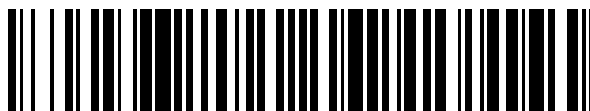


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 313**

51 Int. Cl.:

C07D 209/48 (2006.01)

C07D 209/56 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2004 PCT/US2004/019552**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2004 WO04112718**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2004 E 04776765 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 1638938**

54 Título: **Compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento y la prevención de infecciones por ortopoxvirus y enfermedades asociadas**

30 Prioridad:

20.06.2003 US 480182 P

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

12.09.2017

73 Titular/es:

**SIGA TECHNOLOGIES INC. (100.0%)
660 Madison Avenue Suite 1700
New York, NY 10065, US**

72 Inventor/es:

**JORDAN, ROBERT;
BAILEY, THOMAS, R. y
RIPPIN, SUSAN, R.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 632 313 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

Compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento y la prevención de infecciones por ortopoxvirus y enfermedades asociadas

5 La presente solicitud reivindica las ventajas del documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos Número 60/480.182, presentado el 20 de junio de 2003.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere al uso de derivados y análogos de acilhidrazida di, tri, y tetracíclicos, así como a composiciones que contienen los mismos, para el tratamiento o la profilaxis de infecciones virales y enfermedades asociadas con las mismas, particularmente las infecciones virales y enfermedades asociadas causadas por ortopoxvirus.

Antecedentes de la invención

15 El género *Orthopox* (*Orthopoxviridae*) es un miembro de la familia *Poxviridae* y la subfamilia *Choropoxvirinae*. El género consiste en numerosos virus que causan importantes enfermedades en poblaciones humanas y animales. 20 Los virus del género *Orthopox* incluyen la viruela bovina, viruela de los monos, vacuna, y viruela (viruela), todos los cuales pueden infectar seres humanos.

25 El virus de la viruela (viruela) es de particular importancia. Las recientes preocupaciones en lo que respecta al uso del virus de la viruela como arma biológica han subrayado la necesidad de desarrollar compuestos terapéuticos de molécula pequeña que fijen como diana los ortopoxvirus. El virus de la viruela es altamente transmisible y causa una enfermedad grave en los seres humanos que da como resultado elevadas tasas de mortalidad (Henderson *et al.* (1999) *JAMA*. 281:2127-2137). Además, existe el precedente del uso del virus de la viruela como arma biológica. Durante la guerra franco-india (1754 -1765), los soldados británicos distribuyeron mantas usadas por pacientes de viruela a los indígenas americanos con el fin de establecer epidemias (Stem, E. W. y Stern A.E. 1945. *The effect of smallpox on the destiny of the Amerindian*. Boston). Más recientemente, el gobierno soviético lanzó un programa para producir formas de la viruela altamente virulentas usadas como arma en suspensiones de aerosol (Henderson, citado anteriormente). De mayor preocupación es la observación de que se han desarrollado formas recombinantes de poxvirus que tienen el potencial de causar enfermedades en animales vacunados (Jackson *et al.* (2001) *J Virol.*, 75:1205-1210).

35 El programa de la vacuna de la viruela se terminó en 1972; de ese modo, muchos individuos ya no son inmunes a la infección por viruela. Incluso los individuos vacunados pueden no estar completamente protegidos en la actualidad, especialmente frente a cepas altamente virulentas o recombinantes del virus (Downie y McCarthy. (1958) *J Hyg.* 56:479-487; Jackson, citado anteriormente). Por lo tanto, las tasas de mortalidad serían elevadas si se reintrodujera el virus de la viruela en la población humana ya sea de forma deliberada o accidental.

45 El virus de la viruela se transmite de forma natural a través de gotas en forma de aerosol en la mucosa respiratoria donde la replicación en el tejido linfático produce una infección asintomática que dura 1-3 días. El virus se disemina a través de la linfa a la piel donde la replicación en los pequeños vasos sanguíneos dérmicos y la posterior infección y lisis de las células epidérmicas adyacentes produce lesiones en la piel (Moss, B. (1990) *Poxviridae and Their Replication*, 2079-2111. En B. N. Fields y D. M. Knipe (eds.), *Fields Virology*. Raven Press, Ltd., Nueva York). Se encuentran asociadas dos formas de enfermedad a la infección por virus de la viruela; *Variola major*, la forma más común de la enfermedad, que produce una tasa de mortalidad de un 30 % y *Variola minor*, que es menos prevalente y casi nunca conduce a la muerte (< 1 %). La mortalidad es el resultado de la coagulación intravascular diseminada, hipotensión, y colapso cardiovascular, que puede estar exacerbado por defectos en la coagulación en el raro tipo hemorrágico de la viruela (Moss, citado anteriormente).

50 Un brote reciente del virus de la viruela de los monos subraya la necesidad de desarrollar compuestos terapéuticos de molécula pequeña que fijen como diana virus del grupo *Orthopox*. La aparición de la viruela de los monos en los Estados Unidos de América representa una infección emergente. La viruela de los monos y la viruela causan enfermedades similares en los seres humanos aunque, sin embargo, la mortalidad para la viruela de los monos es inferior (1 %).

55 La vacunación es el medio actual para prevenir la enfermedad por ortopoxvirus, particularmente la enfermedad por viruela. La vacuna de la viruela se desarrolló usando cepas atenuadas de virus de la variolovacuna que se replican localmente y proporcionan inmunidad protectora frente al virus de la viruela en más de un 95 % de los individuos vacunados (Modlin (2001) *MMWR* (Morb Mort Wkly Rep) 50:1-25). Los efectos adversos asociados a la vacunación se producen frecuentemente (1:5000) e incluyen variolovacuna generalizada y transferencia inadvertida de variolovacuna desde el sitio de vacunación. Se producen complicaciones más graves tales como encefalitis con una tasa de 1:300.000, que a menudo es fatal (Modlin, citado anteriormente). El riesgo de sucesos adversos es incluso más pronunciado en individuos inmunocomprometidos (Engler *et al.* (2002) *J Allergy Clin Immunol.* 110:357-365). De

ese modo, la vacunación está contraindicada para gente con SIDA o enfermedades alérgicas de la piel (Engler *et al.*). Aunque la inmunidad protectora dura muchos años, la respuesta de anticuerpos frente a la vacunación de la viruela se reduce considerablemente de 10 a 15 años después de la inoculación (Downie, citado anteriormente). Además, la vacunación puede no ser protectora frente a formas recombinantes de ortopoxvirus. Un estudio reciente

5 ha mostrado que las formas recombinantes del virus de la viruela de los ratones que expresa IL-4 causa la muerte en los ratones vacunados (Jackson, citado anteriormente). Dados los efectos secundarios asociados a la vacunación, la contraindicación en individuos inmunocomprometidos, y la incapacidad de proteger frente a cepas recombinantes del virus, son necesarios mejores compuestos preventivos y/o nuevos compuestos terapéuticos para el tratamiento de la infección por el virus de la viruela.

10 La inmunoglobulina del virus de la variolovacuna (VIG) se ha usado para el tratamiento de complicaciones posteriores a la vacunación. VIG es una solución estéril isotónica de la fracción de inmunoglobulina del plasma derivado de individuos que recibieron la vacuna del virus de la variolovacuna. Se usa para tratar *eccema vaccinatum* y algunas formas del virus de la variolovacuna progresiva. Dado que este producto está disponible en cantidades

15 limitadas y es difícil de obtener, no se ha indicado para el uso en el caso de un brote generalizado de viruela (Modlin, citado anteriormente).

Cidofovir ((S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)citosina) [HPMPC] es un análogo de nucleósido aprobado para el tratamiento de retinitis por CMV en pacientes de SIDA. Se ha mostrado que cidofovir tiene actividad *in vitro* frente a

20 diversos virus que contienen ADN incluyendo adenovirus, herpesvirus, hepadnavirus, poliomavirus, papilomavirus, y ortopoxvirus (Bronson *et al.* (1990) Adv. Exp. Med. Biol. 278:277-83; De Clercq *et al.* (1987) Antiviral Res. 8:261-272; de Oliveira *et al.* (1996) Antiviral Res. 31:165-172; Snoeck *et al.* (2001) Clin Infect. Dis. 33:597-602). También se ha descubierto que cidofovir inhibe la replicación del virus de la varicela auténtica (Smee *et al.* (2002) Antimicrob. Agents Chemother. 46:1329-1335).

25 Sin embargo, la administración de cidofovir está asociada a diversos problemas. Cidofovir tiene una mala biodisponibilidad y se debe administrar por vía intravenosa (Lalezari *et al.* (1997) Ann. Intern. Med. 126:257-263). Además, cidofovir produce nefrotoxicidad limitante de dosis tras administración intravenosa (Lalezari *et al.*). Además, se ha indicado resistencia a cidofovir para múltiples virus. Se han aislado en el laboratorio variantes resistentes a cidofovir de los virus de la viruela bovina, viruela de los monos, variolovacuna y viruela de los camellos mediante

30 paso repetido en presencia del fármaco (Smee, citado anteriormente). La resistencia a cidofovir representa una limitación significativa para el uso de este compuesto para tratar la replicación de ortopoxvirus. De ese modo, la mala biodisponibilidad, la necesidad de administración intravenosa, y la presencia de virus resistentes subrayan la necesidad del desarrollo de terapias adicionales alternativas para tratar la infección por ortopoxvirus.

35 Además de los inhibidores de la polimerasa viral tales como cidofovir, se han informado una diversidad de otros compuestos que inhiben la replicación de ortopoxvirus (De Clercq. (2001) Clin Microbiol. Rev. 14:382-397). Históricamente, se ha usado metisazona, la tiosemicarbazona prototípica, en el tratamiento profiláctico de infecciones de viruela (Bauer *et al.* (1969) Am. J. Epidemiol. 90:130-145). Sin embargo, esta clase de compuestos no ha conseguido mucha atención desde la erradicación de la viruela debido a efectos secundarios generalmente

40 inaceptables tales como náuseas graves y vómitos. Los estudios del mecanismo de acción sugieren que la metisazona interfiere en la traducción de los genes L (De Clercq (2001), citado anteriormente). Al igual que cidofovir, metisazona es un compuesto antiviral relativamente no específico y puede inhibir una diversidad de otros virus que incluyen adenovirus, picornavirus, reovirus, arbovirus, y mixovirus (Id.).

