urea,

10 R^7 representa alquilo C_1-C_6 ,

pudiendo estar el alquilo sustituido con un sustituyente, siendo el sustituyente de seleccionado entre el grupo constituido por cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_6-C_{10} y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

15 en el que el cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, monofluorometoxilo, trifluorometilitio, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, amino, alquil C_1-C_6 -amino, aminocarbonilo y alquil C_1-C_6 -aminocarbonilo,

20 y

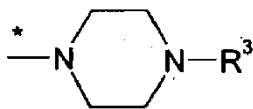
R^8 y R^9 representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 ,

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

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

en la que

30 R^1 representa un grupo de fórmula



35 en la que

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

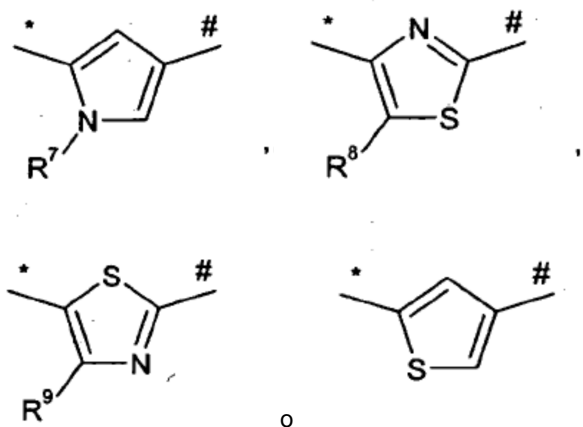
40 R^3 representa fenilo o piridilo,

en el que el fenilo y piridilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, monofluorometoxilo, alquilo C_1-C_4 y alcoxilo C_1-C_4 ,

45 R^2 representa fenilo,

pudiendo estar el fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por flúor, cloro, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometiltio y metilo,

5 A representa un grupo de fórmula



10 en la que

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al átomo de nitrógeno de la urea,

15 R⁷ representa metilo, etilo o n-butilo,

pudiendo estar el metilo, etilo y n-butilo sustituidos con un sustituyente, siendo el sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por ciclopropilo y fenilo,

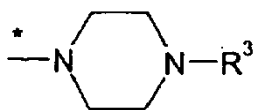
20 en el que el fenilo puede estar sustituido con un sustituyente trifluorometilo,

y

25 R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí hidrógeno, bromo, cloro, metilo o etilo,

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

30 En el marco de la presente invención también se prefieren compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo de fórmula



en la que

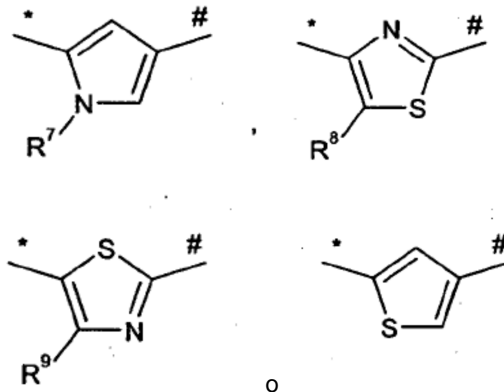
35 * representa el punto de unión al grupo carbonilo, y

R³ representa fenilo o piridilo,

40 en el que el fenilo y piridilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, monofluorometoxilo, alquilo C₁-C₄ y alcoxilo C₁-C₄.

45 En el marco de la presente invención también se prefieren compuestos de fórmula (I), en la que R² representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por flúor, cloro, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometiltio y metilo.

En el marco de la presente invención también se prefieren compuestos de fórmula (I), en la que A representa un grupo de fórmula



5 en la que

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

10 # representa el punto de unión al átomo de nitrógeno de la urea,

R⁷ representa metilo, etilo o n-butilo,

15 pudiendo estar el metilo, etilo y n-butilo sustituidos con un sustituyente, siendo el sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por ciclopropilo y fenilo,

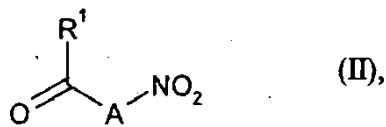
en el que el fenilo puede estar sustituido con un sustituyente trifluorometilo,

R⁸ representa hidrógeno, bromo, cloro o metilo,

20 y

R⁹ representa hidrógeno.

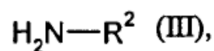
25 Además, es objeto de la invención un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula (I), en el que según el procedimiento [A] se hacen reaccionar compuestos de fórmula



30 en la que

R¹ presenta el significado indicado anteriormente,

35 en la primera etapa con un agente reductor y en la segunda etapa en presencia de un derivado de ácido carbónico con compuestos de fórmula



40 en la que

R² presenta el significado indicado anteriormente,

o

45 según el procedimiento [B] se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II) en la primera etapa con un agente reductor

y en la segunda etapa con compuestos de fórmula



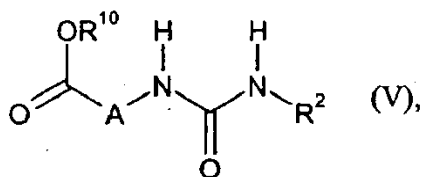
5 en la que

R² presenta el significado indicado anteriormente,

o

10

según el procedimiento [C] se hacen reaccionar compuestos de fórmula



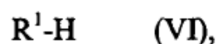
15 en la que

R² presenta el significado indicado anteriormente, y

R¹⁰ representa metilo o etilo,

20

en la primera etapa con una base y en la segunda etapa con compuestos de fórmula



25 en la que

R¹ presenta el significado indicado anteriormente,

en presencia de reactivos de deshidratación.

30

Los compuestos de fórmulas (III), (IV) y (VI) se conocen o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los eductos correspondientes.

Para los procedimientos [A] y [B], 1ª etapa, es aplicable:

35

La reacción tiene lugar en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de desde 0°C hasta reflujo de los disolventes a de presión normal a 3 bar.

40

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

45

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

50

Para el procedimiento [A], 2ª etapa, es aplicable:

55

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

60

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

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

10 Para procedimiento [B], 2ª etapa, es aplicable:

La reacción tiene lugar en general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de desde temperatura ambiente hasta reflujo de los disolventes a presión normal.

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

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

25 Para el procedimiento [C], 1ª etapa, es aplicable:

La reacción tiene lugar en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de desde 0°C hasta reflujo de los disolventes a presión normal.

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

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

40 Para el procedimiento [C], 2ª etapa, es aplicable:

45 La reacción tiene lugar en general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de desde -70°C hasta 40°C a presión normal.

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

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

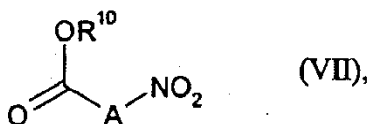
Preferentemente la condensación se realiza con TBTU y DMAP.

65 Disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres tales como dietil éter, metil-

5 terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahydrofurano, dimetil éter de glicol o dimetil éter de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-butanona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o piridina, en el caso de disolventes miscibles con agua también mezclas de los mismos con agua, se prefiere dimetilformamida.

10 En un procedimiento alternativo, los ácidos carboxílicos obtenidos de la primera etapa del procedimiento [C] pueden hacerse reaccionar en la segunda etapa en primer lugar con un reactivo de cloración tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo para dar cloruro de ácido carboxílico y a continuación con compuestos de fórmula (VI) en presencia de una base para dar compuestos de fórmula (I).

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



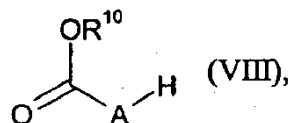
15 en la que

R¹⁰ presenta el significado indicado anteriormente,

20 en la primera etapa con una base y en la segunda etapa con compuestos de fórmula (VI), en presencia de reactivos de deshidratación.

La reacción tiene lugar tal como se describe en el procedimiento [C].