45 Otra clase de compuestos potencialmente útiles para el tratamiento de poxvirus está representado por los inhibidores de S-adenosilhomocisteína hidrolasa (SAH). Esta enzima es responsable de la conversión de S-adenosilhomocisteína en adenosina y homocisteína, una etapa necesaria en la metilación y la maduración del ARNm viral. Los inhibidores de esta enzima han mostrado eficacia en la inhibición del virus de la variolovacuna *in vitro* e *in vivo* (De Clercq *et al.* (1998) Nucleosides Nucleotides. 17:625-634.). Estructuralmente, todos los inhibidores activos

50 informados hasta la fecha son análogos del nucleósido adenosina. Muchos son derivados carbocíclicos, mostrados a modo de ejemplo mediante Neplanacina A y 3-Desazaneplanacina A. Aunque estos compuestos han mostrado cierta eficacia en modelos de animales, al igual que muchos análogos de nucleósido, adolecen de toxicidad general y/o malas propiedades farmacocinéticas (Coulombe *et al.* (1995) Eur. J Drug Metab Pharmacokinet. 20:197-202; Obara *et al.* (1996) J Med. Chem. 39:3847-3852). Es improbable que estos compuestos se puedan administrar por vía oral, y en la actualidad no está claro si pueden actuar de forma profiláctica frente a infecciones de viruela. La indicación de inhibidores no nucleósidos de la SAH hidrolasa, y otras dianas del genoma del virus de la viruela tratables

55 químicamente que sean biodisponibles por vía oral y posean una farmacocinética (PK) y unas propiedades de absorción, distribución, metabolismo, eliminación (ADME) deseables sería una mejora significativa con respecto a los análogos de nucleósido informados. En resumen, en la actualidad los compuestos disponibles que inhiben la replicación del virus de la viruela son generalmente no específicos y adolecen de toxicidades limitantes de uso y/o

60 eficacias cuestionables.

En el documento de Patente de Estados Unidos 6.433.016 (13 de agosto de 2002) y el documento de Publicación de

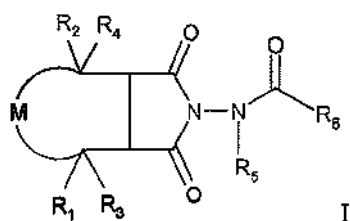
65 Solicitud de Estados Unidos 2002/0193443 A1 (publicado el 19 de diciembre de 2002) se describen una serie de derivados de imidodisulfamida que son útiles para infecciones de ortopoxvirus.

Son claramente necesarias nuevas terapias y compuestos preventivos para infecciones y enfermedades causados por infección por ortopoxvirus.

5 Varios ortopoxvirus, incluyendo los virus de la viruela bovina, viruela de los monos, viruela de los camellos, viruela, y probablemente la mayoría de los demás ortopoxvirus de los mamíferos, se pueden hacer crecer fácilmente en cultivo celular y producir un efecto citopático (CPE) robusto en 3 a 5 días. Dado que este CPE está relacionado directamente con la replicación viral, los compuestos que inhiben la replicación del virus en cultivo celular se pueden identificar fácilmente al conferir protección para el CPE inducido por virus (aunque teóricamente es posible inhibir el CPE sin inhibir la replicación del virus). Además, los compuestos que tienen actividad identificada frente al virus de la viruela bovina también serán activos probablemente frente al virus de la viruela humana dado el alto grado de homología (> 95 %) entre estos dos virus. Las proteínas de replicación de los ortopoxvirus son altamente homólogas. En general, los virus divergen en regiones de los genomas que codifican las funciones inmunomoduladoras (específicas de hospedador). Además, se han identificado numerosos compuestos en la bibliografía que inhiben la replicación de ortopoxvirus en cultivo celular y existen pocos ejemplos, si los hubiera, en los que un compuesto es drásticamente más potente frente a una especie de ortopoxvirus y no las otras.

Sumario de la invención

20 La presente invención proporciona compuestos de la siguiente fórmula general o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una infección causada por un ortopoxvirus en un hospedador vivo que tiene o es susceptible a dicha infección:

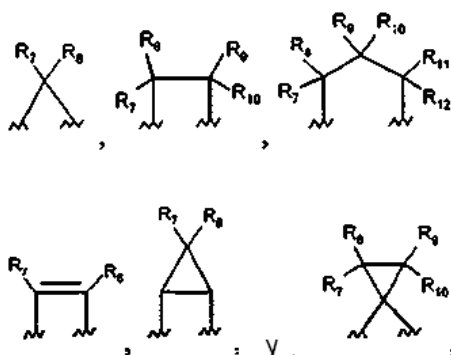


25 en la que:

R₁ y R₂ representan radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁ a C₁₀;

30 R₃ y R₄ representan radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁ a C₁₀;

o R₃ y R₄ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman una estructura cíclica seleccionada entre el grupo que consiste en

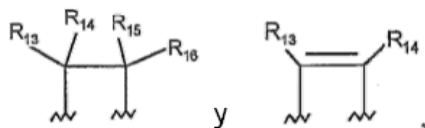


35 en la que R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₂ representan radicales que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁ a C₁₀;

R₅ representa un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁ a C₁₀;

40 R₆ representa un radical seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo monocíclico C₃ - C₁₀, cicloalquilo bicíclico o tricíclico C₇ - C₂₈, cicloalquilalquilo, alquenilo C₂ - C₇, alquinilo C₂ - C₇, cicloalquenilo monocíclico C₅ - C₁₀, cicloalquenilo bicíclico o tricíclico C₇ - C₂₈, un grupo arilo C₆ a C₁₀ sustituido o sin sustituir, un grupo heteroarilo sustituido o sin sustituir seleccionado entre el grupo que consiste en furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, y tetrazolilo; un grupo arilalquilo sustituido o sin sustituir, y un grupo

heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, en el que el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridina y tiofeno;
M se selecciona entre el grupo que consiste en



5

en los que R₁₃, R₁₄, R₁₅, y R₁₆ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; siendo dichos sustituyentes del grupo arilo y dichos sustituyentes del grupo arilalquilo, uno o más radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo de cadena lineal o ramificada, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, halógeno, polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, carboxi, ciano, nitro, amido, amidoalquilo, carboxamida, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, sulfonamida, y mercapto;
siendo dichos sustituyentes del grupo heteroarilo y dichos sustituyentes del grupo heteroarilalquilo, uno o más radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo de cadena lineal o ramificada, hidroxí, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, halógeno, polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, carboxi, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, nitro, amido, amidoalquilo, carboxamida, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, sulfonamida, y mercapto.

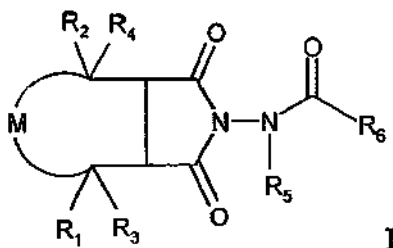
La presente solicitud también desvela composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos antivirales de Fórmula I y los métodos correspondientes de uso para el tratamiento y la prevención de infecciones causadas por ortopoxvirus.

20

Descripción detallada de la invención

La presente solicitud desvela compuestos de Fórmula I:

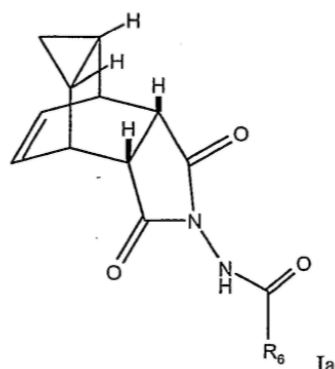
25



en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y M son como se han definido anteriormente, con la condición de que dicha fórmula incluye los compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-4-piridinacarboxamida; 4-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 3-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 3-cloro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-4-piridina-carboxamida; 4-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-metoxi-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 3-bromo-N-(1',3',3'a,4',7',7'a-hexahidro-1',3'-dioxoespiro[ciclopropano-1,8'-[4,7]metano[2H]isoindol]-2'-il)-benzamida; N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-carboxamida y 4-bromo-N-(1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1,3-dioxo-4,7-metano-2H-isoindol-2-il)-benzamida;

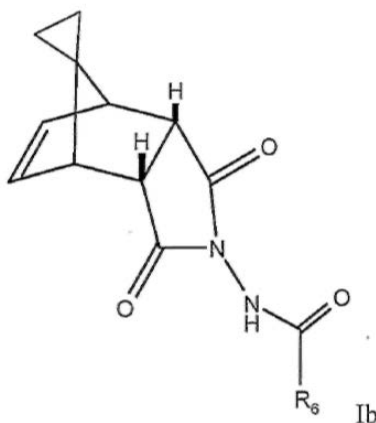
40

Los compuestos preferentes de Fórmula I incluyen los compuestos de Fórmula Ia:



en la que:

- 5 R_6 representa un radical seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, un grupo arilo sustituido o sin sustituir, un grupo heteroarilo sustituido o sin sustituir seleccionado entre el grupo que consiste en furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, y tetrazolilo; un grupo arilalquilo sustituido o sin sustituir, y un grupo heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, en el que el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridina y tiofeno;
- 10 siendo dichos sustituyentes del grupo arilo y dichos sustituyentes del grupo arilalquilo, uno o más radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo de cadena lineal o ramificada, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, halógeno, polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, carboxi, ciano, nitro, amido, amidoalquilo, carboxamida, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, sulfonamida, y mercapto;
- 15 siendo dichos sustituyentes del grupo heteroarilo y dichos sustituyentes del grupo heteroarilalquilo, uno o más radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo de cadena lineal o ramificada, hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, halógeno, polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, carboxi, ciano, nitro, amido, monoalquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, nitro, amido, amidoalquilo, carboxamida, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, sulfonamida, y mercapto; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 20 Otros compuestos preferentes de Fórmula I incluyen los compuestos de Fórmula Ib:



en la que:

- 25 R_6 representa un radical seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, un grupo arilo sustituido o sin sustituir, un grupo heteroarilo sustituido o sin sustituir seleccionado entre el grupo que consiste en furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, y tetrazolilo; un grupo arilalquilo sustituido o sin sustituir, y un grupo heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, en el que el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridina y tiofeno;
- 30 siendo dichos sustituyentes del grupo arilo y dichos sustituyentes del grupo arilalquilo, uno o más radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo de cadena lineal o ramificada, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, halógeno, polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, carboxi, ciano, nitro, amido, amidoalquilo, carboxamida, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, sulfonamida, y mercapto;
- 35 siendo dichos sustituyentes del grupo heteroarilo y dichos sustituyentes del grupo heteroarilalquilo, uno o más radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo de cadena lineal o ramificada, hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, halógeno, polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, carboxi, ciano,

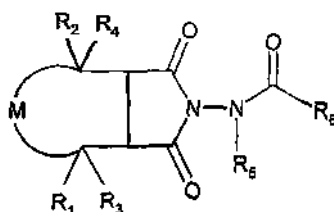
amino, monoalquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, nitro, amido, amidoalquilo, carboxamida, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, sulfonamida, y mercapto; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos preferentes para el uso de la invención incluyen 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-bromo-N-(octahidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-benzamida; 4-fluoro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 3-fluoro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-4-piridinacarboxamida; 4-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-cloro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-trifluorometil-N-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-dicarboximido-benzamida; 4-trifluorometil-N-biciclo[2.2.2]octano-2,3-dicarboximido-benzamida; y 2,4-dimetil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-tiazol-5-carboxamida.

Otro aspecto de la invención incluye los compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 2-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-3-piridinacarboxamida; N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-2-piridinacarboxamida; 4-nitro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-fluoro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 3-fluoro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-bromo-N-(1,3-(2H,3aH)-dioxo-4,8-etenociclohepta[c]pirrolil)-benzamida; 4-bromo-N-(octahidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-benzamida; 4-bromo-N-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-dicarboximido-benzamida; 4-bromo-N-biciclo[2.2.2]octano-2,3-dicarboximido-benzamida; 4-ciano-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-trifluorometil-N-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-dicarboximido-benzamida; y 4-trifluorometil-N-biciclo[2.2.2]octano-2,3-dicarboximido-benzamida.

En otras realizaciones del compuesto para el uso de la presente invención, el compuesto se puede seleccionar entre cualquiera de los compuestos descritos anteriormente.

La presente solicitud desvela un método para prevenir y tratar infecciones por ortopoxvirus y para prevenir y tratar enfermedades asociadas a tales infecciones en un hospedador vivo (por ejemplo, un mamífero incluyendo un ser humano) que tiene o es susceptible a una infección por ortopoxvirus, que comprende la etapa de administrar al hospedador vivo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula:

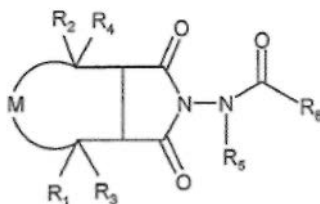


en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y M son como se han definido anteriormente para los compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, a un hospedador susceptible de, o que padece tal infección.

Un método preferente incluye la prevención y el tratamiento de infecciones por ortopoxvirus y enfermedades asociadas a tales infecciones en un hospedador vivo que tiene o es susceptible a una infección por ortopoxvirus, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de Fórmula Ia, indicada anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Otro método preferente incluye la profilaxis o el tratamiento de infecciones por ortopoxvirus y enfermedades asociadas a tales infecciones en un hospedador vivo que tiene o padece una enfermedad por ortopoxvirus, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de Fórmula Ib, indicada anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente solicitud desvela además métodos para el tratamiento o la prevención de infecciones causadas por un ortopoxvirus en los que el ortopoxvirus se seleccionan entre el grupo que consiste en virus de la variolovacuna, virus de la viruela bovina, virus de la varicela (varicela), virus de la viruela de los monos y virus de la viruela de los camellos; en un hospedador vivo (por ejemplo, un mamífero que incluye un ser humano) que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la invención a un hospedador susceptible, o que padece tal infección.

La presente solicitud también desvela una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de infecciones por ortopoxvirus y enfermedades asociadas a tales infecciones en un hospedador vivo, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de fórmula:



5

en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, y M son como se han definido anteriormente para los compuestos de Fórmula I, y un medio de vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método como se define en la reivindicación 27.

Los compuestos de la invención que se describen en el presente documento, y sus sales farmacéuticamente aceptables exhiben actividad antiviral. Los compuestos de la invención son particularmente eficaces frente a ortopoxvirus, y son útiles en la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones y enfermedades asociadas a estos virus en hospedadores vivos. Algunos ejemplos de ortopoxvirus que se pueden tratar o prevenir de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, virus Aracatuba, virus BeAn 58058, virus de la viruela de los búfalos, virus de la viruela de los camellos (tales como el virus de la viruela de los camellos 903, virus de la viruela de los camellos CMG, virus de la viruela de los camellos CMS, virus de la viruela de los camellos CP1, virus de la viruela de los camellos CP5, y virus de la viruela de los camellos M-96), cantagalo ortopoxvirus, virus de la viruela bovina (tal como la cepa Hamburgo-1985 del virus de la viruela bovina y la cepa Turkmenistán-1974 del virus de la viruela bovina), virus Ectromelia (tal como virus Belo Horizonte), virus de la viruela de los elefantes, virus de la viruela de los monos (tal como la cepa Sierra Leone 70-0266 del virus de la viruela de los monos y la cepa Zaire 77-0666 del virus de la viruela de los monos), virus de la viruela de los conejos (tal como la cepa Utrecht del virus de la viruela de los conejos), virus de la viruela de los mapaches, virus de la viruela de las mofetas, virus Taterapox, virus de la variolovacuna (incluyendo, pero sin limitarse a, las siguientes cepas: cepa Ankara, cepa Copenhagen, cepa Dairen I, cepa IHD-J, cepa L-IPV, cepa LC16M8, cepa LC16MO, cepa Lister, cepa LIVP, cepa Tian Tan, cepa WR 65-16, cepa WR, y cepa Wyeth), virus de la viruela (tal como virus de *Variola major* y virus de *Variola minor*), y virus de la viruela de los ratones de campo.

30 Se han llevado a cabo estudios *in vitro* basados en células que demuestran la utilidad de los compuestos que se describen en el presente documento como agentes antivirales. Por ejemplo, se evaluó la actividad antiviral de compuestos representativos en ensayos que miden la capacidad de los compuestos para proteger a las células de CPE inducido por virus. Las células que soportan el crecimiento de la cepa particular del ortopoxvirus se siembran en placas de cultivo tisular tratadas de 96 pocillos y a continuación se infectan con una cantidad de la cepa apropiada de ortopoxvirus que da como resultado un CPE completo en ~3 días. Se añaden diversas diluciones del compuesto o compuestos inhibidores y las placas se incuban a temperatura apropiada para el crecimiento viral óptimo. Al final del período de incubación, las células se fijan con glutaraldehído y se tiñen con violeta cristal. La protección celular se mide mediante espectrofotometría a DO₅₇₀ nm. Se calcula la dilución de compuesto interpolada que da como resultado un 50 % de protección de la monocapa de células del CPE inducido por virus y se informa como la concentración eficaz al 50 % o CE₅₀. La actividad antiviral de los compuestos representativos que se describen en el presente documento se produjo para concentraciones del fármaco que no habían demostrado ningún efecto en el crecimiento celular, lo que indica que los compuestos funcionaron específicamente mediante un mecanismo antiviral.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "compuestos de la invención" significa, colectivamente, los compuestos de Fórmula I, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus isómeros, y las mezclas de los mismos. Los compuestos de la invención se identifican en el presente documento mediante su estructura química y/o nombre químico. Cuando se hace referencia a un compuesto tanto mediante una estructura química como mediante un nombre químico, y la estructura química y en nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

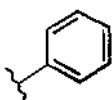
La expresión "hospedador vivo", como se usa en el presente documento, se refiere a un organismo que está vivo y es capaz de infectarse con un virus, tal como un ortopoxvirus; por ejemplo, un mamífero, incluyendo un ser humano.

55 El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a radicales hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada de hasta 10 átomos de carbono, preferentemente hasta 6 átomos de carbono y más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. De forma análoga, el término "alquilo", o cualquier combinación del mismo, usada en combinación para formar nombres de sustituyentes tales como alcoxi (-O-alquilo), alquiltio (-S-

alquilo), monoalquilamino (-NH-alquilo), dialquilamino, (-N-(alquil)alquilo), alquilsulfonilo (-S(O)₂-alquilo), carboxialquilo (-alquil-COOH), o similar, también se refiere a radicales hidrocarburo alifático de uno a seis átomos de carbono, y preferentemente de uno a cuatro átomos de carbono. Además, "alq" en una fórmula estructural representa un grupo alquilo, a menos que se indique divalencia en cuyo caso "alq" representa el grupo o grupos alquilenos correspondientes. Además, la expresión "alquilo inferior" representa un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "alqueno" como se usa en el presente documento se refiere a radicales hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada de 2 a 7 átomos de carbono que contiene en un doble enlace. Tales restos alqueno pueden existir en las configuraciones E o Z; los compuestos de la presente invención incluyen ambas configuraciones. El término "alquino" como se usa en el presente documento se refiere a radicales hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contienen de 2 a 7 átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace.