25 Los compuestos de fórmula (VII) se conocen o pueden producirse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



30 en la que

R¹⁰ presenta el significado indicado anteriormente,

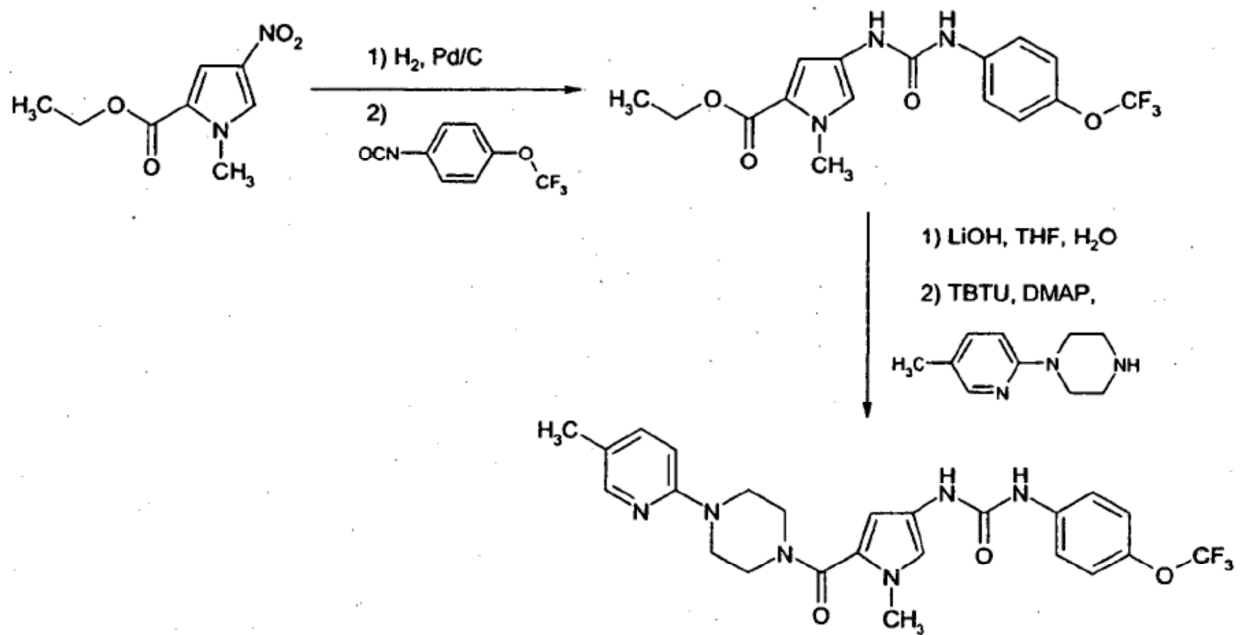
35 con ácido nítrico fumante, ácido nítrico concentrado, ácido sulfonítrico u otras razones de mezclado de ácido sulfúrico y ácido nítrico, dado el caso en anhídrido acético como disolvente, preferentemente en un intervalo de temperatura de desde temperatura ambiente hasta 60°C a presión normal.

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

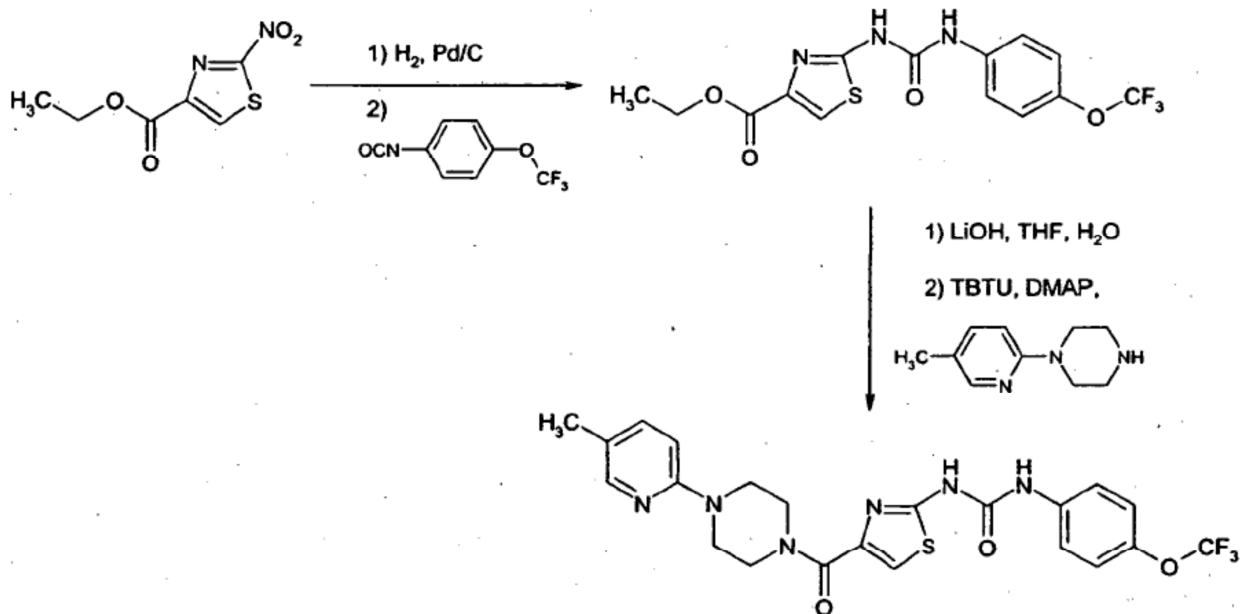
40 Los compuestos de fórmula (V) se conocen o pueden producirse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (VII) en la primera etapa con un agente reductor y en la segunda etapa en presencia de un derivado de ácido carbónico con compuestos de fórmula (III) o en la segunda etapa con compuestos de fórmula (IV).

45 La reacción tiene lugar tal como se describe en los procedimientos [A] y [B].

Esquema de síntesis 1:



5 Esquema de síntesis 2:



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

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

20 Como campos de indicación pueden mencionarse, por ejemplo:

- 1) El tratamiento y la profilaxis de infecciones por CMVH en pacientes con SIDA (retinitis, neumonitis, infecciones gastrointestinales).
- 5 2) El tratamiento y la profilaxis de infecciones por citomegalovirus en pacientes de trasplante de médula ósea y de órganos, que enferman de neumonitis por CMVH, encefalitis por CMVH, así como de infecciones gastrointestinales y sistémicas por CMVH a menudo suponiendo una amenaza para la vida.
- 3) El tratamiento y la profilaxis de infecciones por CMVH en recién nacidos y niños de corta edad.
- 10 4) El tratamiento de una infección por CMVH aguda en mujeres embarazadas.
- 5) El tratamiento de la infección por CMVH en pacientes inmunodeprimidos en el caso de cáncer y terapia contra el cáncer.
- 15 6) El tratamiento de pacientes con cáncer positivos para CMVH con el objetivo de reducir la progresión tumoral mediada por CMVH (véase J. Cinatl, *et al.*, FEMS Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77).

Preferentemente, los compuestos según la invención se utilizan para la producción de fármacos que son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones por un representante de entre el grupo de Herpesviridae, especialmente un citomegalovirus, en particular el Citomegalovirus humano.

Los compuestos según la invención, debido a sus propiedades farmacológicas, pueden utilizarse solos y en caso necesario también en combinación con otros principios activos, en particular principios activos antivirales tales como por ejemplo ganciclovir, valganciclovir o aciclovir, para el tratamiento y/o la prevención de infecciones virales, en particular de infecciones por CMVH.

Otro objetivo de la presente invención es la utilización de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferentemente de infecciones por virus, en particular de infecciones por el citomegalovirus humano (CMVH) u otro representante de entre el grupo de Herpesviridae.

Otro objetivo de la presente invención es la utilización de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis von enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objetivo de la presente invención es la utilización de los compuestos según la invención para la producción de un fármaco destinado al tratamiento y/o a la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

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

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

Para la aplicación oral son adecuadas las formas de aplicación que funcionan según el estado de la técnica que liberan los compuestos según la invención de manera rápida y/o modificada, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, tal como por ejemplo, comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos gastrorresistentes o que se disuelven de manera retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/oblas que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grajeas, granulados, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La aplicación parenteral puede producirse evitando una etapa de resorción (por ejemplo por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía intracardiaca, por vía intraespinal o por vía intralumbal) o recurriendo a una resorción (por ejemplo por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intracutánea, por vía percutánea o por vía intraperitoneal). Para la aplicación parenteral son adecuadas como formas de aplicación, entre otras, preparaciones para inyección y para infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

Para los demás modos de aplicación son adecuadas, por ejemplo, formas de fármaco para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones y pulverizaciones para la nariz; comprimidos, películas/oblas de aplicación lingual, sublingual o bucal, o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos o los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, lociones que deben agitarse antes de usar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos, leche, pastas, espumas, polvos de talco, implantes o endoprótesis.

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

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

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

A pesar de ello, dado el caso puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas y concretamente en función del peso corporal, modo de aplicación, respuesta individual al principio activo, tipo de preparación y momento o intervalo en el que tienen lugar la aplicación. Así, en algunos casos puede ser suficiente menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En el caso de la aplicación de mayores cantidades puede ser recomendable distribuirlas en varias tomas individuales a lo largo del día.