El término "fenilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo



Un "fenilo sustituido" se refiere a un grupo fenilo que está sustituido con los sustituyentes indicados.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo", cuando se usa como tal, se refiere a un grupo carbocíclico aromático, que tiene de 6 a 10 átomos de carbono que incluye sin limitación fenilo y naftilo.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene al menos un átomo de carbono y uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre en el anillo, tal como, por ejemplo furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, y similar, incluyendo todos los isómeros posicionales. Los grupos heteroarilo preferentes incluyen piridina, tiazol y tiofeno.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado. Los cicloalquilos pueden ser monocíclicos o pueden ser sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos condensados, espiránicos o con puente. Los anillos de cicloalquilo monocíclicos contienen de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 7 átomos de carbono, tal como, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Los anillos de cicloalquilo bicíclicos y tricíclicos contienen de 7 a 28 átomos de carbono, preferentemente de 7 a 19 átomos de carbono, en el sistema de anillos; e incluyen, por ejemplo, adamantilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]ciclooctanilo, triciclo[3.2.2.0^{2,4}]nonilo, y norbornilo, y biciclo[3.2.2]nonilo. Como se usa en el presente documento, el término "cicloalqueno" se refiere a un anillo de hidrocarburo insaturado. Los anillos de cicloalqueno son no aromáticos y contienen al menos un (preferentemente solo uno) doble enlace carbono-carbono. Los anillos de cicloalqueno son monocíclicos, o son sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos condensados, espiránicos o con puente. Los anillos de cicloalqueno monocíclicos contienen de 5 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 7 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, y ciclohexeno. Los anillos de cicloalqueno bicíclicos y tricíclicos contienen de 7 a 28 átomos de carbono en el anillo, preferentemente de 7 a 19 átomos de carbono, en el sistema de anillos; e incluyen, por ejemplo, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, biciclo[2.2.2]ciclooct-2-eno, triciclo[3.2.2.0^{2,4}]non-6-eno, y biciclo[3.2.2]non-6-eno.

El término "amido", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical o un sustituyente de fórmula -NR¹C(=O)R², en la que R¹ y R² representan hidrógeno o alquilo.

El término "carboxamida", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical o un sustituyente de fórmula -C(=O)-NR¹R², en la que R¹ y R² son como se han definido anteriormente.

El término "sulfonamida", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical o un sustituyente de fórmula -SO₂NR¹R² o -NR¹SO₂R², en la que R¹ y R² son como se han definido anteriormente.

El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical o un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cloro, bromo, yodo, y flúor.

El término "HPLC", como se usa en el presente documento, se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento.

"Sustituido" pretende indicar que uno o más hidrógenos del átomo indicado en la expresión que usa "sustituido" se han reemplazado con una selección del grupo o grupos indicados, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo indicado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es un grupo oxo (=O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos del átomo.

Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento y la prevención de infecciones virales y enfermedades en hospedadores vivos cuando se usan en combinación con otros agentes, que incluyen pero no se limitan a interferones, ribavirina, inmunoglobulinas, inmunomoduladores, agentes antiinflamatorios, antibióticos, antivirales, agentes antiinfectivos, y similares.

5 Los compuestos que se describen en el presente documento también son útiles en la prevención o la resolución de infecciones virales de ortopoxvirus en células, tejidos o cultivos de órganos y otras aplicaciones *in vitro*. Por ejemplo, la inclusión de los compuestos de la invención como suplemento en medios de crecimiento de cultivo celular o tisular y componentes de cultivo celular o tisular prevendrá las infecciones o contaminaciones virales de los cultivos no infectados previamente con virus. Los compuestos que se han descrito anteriormente también pueden ser útiles para eliminar o atenuar la replicación viral en cultivos u otros materiales biológicos infectados o contaminados con virus (por ejemplo, sangre), después de un período de tratamiento adecuado, en cualquier número de condiciones de tratamiento que se determinan por parte del experto en la materia.

15 Los compuestos de la invención pueden formar sales útiles con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, o similar y con bases inorgánicas u orgánicas tales como hidróxido de sodio o potasio, piperidina, hidróxido de amonio, o similar. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I se preparan siguiendo procedimientos que son familiares para los expertos en la materia.

20 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son adecuados, dentro del alcance del juicio médico razonable, para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación y que correlacionan con una relación beneficio/riesgo razonable.

25 En la medida que ciertos compuestos de la presente invención pueden tener al menos un centro quiral, los compuestos pueden existir de ese modo en forma de enantiómeros. Además, los compuestos de la presente invención también pueden poseer dos o más centros quirales y de ese modo pueden existir en forma de diastereómeros o en forma de isómeros exo o endo. Cuando los procesos para la preparación de los presentes compuestos dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Por lo tanto, los compuestos se pueden preparar en forma de una mezcla racémica o, mediante síntesis o resolución enantioespecífica, en forma de enantiómeros individuales. Los compuestos se pueden resolver, por ejemplo, a partir de una mezcla racémica en sus racematos componentes mediante técnicas convencionales, tales como la formación de parejas diastereoméricas mediante formación de sales con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-1-tartárico
30 seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. La mezcla racémica también se puede resolver por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando una columna de HPLC quiral. Se ha de observar que la totalidad de tales isómeros y las mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

40 Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar infecciones por ortopoxvirus en hospedadores vivos, por ejemplo, mamíferos que incluyen seres humanos. Cuando se administran a un hospedador vivo, los compuestos se pueden usar solos, o en forma de una composición farmacéutica.

45 Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención, ya sean solos o en combinación entre sí, ofrecen un tratamiento frente a la infección por ortopoxvirus. Las composiciones farmacéuticas antivirales de la presente invención comprenden uno o más de los compuestos de Fórmula I indicados anteriormente, como el ingrediente activo en combinación con un medio de vehículo o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

50 La composición se puede preparar en diversas formas de administración, incluyendo comprimidos, comprimidos revestidos, píldoras o grageas, o se pueden llenar en recipientes adecuados, tales como cápsulas o, en el caso de suspensiones, llenarse en botellas. Como se usa en el presente documento, "medio de vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulgentes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, que son adecuados para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, vigésima edición, A. R. Gennaro (William y Wilkins, Baltimore, MD, 2000) desvela diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos antivirales de la invención, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico indeseable o la interacción de otro modo de forma perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéutica, se contempla que su uso está dentro del alcance de la presente invención.

65 En las composiciones farmacéuticas de la invención, el agente activo puede estar presente en una cantidad de al menos un 0,5 % y generalmente no más de un 90 % del peso, basado en el peso total de la composición, incluyendo el medio de vehículo y el agente o agentes auxiliares, si los hubiera. Preferentemente, la proporción del agente

activo varía entre un 5 y un 50 % en peso de la composición.

Se pueden usar medios de vehículo sólidos o líquidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticos para administración enteral o parenteral para componer la composición. Gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, grasas y aceites vegetales y animales, goma, polialquilenglicol, u otros componentes de medicamento conocidos pueden ser adecuados como los medios de vehículo o excipientes.

Los compuestos de la invención se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración eficaz para atenuar la infectividad del virus. De ese modo, la expresión "cantidad eficaz para atenuar la infectividad del virus", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente del agente antiviral para proporcionar la profilaxis y/o el tratamiento deseado de la infección viral. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y condiciones generales del sujeto, la gravedad de la infección, el agente antiviral particular, su modo de administración, y similares.

Preferentemente, los compuestos de la invención se administran en 72 horas del inicio de síntomas, más preferentemente en 48 horas del inicio de síntomas, y lo más preferentemente en 24 horas del inicio de síntomas. Los síntomas de infecciones iniciales de ortopoxvirus dependen del virus exacto contraído. Por ejemplo, los síntomas iniciales de una infección por viruela incluyen fiebre, malestar, dolor de cabeza y cuerpo, y en ocasiones vómitos.

Los compuestos antivirales se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. "Forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de un agente antiviral apropiado para el paciente que se va a tratar. Cada dosificación debería contener la cantidad de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado ya sea como tal, o en asociación con el medio de vehículo farmacéutico seleccionado y/o el agente o agentes activos suplementarios, si los hubiera. Por lo general, los compuestos antivirales de la invención se administrarán en unidades de dosificación que contienen de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10.000 mg del agente antiviral en peso de la composición, siendo preferente un intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg.

Los compuestos se pueden administrar por vía oral, rectal, parenteral, tal como mediante inyección intramuscular, inyección subcutánea, infusión intravenosa o similar, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, local, tal como mediante polvos, pomadas, o gotas, o similar, o mediante inhalación, tal como mediante aerosol o similar, teniendo en cuenta la naturaleza y gravedad de la infección que se va a tratar. Dependiendo de la ruta de administración, los compuestos de la invención se pueden administrar con niveles de dosificación de aproximadamente 0,125 a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal del sujeto por dosis, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la invención se administrarán por lo general de 1 a 4 veces al día de un modo tal que se suministre la dosificación diaria mencionada anteriormente. Sin embargo, el régimen exacto para la administración de los compuestos y las composiciones que se describen en el presente documento dependerá necesariamente de las necesidades del hospedador o paciente individual que se va a tratar, el tipo de tratamiento administrado y el juicio del especialista médico que lo atiende.

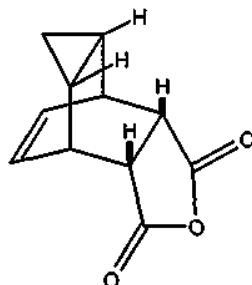
Para el tratamiento de profilaxis, los compuestos de la invención se administran preferentemente en 14 días después de la posible exposición; más preferentemente en 7 días posterior a la exposición; y lo más preferentemente en 48 horas posterior a la exposición. Las dosificaciones pueden ser básicamente las mismas, ya sea para el tratamiento o la profilaxis de la infección por el virus.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores se pueden retirar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para describir la invención con mayor detalle. Estos ejemplos ilustran métodos de síntesis adecuados de compuestos representativos de la presente invención. Sin embargo, se pretende que los métodos de síntesis ilustren y no limiten la invención a lo mostrado a modo de ejemplo posteriormente. Los materiales de partida para preparar los compuestos de la invención están disponibles en el mercado o se pueden preparar de forma conveniente de acuerdo con uno de los ejemplos que se exponen posteriormente o de otro modo usando procedimientos conocidos de química.

Ejemplo 1**Preparación de 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida**

5

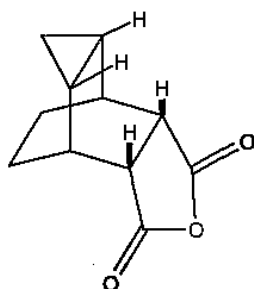
a. Preparación del compuesto 1(a)**1(a)**

10 Una mezcla de cicloheptatrieno (5 g, 54,26 mmol) y anhídrido maleico (6,13 g, 62,40 mmol) en xilenos (35 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se recogió por filtración un precipitado de color canela y se secó para dar 2,94 gramos (28 %) del producto deseado.

15 b. Preparación de 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida. Una mezcla del compuesto 1(a) (150 mg, 0,788 mmol) y 4-triflorometilbenzhidrazida (169 mg, 0,827 mmol) en etanol (10 ml) se calentó en atmósfera de argón durante una noche. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano 1/1 proporcionó 152 mg (51 %) del producto en forma de un sólido de color blanco.

20 Ejemplos 2-14

Los compuestos de los Ejemplos 2-14 se sintetizaron siguiendo el procedimiento general mencionado anteriormente para el Ejemplo 1 usando el compuesto 1(a) y haciéndolo reaccionar con las siguientes hidrazidas: hidrazida isonicotínica, hidrazida 4-bromobenzoica, hidrazida 3-bromobenzoica, hidrazida 3-clorobenzoica, hidrazida 2-bromobenzoica, hidrazida 2-clorobenzoica, hidrazida 4-clorobenzoica, hidrazida nicotínica, 2-picolinil hidrazida, hidrazida 4-metoxibenzoica, hidrazida 4-nitrobenzoica, hidrazida 4-fluorobenzoica, e hidrazida 3-fluorobenzoica.

Ejemplo 15**30 Preparación de 4-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etanocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida**a. Preparación del compuesto 15(a)**15(a)**

35

A una solución del compuesto 1(a) (1 g, 5,26 mmol) en etanol (20 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono activado (100 mg, 10 % en peso). La mezcla se agitó en un hidrogenador de Parr en una atmósfera de hidrógeno a 50 psi (345 kPa) durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de un filtro micrométrico para retirar el paladio, y el filtrado se concentró para dar 384 mg (38 %) del producto en forma de un sólido de color blanco.

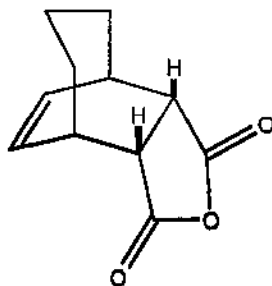
40

b. Preparación de 4-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etanocicloprop[ff]isoindol-2(1H)-il)-benzamida. Una mezcla del compuesto 15(a) (350 mg, 1,82 mmol) e hidrazida 4-bromobenzoica (411 mg, 1,91 mmol) en etanol (10 ml) se calentó en atmósfera de argón durante 48 horas. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 1/1 como eluyente proporcionó 444 mg (63 %) del producto en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 16

Preparación de 4-bromo-N-(1,3-(2H,3aH)-dioxo-4,8-etenociclohepta[c]pirrolil)-benzamida

a. Preparación del compuesto 16(a)



16(a)

Una mezcla de 1,3-cicloheptadieno (0,87 ml, 10,62 mmol) y anhídrido maleico (1,2 g, 12,24 mmol) en xilenos (7 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se recogió por filtración un precipitado de color canela y se secó para dar 1,59 gramos (78 %) del producto deseado.

b. Preparación de 4-bromo-N-(1,3-(2H,3aH)-dioxo-4,8-etenociclohepta[c]pirrolil)-benzamida. Una mezcla del compuesto 16(a) (500 mg, 2,6 mmol) e hidrazida 4-bromobenzoica (587 mg, 2,73 mmol) en etanol (15 ml) se calentó en atmósfera de argón durante una noche. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 1/1 proporcionó 683 mg (67 %) del producto en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 17

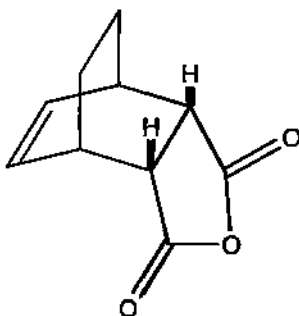
Preparación de 4-bromo-N-(octahidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-benzamida

Una mezcla de anhídrido cis-ciclohexanodicarboxílico (150 mg, 0,97 mmol) e hidrazida 4-bromobenzoica (220 mg, 1,02 mmol) en etanol (10 ml) se calentó en atmósfera de argón durante una noche. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 1/1 como eluyente proporcionó 179 mg (52 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 18

Preparación de 4-bromo-N-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-dicarboximido-benzamida

a. Preparación del compuesto 18(a)



18(a)

Una mezcla de 1,3-ciclohexadieno (2,4 ml, 24,96 mmol) y anhídrido maleico (2,81 g, 28,66 mmol) en xilenos (15 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración por succión. El sólido se lavó con xilenos y se secó para dar 3,08 g (69 %) del producto en forma de un sólido de color castaño.

5

b. Preparación del compuesto 4-bromo-N-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-dicarboximido-benzamida. Una mezcla del compuesto 18(a) (150 mg, 0,84 mmol) e hidrazida 4-bromobenzoica (190 mg, 0,88 mmol) en etanol (10 ml) se calentó en atmósfera de argón durante una noche. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 1/1 dio 210 mg

10

(67 %) del producto en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplos 19-40

(Véanse las Tablas 1 y 2 posteriores para los nombres y las estructuras de los compuestos enumerados)

15

EJEMPLO 41

Preparación de 2,4-dimetil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-tiazol-5-carboxamida

20

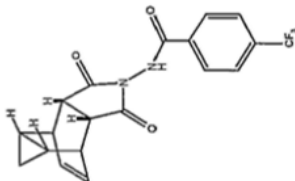
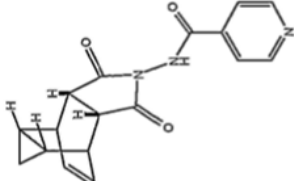
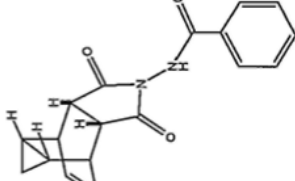
Una mezcla del compuesto 1(a) (150 mg, 0,788 mmol) e hidrazida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico (141 mg, 0,827 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante una noche. A continuación, la solución se enfrió a temperatura ambiente, y se recogió por filtración un precipitado blanco. El sólido se lavó con etanol, y se secó al aire para proporcionar 183 mg (68 %) del producto en forma de un sólido de color blanco.

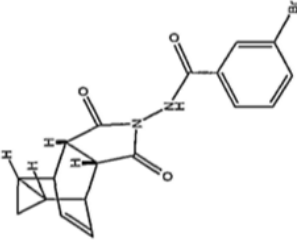
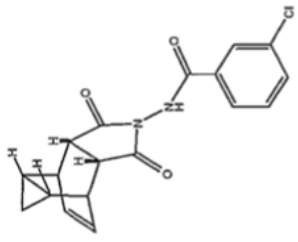
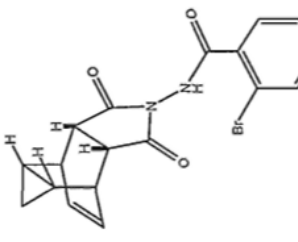
25

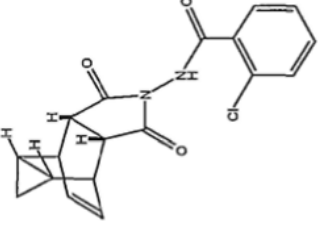
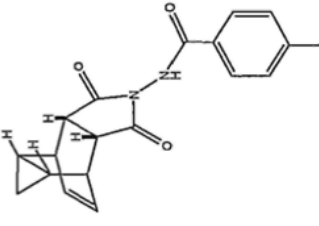
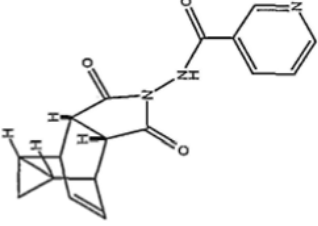
Mediante la selección apropiada de materiales de partida adecuados, se pueden preparar otros compuestos de la invención de acuerdo con los procedimientos que se describen en los ejemplos precedentes. Los ejemplos representativos de derivados y análogos de acilhidrazida di, tri, y tetracíclicos adicionales se exponen en las siguientes Tablas 1 y 2.

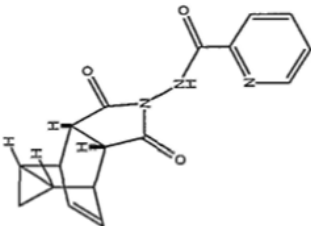
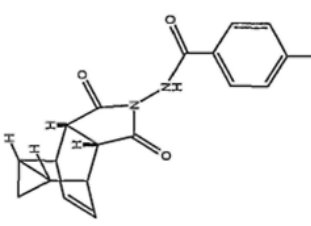
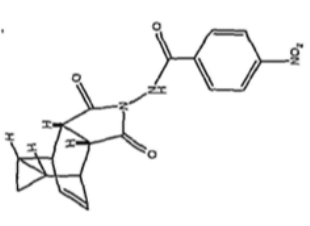
30

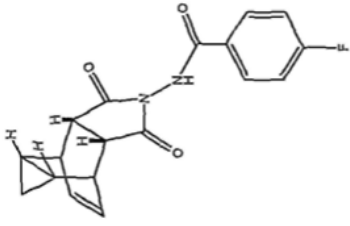
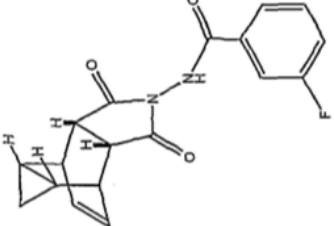
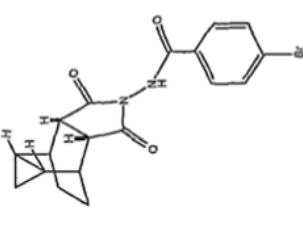
TABLA 1