Siempre que no se indique lo contrario, los datos en tanto por ciento en las siguientes pruebas y ejemplos son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolvente, las proporciones de dilución y los datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas utilizadas:

| | | |
|----|--------------------|---|
| 35 | BINAP | 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo |
| | Ej. | ejemplo |
| | CD ₃ CN | acetónitrilo deuterado |
| | DC | cromatografía en capa fina |
| | DCI | ionización química directa (en EM) |
| 40 | DCM | diclorometano |
| | DIEA | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina (base de Hünig) |
| | DMAP | 4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina |
| | DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| | DMSO | dimetilsulfóxido |
| 45 | d. t. | del teórico |
| | EDCI x HCl | clorhidrato de <i>N</i> '-(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodimida |
| | EE | acetato de etilo (éster etílico del ácido acético) |
| | EI | ionización por impacto electrónico (en EM) |
| | ESI | ionización por electropulverización (en EM) |
| 50 | p.f. | punto de fusión |
| | sat. | saturado |
| | h | hora |
| | HATU | hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio |
| | HBTU | hexafluorofosfato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio |
| 55 | HPLC | cromatografía de líquidos a alta presión, de alta resolución |
| | a. v. | a vacío |
| | conc. | concentrado |
| | CL-EM | espectroscopía de masas acoplada a cromatografía de líquidos |
| | LDA | diisopropilamida de litio |
| 60 | cit. | cita (bibliográfica) |
| | dis. | disolución |
| | EM | espectroscopía de masas |
| | RMN | resonancia magnética nuclear |
| | porc. | porcentual |
| 65 | RP-HPLC | HPLC de fase inversa |
| | TA | temperatura ambiente |

| | |
|--------|---|
| t_R | tiempo de retención (en HPLC) |
| p.f. | punto de fusión |
| TBTU | tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio |
| THF | tetrahidrofurano |
| 5 dil. | diluido |
| ac. | acuoso |

Métodos de HPLC y de CL-EM:

10 **Método 1 (CL-EM):** tipo de aparato EM: Micromass ZQ; tipo de aparato 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; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

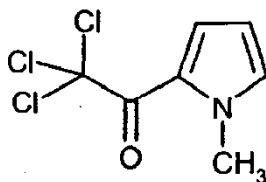
15 **Método 2 (CL-EM):** instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de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

20 **Método 3 (CL-EM):** tipo de aparato EM: Micromass ZQ; tipo de aparato HPLC: HP serie 1100; DAD de UV; 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; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida

30 Ejemplo 1A

1-Metil-2-tricloroacetil-1H-pirrol



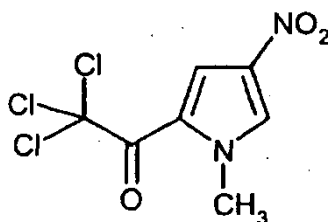
35 Se disponen previamente 1,09 ml (12,3 mmol) de cloruro de tricloroacetilo bajo argón en 5 ml de DCM y se añade gota a gota una disolución de N-metilimidazol en 3 ml de DCM a TA en el plazo de 30 min. Se deja agitando durante la noche a TA, se concentra la disolución de reacción y se purifica el residuo a través de una frita ultrarrápida (ciclohexano, ciclohexano/acetato de etilo 40:1). Se obtiene el producto como un líquido.

40 Rendimiento: 2,12 g (76% d. t.)

CL-EM (método 1): t_R = 2,34 min; EM (EI⁺): m/z = 225 (M⁺)

45 Ejemplo 2A

1-Metil-4-nitro-2-tricloroacetil-1H-pirrol



50 Se disuelven 2,12 g (9,34 mmol) de 1-metil-2-tricloroacetil-1H-pirrol en 9,5 ml de anhídrido acético, se enfrían hasta -20°C y se mezclan con 0,43 ml (9,34 mmol) de ácido nítrico. Se deja que se caliente lentamente hasta TA y se agita 1 h más a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre 95 g de hielo y se agita enérgicamente durante 2,5 h

(en primer lugar separación oleosa, luego cristalización). Se succiona el precipitado, se mezcla con 20 ml de metanol, se filtra y se seca a vacío durante la noche. Para separar el regioisómero también formado se mezcla durante 2 h la mezcla con 10 ml de ácido acético/agua 1:1, se succiona el sólido y se seca a vacío. Se obtiene un sólido.

5

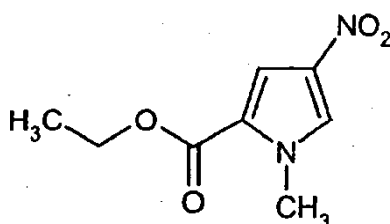
Rendimiento: 1,71 g (67% d. t.)

CL-EM (método 2): $t_R = 2,51$ min.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,58$ (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 4,00 (s, 3H).

Ejemplo 3A

15 Éster etílico del ácido 1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxílico



Se disponen previamente 0,50 g (1,84 mmol) de 1-metil-4-nitro-2-tricloroacetil-1H-pirrol en 5 ml de etanol, se mezclan con 0,26 ml (1,84 mmol) de trietilamina y se agita a TA durante 2 h. Se mezcla la mezcla de reacción con 5 ml de agua, se agita durante 30 min a 0°C y a continuación se succiona el precipitado y se seca a vacío.

20

Rendimiento: 321 mg (88% d. t.)

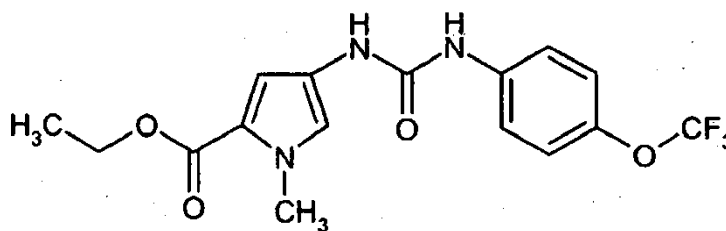
CL-EM (método 3): $t_R = 2,25$ min; EM (ESI $^+$): $m/z = 199$ (M+H) $^+$

25

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,29$ (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

Ejemplo 4A

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



35

Se disponen previamente 304 mg (1,53 mmol) de éster etílico del ácido 1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxílico en 6 ml de acetato de etilo/etanol (1:1), se mezclan con 163 mg (0,15 mmol) de paladio (al 10% sobre carbono activo) y 580 mg (9,20 mmol) de formiato de amonio, y se agita durante 1 h a 80°C. Tras enfriarse se filtra a través de tierra de diatomeas, se aclara posteriormente con etanol y se libera el filtrado de disolvente a vacío. Se disuelve el residuo en 6 ml de THF, se mezcla con 374 mg (1,84 mmol) de isocianato de 4-trifluorometoxifenilo y se agita durante 1 h a TA. Se concentra la disolución de reacción y se purifica el residuo mediante RP-HPLC (acetonitrilo/agua). Se obtiene un sólido.

40

Rendimiento: 486 mg (85% d. t.)

CL-EM (método 3): $t_R = 2,61$ min; EM (ESI $^+$): $m/z = 372$ (M+H) $^+$

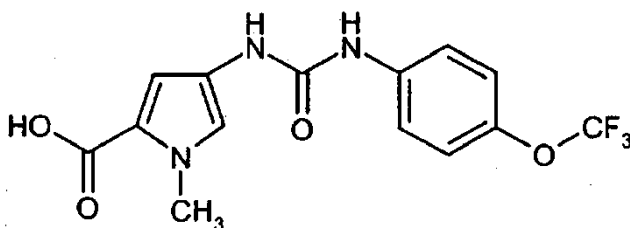
45

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,80$ (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,20 (q, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

Ejemplo 5A

50

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



5 Se disponen previamente 470 mg (1,27 mmol) de éster etílico del ácido 1-metil-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonyl]amino]-1H-pirrol-2-carboxílico en 5 ml de THF, se añaden 152 mg (6,33 mmol) de hidróxido de litio en 1 ml de agua y se agita a reflujo durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción, se acidifica el residuo con ácido clorhídrico 2 M y se succiona el precipitado formado y se seca a vacío. Se obtiene un sólido.

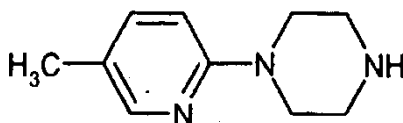
10 Rendimiento: 429 mg (98% d. t.)

CL-EM (método 2): $t_R = 2,09$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 344$ (M+H)⁺

15 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,16$ (sa, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,80 (s, 3H).