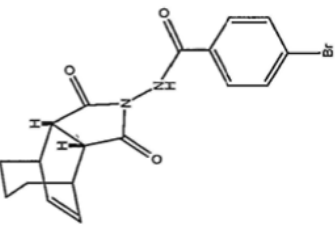
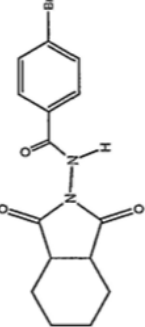
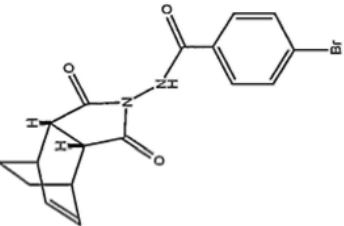
Número de ejemplo	R ₆	*RMN	**Esp. de masas	Nombre
1.		RMN ¹ H en DMSO-d ₆ : δ 11,35 (d, 1H); 11,09 (d, 1H); 8,08 (d, 2H); 7,92 (d, 2H); 5,799 (s, 2H); 3,29 (s a, 4H); 1,17 (m, 2H); 0,26 (m, 1H); 0,078 (s, 1H)	375 (M-H)-	4-Trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida
2.		RMN ¹ H en DMSO-d ₆ : δ 11,41 (s a); 11,15 (s a); 8,77 (d de d, 2H); 7,75 (d, 2H); 5,77 (s a, 2H); 3,27 (s a, 4H); 1,15 (s a, 2H); 0,25 (m, 1H); 0,03 (s a, 1H)	308 (M-H)-	N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[[f]isoindol-2(1H)-il)-4-piridinacarboxamida
3.		***	385 (M-H)-	4-Bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida

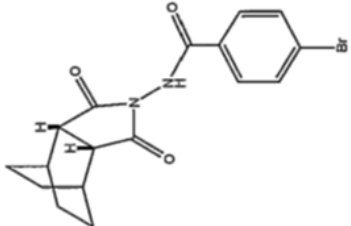
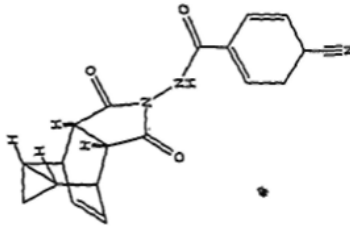
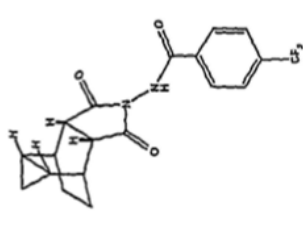
4.		<p>RMN ¹H en DMSO-d₆:</p> <p>δ 11,13 (d a, 1H); 10,89 (d a, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,82 - 7,76 (m, 2H); 7,43 (t, 1H); 5,72 (s, 2H); 3,22-3,08 (m, 4H); 1,19 (s a, 2H); 0,21 (m, 1H); 0,17 (s a, 1H)</p>	385 (M-H)-	3-Bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[il]isoindol-2(1H)-il)-benzamida
5.		<p>RMN ¹H en DMSO-d₆:</p> <p>δ 11,21 (d a, 1H); 10,98 (d a, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,58 (t, 1H); 5,79 (s a, 2H); 3,29-3,15 (m, 4H) 1,19-1,15 (m, 2H); 0,26 (m, 1H); 0,10 (s a, 1H)</p>	341 (M-H)-	3-Cloro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[il]isoindol-2(1H)-il)-benzamida
6.		<p>¹H RMN en CDCl₃:</p> <p>δ 7,74 (s, 1H); 7,69 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,41 - 7,31 (m, 2H); 5,84 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 3,14 (s, 2H); 1,19 (m, 2H); 0,38-0,20 (m, 2H)</p>	385 (M-H)-	2-Bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[il]isoindol-2(1H)-il)-benzamida

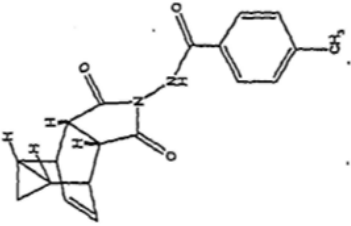
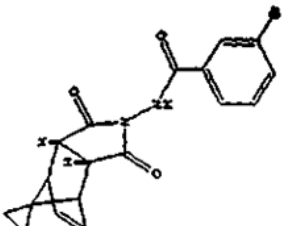
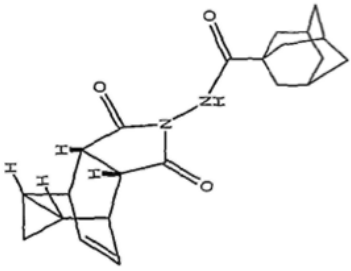
7.		¹ H RMN en CDCl ₃ : δ 7,96 (s, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,36 (m, 1H); 5,86 (d, 2H); 3,47 (s a, 2H); 3,15 (s, 2H); 1,15 (s a, 2H); 0,39 - 0,20 (m, 2H)	341 (M-H)-	2-Cloro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[il]isoindol-2(1H)-il)-benzamidato
8.		RMN ¹ H en DMSO-d ₆ : δ 11,16 (d a, 1H); 10,91 (d a, 1H); 7,90 (d, 2H); 7,61 (d, 2H); 5,79 (s, 2H); 3,28 (m, 4H); 1,17 (s, 2H); 0,26 (m, 1H); 0,07 (s, 1H)	341 (M-H)-	4-Cloro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[il]isoindol-2(1H)-il)-benzamidato
9.		¹ H RMN en DMSO-d ₆ : δ 11,33 (d a, 1H); 11,06 (d a, 1H); 9,04 (s, 1H); 8,8 (m, 1H); 8,23 (d, 1H); 7,56 (m, 1H); 5,80 (s, 2H); 3,29 (m, 4H); 1,17 (m, 2H); 0,27 (m, 1H); 0,07 (s, 1H)	308 (M-H)-	N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[il]isoindol-2(1H)-il)-3-piridinacarboxamidato

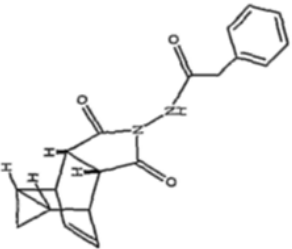
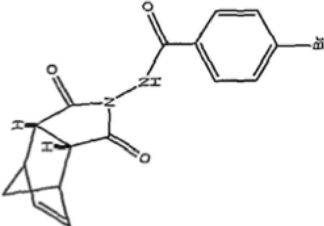
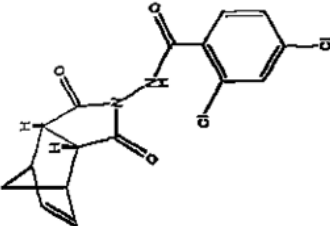
<p>10.</p>		<p>RMN ¹H en DMSO-d₆: δ 11,11 (s, 1H); 8,70 (d, 1H); 8,07-8,02 (m, 2H); 7,7 - 7,66 (m, 1H); 5,75 (m, 2H); 3,295 (s, 4H) 1,16 (m, 2H); 0,27 (m, 1H); 0,10 (s, 1H)</p>	<p>308 (M-H)⁻</p>	<p>N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[fi]isoindol-2(1H)-il)-2-piridinacarboxamida</p>
<p>11.</p>		<p>RMN ¹H en DMSO-d₆: δ 10,87 (d a, 1H); 10,61 (d a, 1H); 7,87 (d, 2H); 7,05 (d, 2H); 5,78 (a, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,30 (s, 4H); 1,16 (m, 2H); 0,25 (m, 1H); 0,07 (s a, 1H)</p>	<p>339 (M+H)⁺</p>	<p>4-Metoxil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[fi]isoindol-2(1H)-il)-benzamida</p>
<p>12.</p>		<p>RMN ¹H en DMSO-d₆: δ 11,537-11,469 (d a, 1H); 8,38 (d, 2H); 8,12 (d, 2H); 5,80 (s, 2H); 3,3 (a, 4H); 1,18 (s, 2H); 0,27 (m, 1H); 0,08 (s, 1H)</p>	<p>352 (M-H)⁻</p>	<p>4-Nitro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[fi]isoindol-2(1H)-il)-benzamida</p>

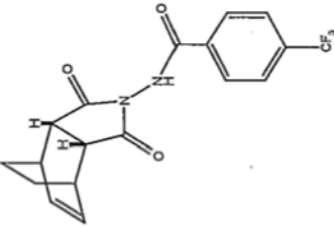
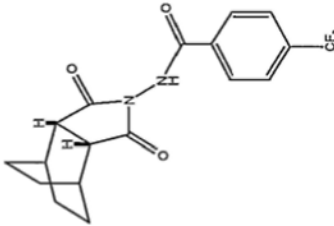
13.		<p>RMN ¹H en DMSO-d₆: δ 11,04 (a, 1H); 7,96 (s, 2H); 7,367 (t, 2H); 5,791 (s, 2H); 3,258 (4H y H₂O); 1,18 (d, 2H); 0,28 (m, 1H); 0,09 (s, 1H)</p>	327,0 (M+H) ⁺	4-Fluoro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[il]isindol-2(1H)-il)-benzamida
14.		<p>RMN ¹H en DMSO-d₆: δ: 11,176 (a, 1H); 7,768-7,459 (m, 4H); 5,797 (s, 2H); 3,293 (H₂O y 4H); 1,174 (s, 2H); 0,23 (m, 1H); 0,05 (s, 1H)</p>	327,0(M+ H) ⁺	3-Fluoro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[il]isindol-2(1H)-il)-benzamida
15.		***	388,9 (M- H) ⁻	4-Bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[il]isindol-2(1H)-il)-benzamida

16.		<p>RMN ¹H en DMSO-d₆: δ 11,14 (d a, 1H); 7,85 (d a, 2H); 7,76 (d, 2H); 6,10 (s a, 2H); 3,43 (d a, 2H); 2,86 (s a, 2H); 1,98-1,54 (m, 6H)</p>	387 (M-H)-	4-Bromo-N-(1,3-(2H,3aH)-dioxo-4,8-etenociclohepta[c]pirroli)-benzamidato
17.		<p>RMN ¹H en DMSO-d₆: δ 11,16 (s, 1H); 7,86 (d, 2H); 7,78 (d, 2H); 3,14 (s a, 2H); 1,81-1,68 (m a, 4H); 1,42 (a, 4H)</p>	350,9 (M+H) ⁺	4-Bromo-N-(octahidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-benzamidato
18.		<p>RMN ¹H en DMSO-d₆: δ 11,055 (d a, 1H); 7,83 (d, 2H); 7,76 (d, 2H); 6,21 (s, 2H); 3,15 (s, 2H); 3,04 (s, 2H); 1,66 (d, 2H); 1,28 (d, 2H)</p>	373 (M-H)-	4-Bromo-N-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-dicarboximido-benzamidato