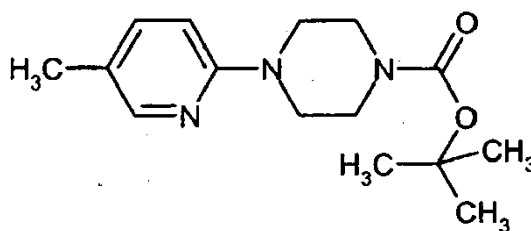
Ejemplo 6A

20 1-(5-Metilpiridin-2-il)piperazina



Etapa 1

25 1-(terc-Butiloxicarbonil)-4-(5-metilpiridin-2-il)piperazina



30 Bajo una atmósfera de argón se disuelven 2,50 g (19,6 mmol) de 2-metil-5-cloropiridina y 4,38 g (23,5 mmol) de N-(terc-butiloxicarbonil)-piperazina en 50 ml de tolueno absoluto. A continuación se añaden 2,26 g (23,5 mmol) de terc-butilato de sodio, 0,37 g (0,59 mmol) de BINAP y 0,36 g (0,39 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio y se calienta durante 12 h hasta 70°C. Tras enfriarse se mezcla la mezcla de reacción con dietil éter, se lava tres veces con disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se libera del disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo 9:1).

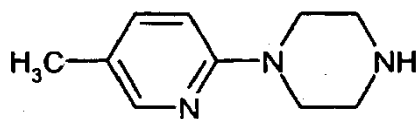
35 Rendimiento: 5,27 g (97% d. t.).

CL-EM (método 1): $t_R = 1,26$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 278$ (M+H)⁺

40 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,02$ (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 2

45 1-(5-Metilpiridin-2-il)piperazina



5 Se disuelven 3,47 g (12,5 mmol) de 1-(terc-butiloxicarbonil)-4-(5-metilpiridin-2-il)piperazina en 10 ml de dioxano y se mezclan con 31 ml (125 mmol) de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 molar). Se deja agitando durante 2 h a TA. A continuación se concentra, se alcaliniza el residuo con sosa cáustica 1 M y se extrae varias veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentran y se secan a vacío.

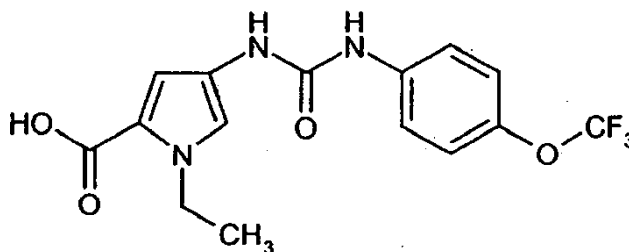
Rendimiento: 2,18 g (98% d. t.).

10 CL-EM (método 3): $t_R = 0,38$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 177$ (M+H)⁺

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,02$ (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).

15 Ejemplo 7A

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

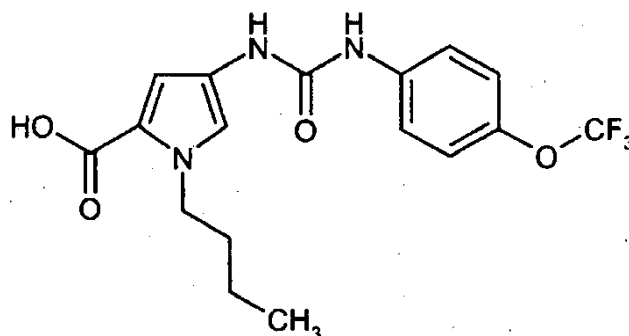


20 La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 5A.

CL-EM (método 2): $t_R = 2,10$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 358$ (M+H)⁺

25 Ejemplo 8A

Ácido 1-butil-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1H-pirrol-2-carboxílico



30 La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 5A.

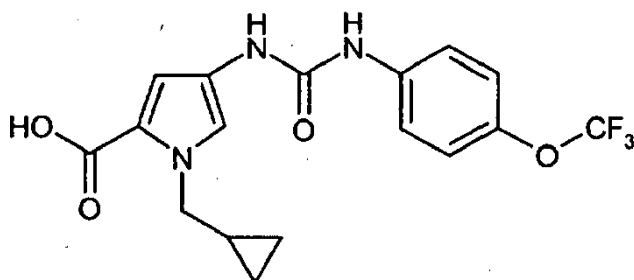
CL-EM (método 3): $t_R = 2,47$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 386$ (M+H)⁺

35 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,90$ (sa, 1H), 8,48 (sa, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 1,62 (quint., 2H), 1,25 (sext., 2H), 0,88 (t, 3H).

40 Ejemplo 9A

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1H-pirrol-2-carboxílico

40



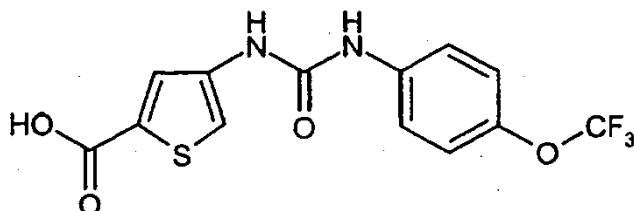
La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 5A.

5 CL-EM (método 2): $t_R = 2,33$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 384$ (M+H)⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,86$ (sa, 1H), 8,45 (sa, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,23-7,32 (m, 3H), 6,68 (d, 1H), 4,11 (d, 2H), 1,21 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,32 (m, 2H).

10 Ejemplo 10A

Ácido 4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonyl]amino]tiofeno-2-carboxílico



15 La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 4A y 5A partiendo de éster metílico del ácido 4-aminotiofeno-2-carboxílico (sintetizado según A. A. Kiryano *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 2001, (42), 8797-8800).

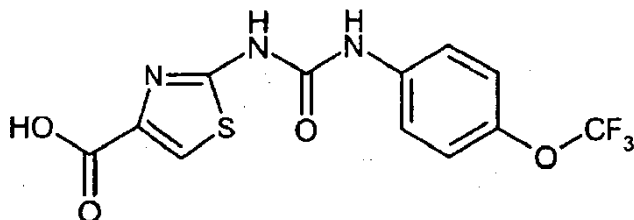
Rendimiento: 72 mg (27% d. t., 2 etapas)

20 CL-EM (método 2): $t_R = 2,25$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 347$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13,1$ (sa, 1H), 9,10 (sa, 1H), 8,98 (sa, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53-7,60 (m, 3H), 7,29 (d, 2H).

25 Ejemplo 11A

Ácido 2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonyl]amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico



30 La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 4A y 5A partiendo de éster etílico del ácido 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxílico (obtenible comercialmente de ACROS).

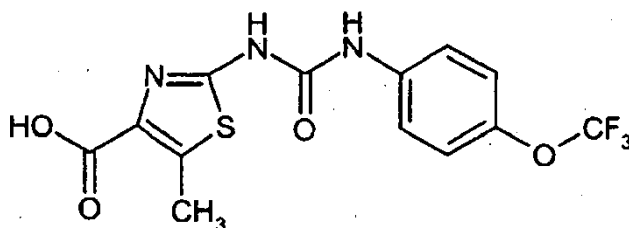
35 Rendimiento: 290 mg (61% d. t., 2 etapas)

CL-EM (método 2): $t_R = 2,05$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 348$ (M+H)⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,8$ (sa, 1H), 10,9 (sa, 1H), 9,22 (sa, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,32 (d, 2H).

40 Ejemplo 12A

Ácido 5-metil-2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonyl]amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico



5 La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 4A y 5A partiendo de éster metílico del ácido 2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (obtenible comercialmente de Tyger Scientific).

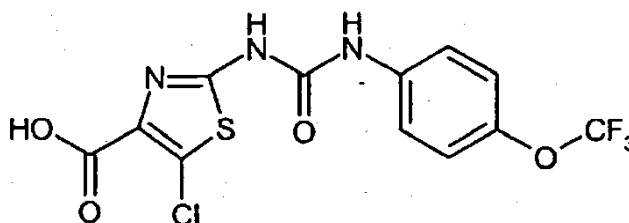
Rendimiento: 148 mg (40% d. t., 2 etapas)

CL-EM (método 3): $t_R = 2,47$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 362$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,7$ (sa, 1H), 10,7 (sa, 1H), 9,18 (sa, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 3,34 (s, 3H).

Ejemplo 13A

15 Ácido 5-cloro-2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonyl]amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico



20 La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 4A y 5A partiendo de éster etílico del ácido 2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-carboxílico (síntesis descrita en K. J. Hodgetts et. al., *Org. Lett.* 2002, (4), 1363-1366).