19.		<p>RMN ¹H en DMSO-d₆: δ 11,15 (s, 1H); 7,87 (d, 2H); 7,78 (d, 2H); 3,07 (m, 2H); 2,04 (s, 2H); 1,75-1,64 (m, 5); 1,45-1,38 (m, 3H)</p>	377 (M+H) ⁺	4-Bromo-N-bicyclo[2.2.2]octano-2,3-dicarboximido-benzamida
20.		<p>RMN ¹H en DMSO-d₆: δ 11,36 (a, 1H); 8,03 (s, 4H); 5,79 (s, 2H); 3,30 (4H + H₂O); 2,50 (s, 2H); 1,20 (s, 2H)</p>	332,1 (M-H) ⁻	4-Ciano-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[il]isindol-2(1H)-il)-benzamida
21.		<p>RMN ¹H en DMSO-d₆: δ 11,286 (a, 1H); 8,13 (d, 2H); 8,10 (d, 2H); 3,30 (4H + H₂O); 1,49-1,12 (m, 4H); 0,83 (s, 1H); 0,57 (s, 1H)</p>	377,0 (M-H) ⁻	4-Trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[il]isindol-2(1H)-il)-benzamida

22.		***	***	4-Metil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[il]isoindol-2(1H)-il)-benzamida
23.		***	***	3-Bromo-N-(1',3',3'a,4',7',7'a-hexahidro-1',3'-dioxoespirociclopropano-1,8'-[4,7]metano[2H]isoindol]-2-il)-benzamida
24.		***	***	N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[il]isoindol-2(1H)-il)-Triciclo[3.3.1.1.3,7]decano-1-carboxamida

25.		***	***	N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[il]isoindol-2(1H)-il)-bencenoacetamida
26.		***	***	4-Bromo-N-(1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1,3-dioxo-4,7-metano-2H-isoindol-2-il)-benzamida
27.		***	***	2,4-Dicloro-N-(1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1,3-dioxo-4,7-metano-2H-isoindol-2-il)-benzamida

28.		¹ H RMN en DMSO-d ₆ : δ 11,37 (a, 1H); 8,10 (d, 2H); 7,94 (d, 2H); 6,22 (s, 2H); 3,17 (s, 2H); 3,05 (s, 2H); 1,66 (m, 2H); 1,29 (m, 2H)	365,0 (M+H) ⁺	4-Trifluorometil-N-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-dicarboximido-benzamida
29.		¹ H RMN en DMSO-d ₆ : δ 11,33 (s, 1H); 8,14 (d, 2H); 8,11 (d, 2H); 3,29 (s, 4H); 2,05 (s, 2H); 1,76-1,65 (m, 4H); 1,42 (s, 2H)	367,0 (M+H) ⁺	4-Trifluorometil-N-biciclo[2.2.2]octano-2,3-dicarboximido-benzamida

* Todos los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C se adquirieron en un Espectrofotómetro Varian Mercury VX 300 y se referenciaron frente al tetrametilsilano (TMS) a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento se informan en partes por millón (ppm) y hercios (Hz), respectivamente. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, y a indica una señal ancha.

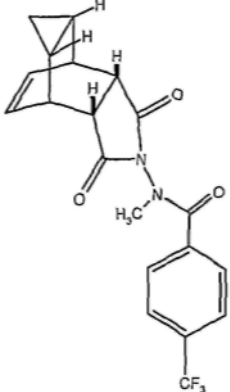
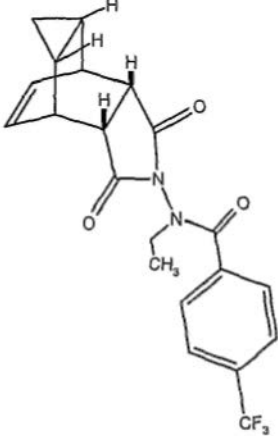
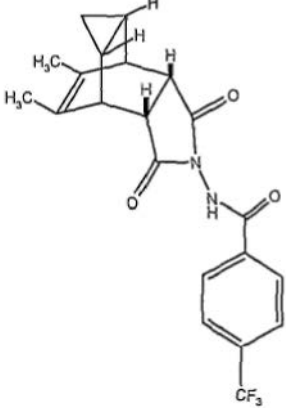
** Los datos de espectroscopia de masas se expresan como la relación masa con respecto a carga (m/z) para los iones moleculares (M+1) o (M-1).

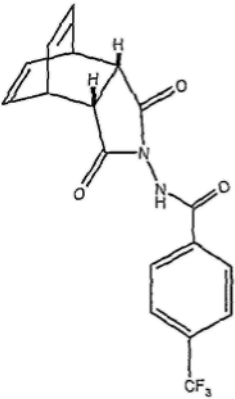
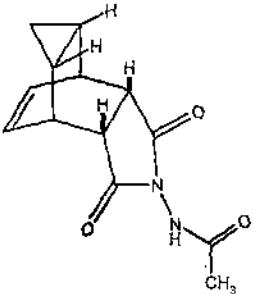
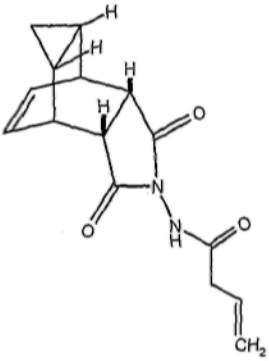
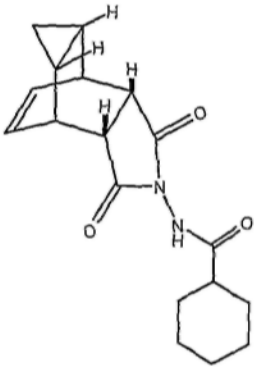
*** Indica que los datos no se recogieron.

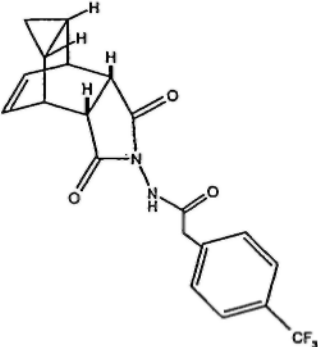
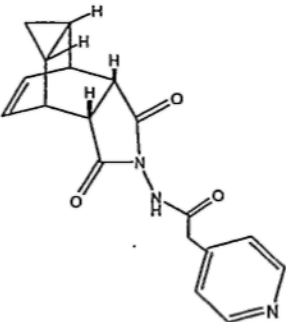
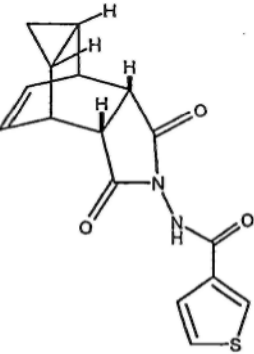
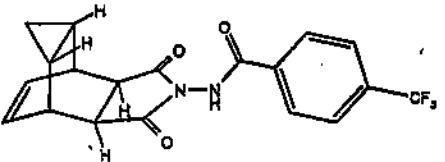
La siguiente tabla contiene ejemplos adicionales de los compuestos de la invención, que se pueden preparar como se ha mostrado anteriormente a modo de ejemplo y/o se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos anteriores o de otro modo usando conocimientos de química convencionales.

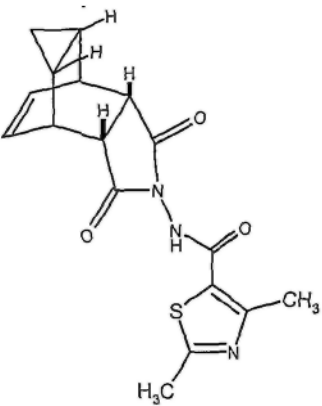
5

TABLA 2

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
30.		4-Trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-N-metil-benzamida
31.		4-Trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-N-etil-benzamida
32.		4-Trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
33.		4-Trifluorometil-N-(3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-eteno-1H-isoindol-2(1H)-il)-benzamida
34.		N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-acetamida
35.		N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-but-3-enamida
36.		N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-ciclohexanocarboxamida

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
37.		<p>4-Trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-bencilacetamida</p>
38.		<p>4-Piridil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-acetamida</p>
39.		<p>3-Tienil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-acetamida</p>
40.		<p>4-(Trifluorometil)-N-[(3aR,4S,4aS,5aR,6R,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il]-benzamida</p>

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
41.		2,4-Dimetil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[flisoindol-2(1H)-il)-tiazol-5-carboxamida

Inhibición de la replicación viral de ortopoxvirus

5 La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir el virus de la variolovacuna se estableció mediante el siguiente procedimiento experimental:

(a) Preparación de solución de reserva de virus

10 Se prepararon soluciones de reserva de virus con el virus de la variolovacuna (NYCBH) en células Vero infectadas a baja multiplicidad (0,01 unidades formadoras de placas (PFU)/ célula) y se cosecharon cuando los efectos citopáticos eran completos (4 + CPE). Las muestras se congelaron y se descongelaron y a continuación se sometieron a ultrasonidos para liberar el virus asociado con la célula. El residuo celular se retiró mediante centrifugación a baja velocidad, y la suspensión de virus resultante se almacenó en alícuotas de 1 ml a -80 °C. La PFU/ml de la suspensión de virus se cuantificó mediante ensayo en placa convencional en células Vero y BSC-40.