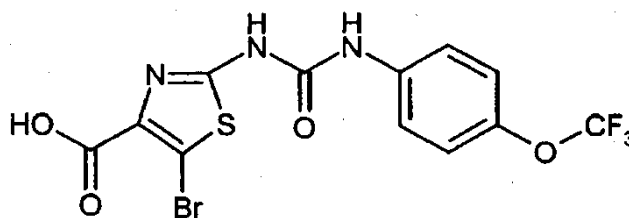
Rendimiento: 365 mg (89% d. t., 2 etapas)

CL-EM (método 3): $t_R = 2,51$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 382$ (M+H)⁺

25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13,2$ (sa, 1H), 11,2 (sa, 1H), 9,28 (sa, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,33 (m, 2H).

Ejemplo 14A

30 Ácido 5-bromo-2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonyl]amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico



35 La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 4A y 5A partiendo de éster etílico del ácido 2-amino-5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxílico (síntesis descrita en J. F. Okonya et al., *Tetrahedron Lett.*, 2002, (43), 7051-7054).

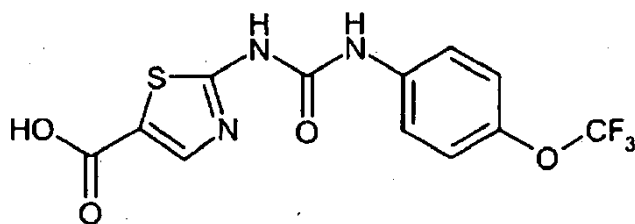
Rendimiento: 343 mg (74% d. t., 2 etapas)

CL-EM (método 2): $t_R = 2,22$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 426$ (M+H)⁺

40 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13,1$ (sa, 1H), 11,2 (sa, 1H), 9,28 (sa, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,32 (m, 2H).

Ejemplo 15A

45 Ácido 2-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonyl]amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico



5 La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 4A y 5A partiendo de éster etílico del ácido 2-amino-1,3-tiazol-5-carboxílico (obtenible comercialmente de RareChem).

Rendimiento: 200 mg (55% d. t., 2 etapas)

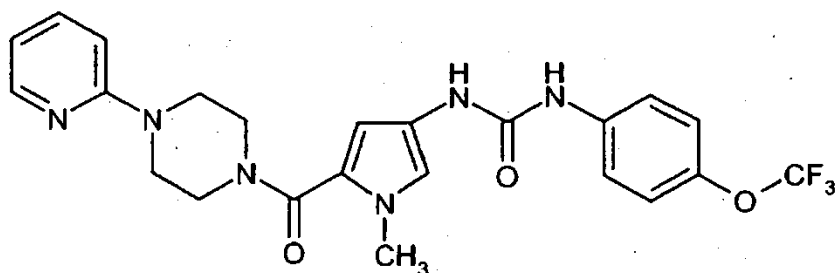
CL-EM (método 3): $t_R = 2,36$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 348$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,8$ (sa, 1H), 10,9 (sa, 1H), 9,21 (sa, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,33 (d, 2H).

Ejemplos de formas de realización

15 Ejemplo 1

N-(1-Metil-5-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil)-1H-pirrol-3-il)-N'-[4-(trifluorometoxi)-fenil]urea



20 Se disponen previamente 50 mg (0,15 mmol) de ácido 1-metil-4-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]carbonil]amino]-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo 5A) en 1 ml de DMF y se mezclan con 56 mg (0,18 mmol) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) así como 8,9 mg (0,07 mmol) de 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP). A continuación se añaden 29 mg (0,18 mmol) de 1-(2-piridil)-piperazina y se agita durante 8 h a TA. Se purifica la disolución de reacción mediante RP-HPLC (acetonitrilo/agua). Se obtiene un sólido.

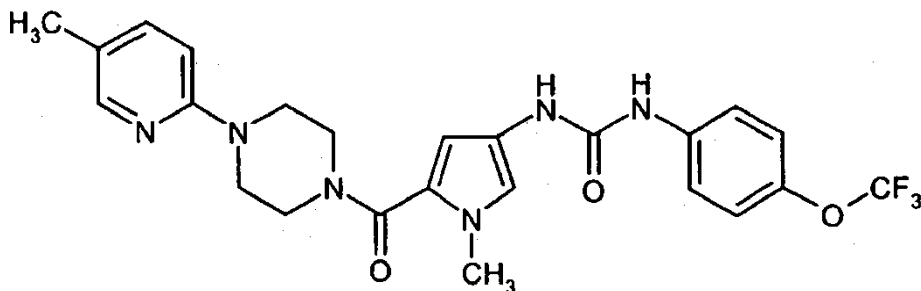
Rendimiento: 54 mg (76% d. t.)

CL-EM (método 1): $t_R = 1,61$ min, EM (ESI⁺): $m/z = 489$ (M+H)⁺

30 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,75$ (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,50-7,59 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,55 (m, 4H).

35 Ejemplo 2

N-(1-Metil-5-[[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-1H-pirrol-3-il)-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea



40 La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 1 a partir del ejemplo 5A y 6A.

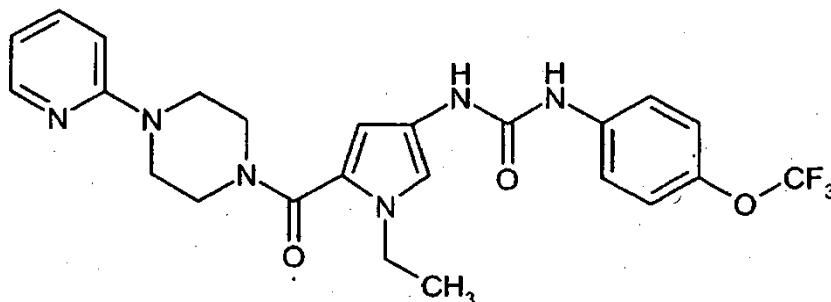
Rendimiento: 50 mg (68% d. t.)

CL-EM (método 1): $t_R = 1,66$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 503$ (M+H)⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,75$ (sa, 1H), 8,32 (sa, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,68-3,76 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,45-3,53 (m, 4H), 2,17 (s, 3H).

Ejemplo 3

N-{(1-Etil-5-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-1H-pirrol-3-il)-N'-[4-(trifluorometoxi)-fenil]urea



La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 1 a partir del ejemplo 7A y 6A.

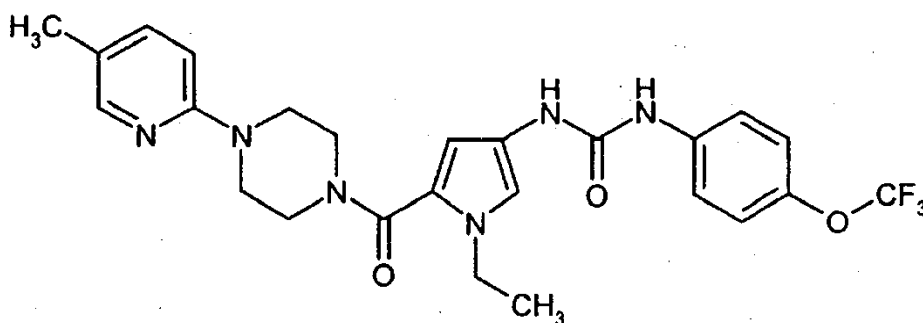
Rendimiento: 29 mg (43% d. t.)

CL-EM (método 2): $t_R = 1,79$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 503$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,74$ (sa, 1H), 8,32 (sa, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,49-7,60 (m, 3H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,04 (q, 2H), 3,68-3,77 (m, 4H), 3,50-3,58 (m, 4H), 1,26 (t, 3H).

Ejemplo 4

N-{(1-Etil-5-[(4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil)-1H-pirrol-3-il)-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea



La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 1 a partir del ejemplo 7A y 6A.

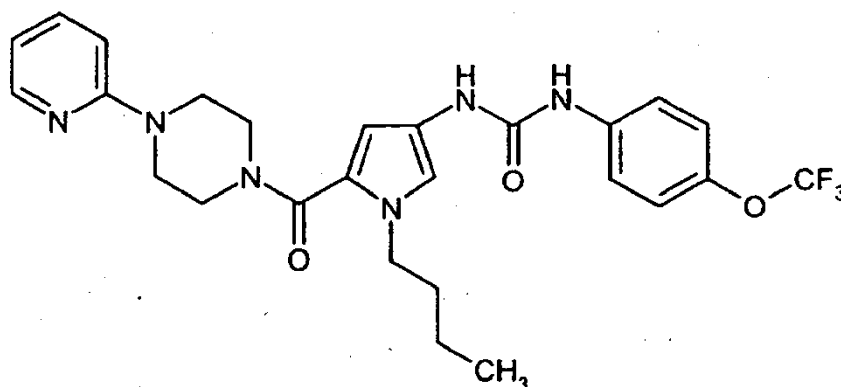
Rendimiento: 26 mg (39% d. t.)

CL-EM (método 2): $t_R = 1,80$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 517$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,75$ (sa, 1H), 8,32 (sa, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,68-3,76 (m, 4H), 3,44-3,52 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,25 (t, 3H).

Ejemplo 5

N-{(1-Butil-5-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil)-1H-pirrol-3-il)-N'-[4-(trifluorometoxi)-fenil]urea



La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 1 a partir del ejemplo 8A.

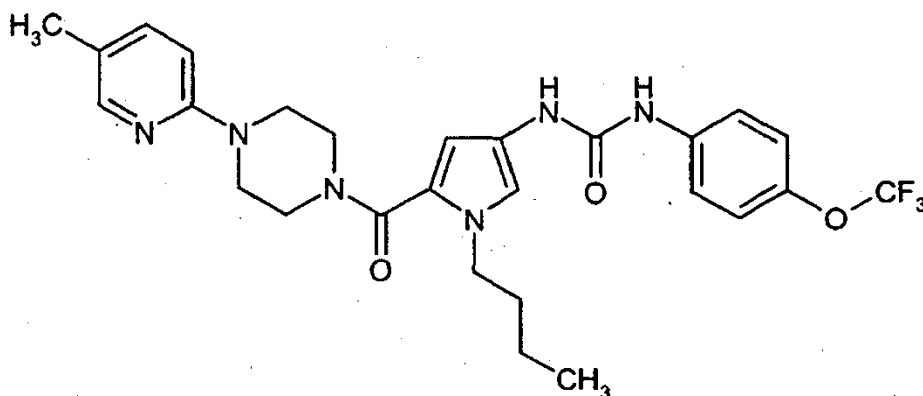
5 Rendimiento: 41 mg (69% d. t.)

CL-EM (método 2): $t_R = 2,11$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 531$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,75$ (sa, 1H), 8,33 (sa, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 1,59 (quint., 2H), 1,18 (sext., 2H), 0,84 (t, 3H).

Ejemplo 6

15 N-(1-Butil-5-[[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-1H-pirrol-3-il)-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea



La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 1 a partir del ejemplo 8A y 6A.

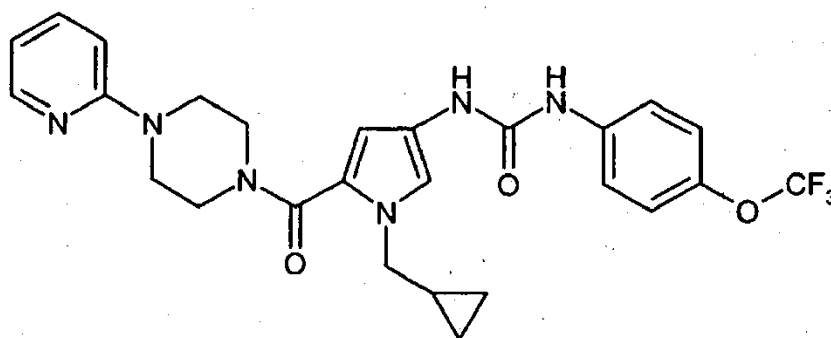
20 Rendimiento: 19 mg (20% d. t.)

CL-EM (método 2): $t_R = 1,97$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 545$ (M+H)⁺

25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,74$ (sa, 1H), 8,32 (sa, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,47 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,59 (quint., 2H), 1,18 (sext., 2H), 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 7

30 N-(1-(Ciclopropilmetil)-5-[[4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]carbonil]-1H-pirrol-3-il)-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea



La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 1 a partir del ejemplo 9A.

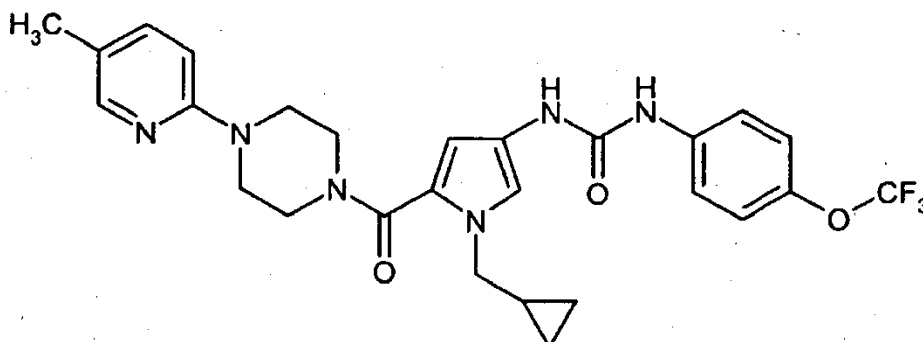
5 Rendimiento: 51 mg (86% d. t.)

CL-EM (método 1): $t_R = 1,84$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 529$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,75$ (sa, 1H), 8,33 (sa, 1H), 8,13 (dt, 1H), 7,51-7,61 (m, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 1,12 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,28 (m, 2H).

Ejemplo 8

15 N-(1-(Ciclopropilmetil)-5-[[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-1H-pirrol-3-il)-N'-[4-(trifluorometoxi)fenil]jurea



20 La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 1 a partir del ejemplo 9A y 6A.

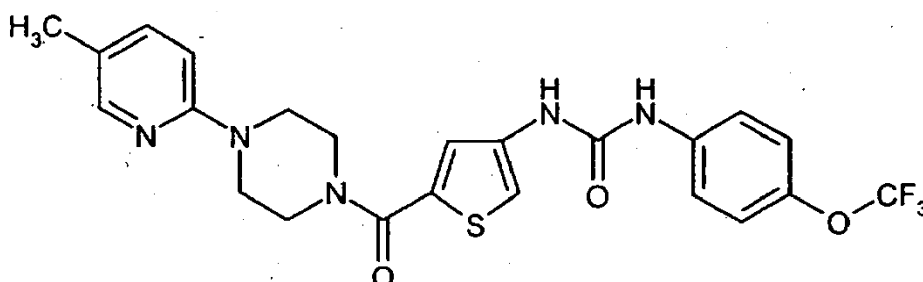
Rendimiento: 52 mg (85% d. t.)

CL-EM (método 1): $t_R = 1,86$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 543$ (M+H)⁺

25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,77$ (sa, 1H), 8,34 (sa, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 3,89 (d, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,12 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,28 (m, 2H).

Ejemplo 9

30 N-(5-[[4-(5-Metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-3-tienil)-N'-[4-(trifluorometoxi)-fenil]jurea



La producción tiene lugar de manera análoga al ejemplo 1 a partir del ejemplo 10A y 6A.

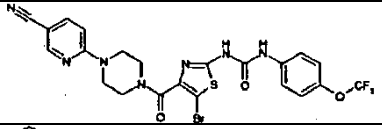
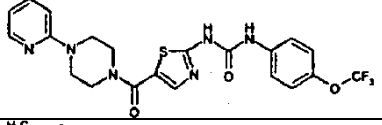
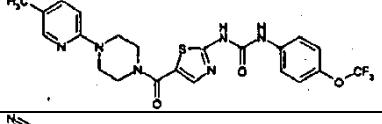
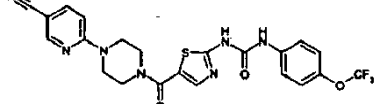
Rendimiento: 60 mg (63% d. t.)

5 CL-EM (método 3): $t_R = 2,05$ min; EM (ESI⁺): $m/z = 506$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,05$ (sa, 1H), 8,95 (sa, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,29 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 2,16 (s, 3H).

10 Los siguientes compuestos se sintetizan de manera análoga al ejemplo 1 a partir de los compuestos de partida correspondientes:

| Ej. n.º | Estructura | Compuesto de partida | Rendimiento | CL-EM t_R [min] | EM (M+H) ⁺ |
|---------|------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|
| 10 | | ejemplo 11A | 36 mg (51% d. t.) | 1,95 (método 3) | 493 |
| 11 | | ejemplo 11A | 49 mg (67% d. t.) | 2,02 (método 3) | 507 |
| 12 | | ejemplo 11A | 43 mg (58% d. t.) | 2,52 (método 3) | 518 |
| 13 | | ejemplo 12A | 33 mg (48% d. t.) | 2,00 (método 3) | 507 |
| 14 | | ejemplo 12A | 50 mg (70% d. t.) | 2,01 (método 3) | 521 |
| 15 | | ejemplo 12A | 52 mg (71% d. t.) | 2,60 (método 3) | 532 |
| 16 | | ejemplo 13A | 43 mg (58% d. t.) | 2,21 (método 3) | 527 |
| 17 | | ejemplo 13A | 35 mg (49% d. t.) | 2,24 (método 3) | 541 |
| 18 | | ejemplo 13A | 42 mg (52% d. t.) | 2,76 (método 3) | 552 |
| 19 | | ejemplo 14A | 45 mg (59% d. t.) | 2,22 (método 3) | 571 |
| 20 | | ejemplo 14A | 50 mg (68% d. t.) | 2,27 (método 3) | 585 |

| | | | | | |
|----|---|-------------|----------------------|--------------------|-----|
| 21 |  | ejemplo 14A | 41 mg (50% d. t.) | 2,77 (método 3) | 596 |
| 22 |  | ejemplo 15A | 34 mg (49% d. t.) | 1,90 (método 3) | 493 |
| 23 |  | ejemplo 15A | 47 mg (65% d. t.) | 1,93 (método 3) | 507 |
| 24 |  | ejemplo 15A | 47 mg (64% d. t.) | 2,53 (método 3) | 518 |

B. Evaluación de la eficacia fisiológica

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

5

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

Se utilizan los compuestos de prueba como disoluciones 50 milimolar (mM) en dimetilsulfóxido (DMSO). Ganciclovir, foscarnet y cidofovir sirven como compuestos de referencia. Tras la adición de en cada caso 2 µl de las disoluciones madre de DMSO 50, 5, 0,5 y 0,05 mM a en cada caso 98 µl de medio de cultivo celular en la fila 2 A-H por duplicado, se realizan diluciones 1:2 con en cada caso 50 µl de medio hasta la fila 11 de la placa de 96 pocillos. Los pocillos en las filas 1 y 12 contienen en cada caso 50 µl de medio. Entonces se pipetea en los pocillos en cada caso 150 µl de una suspensión de 1×10^4 células (fibroblastos de prepucio humano [NHDF]) (fila 1 = control celular) o en las filas 2-12 una mezcla de células NHDF no infectadas o infectadas por CMVH (M.O.I. = 0,001 - 0,002), es decir 1-2 células infectadas con respecto a 1000 células no infectadas. La fila 12 (sin sustancia) sirve como control viral. Las concentraciones de prueba finales se encuentran a 250 - 0,0005 µM. Se incuban las placas durante 6 días a 37°C / 5% de CO₂, es decir hasta que en los controles virales todas las células están infectadas (efecto citopático [CPE] del 100%). Entonces se fijan y se tiñen los pocillos mediante la adición de una mezcla de formalina y colorante Giemsa (30 minutos), se lavan con agua bidest. y se secan en una estufa de secado a 50°C. Después se evalúan visualmente las placas con un microscopio superior (Plaque multiplier de la empresa Technomara).

10
15
20

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

CC₅₀ (NHDF) = concentración de sustancia máxima en µM, a la que en comparación con el control celular sin tratar no puede reconocerse ningún efecto citostático visible sobre las células;

25

EC₅₀ (CMVH) = concentración de sustancia en µM, que inhibe el CPE (efecto citopático) en un 50% en comparación con el control viral sin tratar;

SI (índice de selectividad) = CC₅₀ (NHDF) / EC₅₀ (CMVH).

30

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

Tabla A

35

| Ejemplo n.º | NHDF CC ₅₀ [µM] | CMVH EC ₅₀ [µM] | SI CMVH |
|-------------|----------------------------|----------------------------|---------|
| 4 | 21 | 0,0007 | 28767 |
| 9 | 21 | 0,0059 | 3559 |
| 14 | 11 | 0,0016 | 7333 |
| 23 | 11 | 0,0054 | 2637 |

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

Modelo de xenoinjerto de CMVH Gelfoam®

40

Animales:

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

5 Crecimiento del virus:

Se hace crecer citomegalovirus humano (CMVH), cepa Davis, *in vitro* en fibroblastos embrionarios de prepucio humano (células NHDF). Tras la infección de las células NHDF con una multiplicidad de infección (M.O.I.) de 0,01 se recogen las células infectadas por el virus 5-7 días más tarde y se conservan en presencia de medio esencial mínimo (MEM), suero bovino fetal (SBF) al 10% con DMSO al 10% a -40°C. Tras la dilución en serie de las células infectadas por el virus en saltos de diez tiene lugar la titulación en placas de 24 pocillos de células NHDF confluentes tras tinción vital con rojo neutro o fijación y tinción con una mezcla de formalina-Giemsa (tal como se describió anteriormente).

15 Preparación de las esponjas, trasplante, tratamiento y evaluación:

En primer lugar se humectan esponjas de colágeno de 1x1x1 cm de tamaño (Gelfoam[®]; empresa Peasel & Lorey, n.º de pedido 407534; K.T. Chong *et al.*, Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, pág. 439; P.M. Kraemer *et al.*, Cancer Research 1983, (43): 4822-4827) con solución salina tamponada con fosfato (PBS), se eliminan las burbujas de aire incluidas mediante desgasificación y entonces se conservan en MEM + SBF al 10%. Se desprenden 1 x 10⁶ células NHDF infectadas por el virus (infección por CMVH-Davis M.O.I. = 0,01) 3 horas tras la infección y en 20 µl de MEM, SBF al 10% se añaden gota a gota a una esponja húmeda. Opcionalmente, tras 12-13 horas se aplica a las esponjas infectadas 5 ng/ µl de factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) en 25 µl de PBS / BSA al 0,1% / DTT 1 mM y se incuba durante 1 hora. Para el trasplante se anestesian los ratones inmunodeficientes con Avertin o una mezcla de acepromazina-xilacina y ketamina, se retira el pelo del dorso con ayuda de una maquinilla de afeitar en seco, se abre la epidermis 1-2 cm, se separa y se trasplantan las esponjas húmedas bajo la piel del dorso. Se cierra la herida de la operación con adhesivo tisular. 24 horas tras el trasplante se tratan los ratones a lo largo de un periodo de tiempo de 8 días tres veces al día (a las 7:00 y 14:00 y 19:00), dos veces al día (a las 8:00 y 17:00) o una vez al día (a las 14:00) por vía oral con la sustancia. La dosis asciende a 3 ó 10 ó 30 ó 100 mg/kg de peso corporal, el volumen de aplicación a 10 ml/kg de peso corporal. La formulación de las sustancias tiene lugar en forma de una suspensión de Tylose al 0,5% opcionalmente con DMSO al 2%. 9 días tras el trasplante y 16 horas tras la última aplicación de sustancia se sacrifican los animales sin dolor y se extrae la esponja. Se liberan de la esponja las células infectadas por el virus mediante digestión con colagenasa (330 U / 1,5 ml) y se conservan en presencia de MEM, suero bovino fetal al 10%, DMSO al 10% a -140°C. La evaluación tiene lugar tras una dilución en serie de las células infectadas por virus en saltos de diez mediante titulación en placas de 24 pocillos de células NHDF confluentes tras tinción vital con rojo neutro o tras fijación y tinción con una mezcla de formalina-Giemsa (tal como se describió anteriormente). Se determina el número de partículas virales infecciosas tras el tratamiento con sustancia en comparación con el grupo control tratado con placebo.

40

C. Ejemplos de formas de realización para composiciones farmacéuticas

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

45 Comprimido:

Composición:

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

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

Producción:

55 Se granula la mezcla de principio activo, lactosa y almidón con una disolución al 5% (m/m) de la PVP en agua. Tras el secado, se mezcla el granulado con el estearato de magnesio durante 5 min. Se comprime esta mezcla con una prensa para comprimidos convencional (véase anteriormente el formato del comprimido). Como valor de referencia para la compresión se utiliza una fuerza de compresión de 15 kN.

60

Suspensión aplicable por vía oral:

Composición:

65 1000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma xantana de la empresa FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

ES 2 518 966 T3

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

Producción:

5 Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el principio activo a la suspensión. La adición del agua tiene lugar con agitación. Hasta la finalización del hinchamiento del Rhodigel se agita aproximadamente durante 6 h.

Solución aplicable por vía intravenosa:

10 Composición:

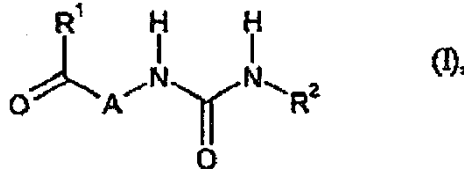
1 mg del compuesto del ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyección.

15 Producción:

20 Se disuelve el compuesto según la invención junto con polietilenglicol 400 en el agua con agitación. Se somete la solución a filtración estéril (diámetro de poro 0,22 μm) y se pasa en condiciones asépticas a frascos de infusión esterilizados por calor. Éstos se cierran con tapones de infusión y tapas con reborde.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula

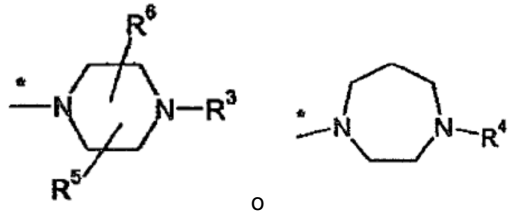


5

en la que

R¹ representa un grupo de fórmula

10



en la que

15

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

R³ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

20

en el que el heteroarilo y fenilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, monofluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, aminocarbonilo y alquil C₁-C₆-aminocarbonilo,

25

R⁴ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

30

en el que el heteroarilo y fenilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, monofluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, aminocarbonilo y alquil C₁-C₆-aminocarbonilo,

35

y

R⁵ y R⁶ representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo,

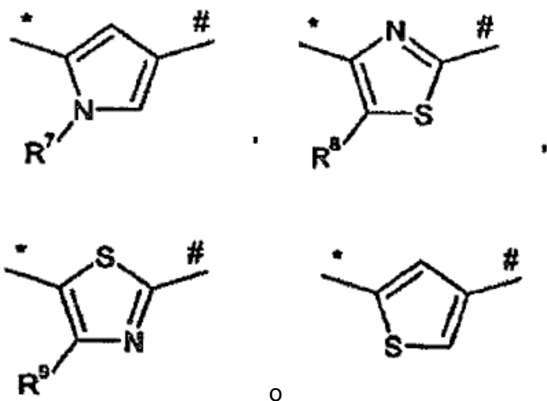
40

R² representa fenilo,

pudiendo estar el fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, monofluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo C₁-C₆ y alcoxilo C₁-C₆,

45

A representa un grupo de fórmula



en la que

- 5 * representa el punto de unión al grupo carbonilo,
 # representa el punto de unión al átomo de nitrógeno de la urea,
 10 R⁷ representa alquilo C₁-C₆,
 pudiendo estar el alquilo sustituido con un sustituyente, siendo el sustituyente
 seleccionado de entre el grupo constituido por cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo
 de 5 o 6 miembros,

- 15 en el que el cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3
 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente
 entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano,
 trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo,
 20 monofluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆,
 hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, amino, alquil C₁-C₆-amino,
 aminocarbonilo y alquil C₁-C₆-aminocarbonilo,

y

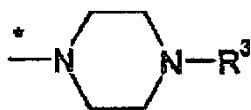
- 25 R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆,
 pudiendo estar el alquilo sustituido con un sustituyente, siendo el sustituyente
 seleccionado de entre el grupo constituido por cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo
 de 5 o 6 miembros,

- 30 en el que el cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3
 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente
 entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano,
 trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo,
 35 monofluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆,
 hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, amino, alquil C₁-C₆-amino,
 aminocarbonilo y alquil C₁-C₆-aminocarbonilo,

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

- 40 2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que

R¹ representa un grupo de fórmula



- 45 en la que

* representa el punto de unión al grupo carbonilo,

R³ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,

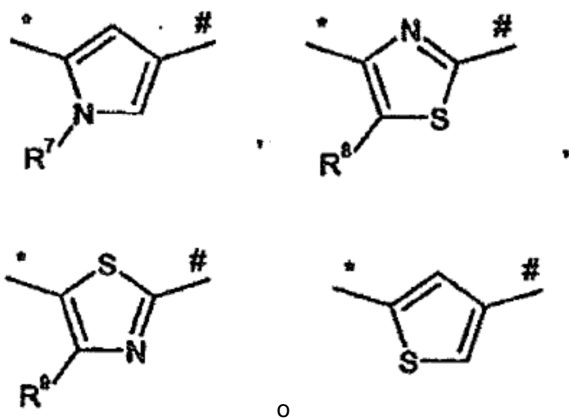
5 en el que el heteroarilo y fenilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, monofluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, aminocarbonilo y alquil C₁-C₆-aminocarbonilo,

R² representa fenilo,

15 pudiendo estar el fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, monofluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo C₁-C₆ y alcoxilo C₁-C₆,

A representa un grupo de fórmula

20



en la que

25 * representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al átomo de nitrógeno de la urea,

R⁷ representa alquilo C₁-C₆,

30

pudiendo estar el alquilo sustituido con un sustituyente, siendo el sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

35

en el que el cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, monofluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, aminocarbonilo y alquil C₁-C₆-aminocarbonilo,

40

y

R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆,

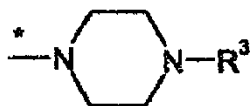
45

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

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que

50

R¹ representa un grupo de fórmula



en la que

5 * representa el punto de unión al grupo carbonilo,

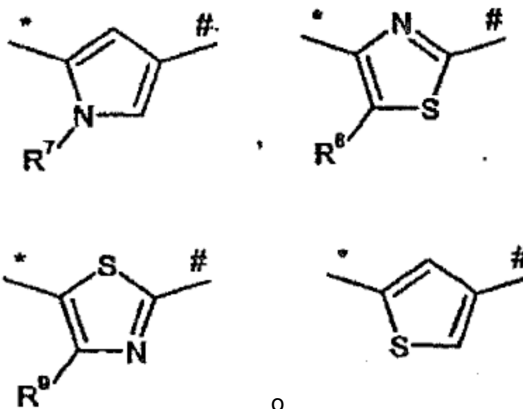
R³ representa fenilo o piridilo,

10 en el que el fenilo y piridilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, monofluorometoxilo, alquilo C₁-C₄ y alcoxilo C₁-C₄,

15 R² representa fenilo,

pudiendo estar el fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por flúor, cloro, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometilito y metilo,

20 A representa un grupo de fórmula



en la que

25 * representa el punto de unión al grupo carbonilo,

representa el punto de unión al átomo de nitrógeno de la urea,

30 R⁷ representa metilo, etilo o n-butilo,

pudiendo estar el metilo, etilo y n-butilo sustituidos con un sustituyente, siendo el sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por ciclopropilo y fenilo,

35 en el que el fenilo puede estar sustituido con un sustituyente trifluorometilo,

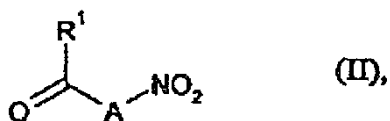
y

R⁸ y R⁹ representan independientemente entre sí hidrógeno, bromo, cloro, metilo o etilo,

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

4. Procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que

45 según el procedimiento [A] se hace reaccionar un compuesto de fórmula



en la que

5 R^1 presenta el significado indicado en la reivindicación 1,

en la primera etapa con un agente reductor y en la segunda etapa en presencia de un derivado de ácido carbónico con un compuesto de fórmula



en la que

15 R^2 presenta el significado indicado en la reivindicación 1,

o

según el procedimiento [B] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la primera etapa con un agente reductor

20 y en la segunda etapa con un compuesto de fórmula

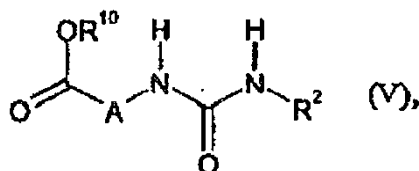


en la que

R^2 presenta el significado indicado en la reivindicación 1,

o

30 según el procedimiento [C] se hace reaccionar un compuesto de fórmula



35 en la que

R^2 presenta el significado indicado en la reivindicación 1, y

40 R^{10} representa metilo o etilo,

en la primera etapa con una base y en la segunda etapa con un compuesto de fórmula



en la que

R^1 presenta el significado indicado en la reivindicación 1,

en presencia de reactivos de deshidratación.

50 5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, destinado al tratamiento y/o a la profilaxis de enfermedades.

6. Fármaco que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con al menos un adyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
- 5 7. Utilización de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, para la producción de un fármaco destinado al tratamiento y/o a la profilaxis de infecciones virales.
8. Utilización según la reivindicación 7, caracterizada por que la infección viral es una infección por el citomegalovirus humano (CMVH) u otro representante de entre el grupo de Herpesviridae.
- 10 9. Fármaco según la reivindicación 6, destinado al tratamiento y/o a la profilaxis de infecciones virales.