(b) CPE de Variolovacuna: Ensayo

15 Para determinar la cantidad de solución de reserva de virus de la variolovacuna necesaria para producir un CPE completo en 3 días, se sembraron monocapas de células Vero en placas de 96 pocillos y se infectaron con diluciones en serie 2 veces de la solución de reserva de virus de la variolovacuna. A los 3 días después de la infección, los cultivos se fijaron con glutaraldehído al 5 % y se tiñeron con violeta de cristal al 0,1 %. El CPE inducido por virus se cuantificó por vía espectrofotométrica a DO₅₇₀. A partir de este análisis, se eligió una dilución a 1:800 de solución de reserva de virus de la variolovacuna para su uso en el ensayo de HTS. Esta cantidad de virus de la variolovacuna representa una multiplicidad de infección de aproximadamente 0,1 PFU/ célula. Para establecer la proporción de señal con respecto a ruido (S/N) del ensayo de 96 pocillos y para evaluar la variabilidad de pocillo a pocillo y de ensayo a ensayo, se realizaron seis experimentos independientes. Las monocapas de células Vero se infectaron con una dilución a 1:800 de solución de reserva de virus de la variolovacuna. Cada placa contenía los siguientes controles: pocillos infectados con virus por cuadruplicado, pocillos de células no infectadas por cuadruplicado y una curva de respuesta a la dosis por duplicado para cidofovir (CDV) añadido a 300, 100, 30 y 10 µM, o ácido fosfonoacético (PAA) añadido a 2100, 714, 210, y 71 µM como patrones de referencia. El día 3 después de la infección, las placas se procesaron como se ha descrito anteriormente.

20 Los resultados de estos experimentos indicaban que el formato de ensayo de 96 pocillos es resistente y reproducible. La proporción de S/N (proporción de señal de pocillos de control celular (señal) con respecto a pocillos de control de virus (ruido)) era de 9,2 ± 1,8. La variabilidad de pocillo a pocillo y de ensayo a ensayo era inferior a un 20 %. Usando este ensayo, se determinó que los valores de CE₅₀ para CDV y PAA eran 84 ± 15 µM y 985 ± 85 µM, respectivamente. Estos valores estaban dentro del intervalo de los valores publicados para estos compuestos. Basándose en este análisis, la dilución a 1:800 del virus de la variolovacuna (en la caja) se eligió para su uso en el ensayo.

(c) Ensayo del compuesto

40 Los compuestos representativos de la invención se sometieron a ensayo en el ensayo de CPE del virus de la variolovacuna. Los compuestos se disolvieron en DMSO y se diluyeron en el medio de modo que la concentración final en cada pocillo era de 5 µM para el compuesto y DMSO al 0,5 %. Los compuestos se añadieron por vía robótica al medio de cultivo usando el sistema robótico Biomek® FX. Después de la adición del compuesto, los cultivos infectaron con virus de la variolovacuna. Después de 3 días, las placas se procesaron y el CPE se cuantificó como

se ha descrito anteriormente.

5 Los compuestos representativos de la invención inhibían el CPE inducido por el virus de la variolovacuna en más de un 50 % a la concentración de ensayo (5 μM). Los compuestos seleccionados se evaluaron adicionalmente para potencia (CE_{50}) en el ensayo de CPE y para citotoxicidad (CC_{50}) en un ensayo de MTT. El ensayo de MTT mide la actividad de la deshidrogenasa mitocondrial en células en división. Este método detecta la reducción *in situ* del (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio) usando un reactivo de acoplamiento de electrones (metosulfato de fenazina) para producir un formazán insoluble. La absorbancia del formazán a 490 nm se puede medir directamente a partir de placas de ensayo de 96 pocillos después de la solubilización del formazán en etanol al 50 %. La cantidad del producto de formazán es directamente proporcional al número de células vivas en cultivo.

15 Los valores de CE_{50} se determinan comparando las células tratadas con el compuesto y no tratadas con el compuesto usando un programa informático. (El valor de CE_{50} mide la concentración del compuesto que inhibe la replicación viral en un 50 %). Los valores de CE_{50} de los compuestos representativos de la invención en el ensayo de CPE se enumeran en la Tabla 3, que sigue a continuación. Estos compuestos eran activos en concentraciones no tóxicas.

TABLA 3

Número de ejemplo	CE_{50} de variolovacuna	CE_{50} de la viruela bovina
	A = < 0,5 μM , B = 0,5 a <1,0 μM , C = 1,0 a < 5 μM , D = > 5 μM	A = < 0,5 μM , B = 0,5 a <1,0 μM , C = 1,0 a < 5 μM , D = > 5 μM
1.	A	A
2.	A	C
3.	A	B
4.	A	C
5.	A	B
6.	B	D
7.	A	***
8.	A	B
9.	A	D
10.	D	D
11.	C	D
12.	A	A
13.	A	B
14.	A	C
15.	A	A
16.	A	A
17.	A	C
18.	A	A
19.	A	A
20.	A	A
21.	A	A
22.	A	C
23.	A	***
24.	A	B
25.	B	D
26.	A	***

Número de ejemplo	CE ₅₀ de variolovacuna A = < 0,5 µM, B = 0,5 a <1,0 µM, C = 1,0 a < 5 µM, D = > 5 µM	CE ₅₀ de la viruela bovina A = < 0,5 µM, B = 0,5 a <1,0 µM, C = 1,0 a < 5 µM, D = > 5 µM
27.	B	***
28.	A	A
29.	A	A
41.	A	C

*** Indica que los datos no se recogieron.

Espectro y especificidad de actividad de compuestos

5 Se utilizaron varios ensayos de inhibición de CPE, similares a los realizados anteriormente, para identificar un espectro de actividad de los compuestos de la invención dentro del género Orthopox. Por ejemplo, los valores de CE₅₀ correspondientes de los compuestos representativos en el virus de la viruela bovina de tipo silvestre (obtenidos en USAMRIID, Fort Detrick, Frederick, MD) se han enumerado en la Tabla 3, anteriormente.

10 La Tabla 4 enumera los valores de CE₅₀ de compuestos seleccionados de la invención midiendo actividades de virus anti-orthopox en estos ensayos de inhibición de CPE para el virus de la viruela bovina resistente a cidofovir (cepa Brighton Red, (disponible en USAMRIID Fort Detrick, Frederick, MD), viruela de los camellos, y viruela de los monos (Zaire (V79-1-005-scab)).

TABLA 4

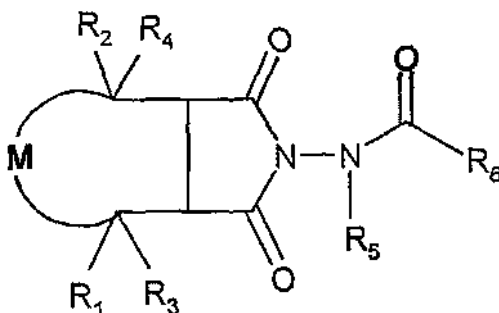
Número de ejemplo	CE ₅₀ de la viruela bovina resistente a cidofovir A = < 0,5 µM, B = 0,5 a < 1,0 µM, C = 1,0 a < 5 µM, D = ≥ 50 µM	CE ₅₀ de la viruela de los monos A = < 0,5 µM, B = 0,5 a < 1,0 µM, C = 1,0 a < 5 µM, D = ≥ 50 µM	CE ₅₀ de la viruela de los camellos A = < 0,5 µM, B = 0,5 a < 1,0 µM, C = 1,0 a < 5 µM, D = ≥ 50 µM
1	A	A	A
2	A	A	A
3	A	A	A
15	A	A	A
24	B	A	A

15 La especificidad de los compuestos representativos para la inhibición del ortopoxvirus se refleja en el hecho de que no inhiben la replicación de los virus no relacionados, incluyendo el virus Pichinde, el virus de la fiebre del valle del Rift (cepa MP12), virus respiratorio sincitial y citomegalovirus.

20 Aunque la presente invención se ha descrito y expuesto a modo de ejemplo en términos de ciertas realizaciones preferentes, otras realizaciones serán evidentes para los expertos en la materia. Por lo tanto, la invención no se limita a las realizaciones descritas y expuestas a modo de ejemplo en particular, pero se puede modificar o variar sin apartarse del espíritu de la invención, cuyo alcance completo se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

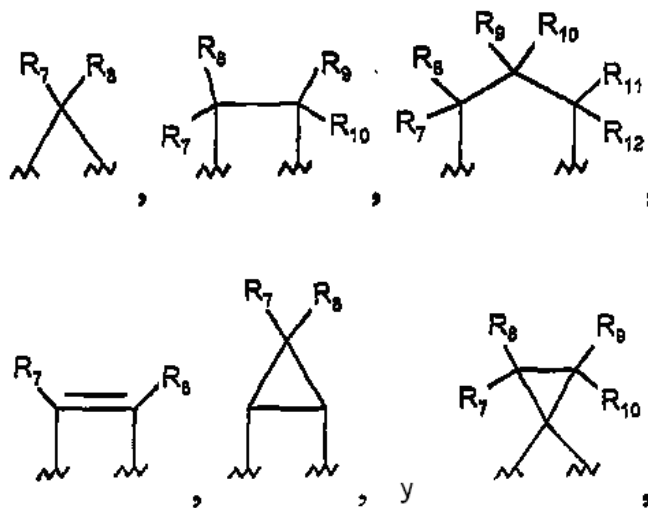
1. Compuesto que tiene la fórmula:



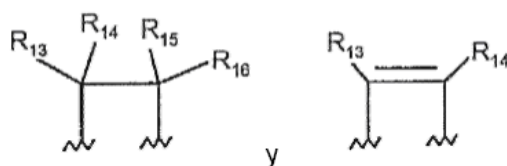
5

en la que:

10 R₁ y R₂ representan radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁ - C₁₀;
 R₃ y R₄ representan radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁ - C₁₀;
 o R₃ y R₄ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman una estructura cíclica seleccionada
 15 entre el grupo que consiste en



20 en las que R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₂ representan radicales que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁ - C₁₀;
 R₅ representa un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁ - C₁₀;
 R₆ representa un radical seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo monocíclico C₃ - C₁₀, cicloalquilo bicíclico o tricíclico C₇ - C₂₈, cicloalquilalquilo, alqueno C₂ - C₇, alquino C₂ - C₇, cicloalqueno monocíclico C₅ - C₁₀, cicloalqueno bicíclico o tricíclico C₇ - C₂₈, un
 25 grupo arilo C₆ - C₁₀ sustituido o sin sustituir, un grupo heteroarilo sustituido o sin sustituir seleccionado entre el grupo que consiste en furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, y tetrazolilo; un grupo arilalquilo sustituido o sin sustituir, y un grupo heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, en el que el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridina y tiofeno;
 M se selecciona entre el grupo que consiste en
 30



en las que R_{13} , R_{14} , R_{15} y R_{16} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

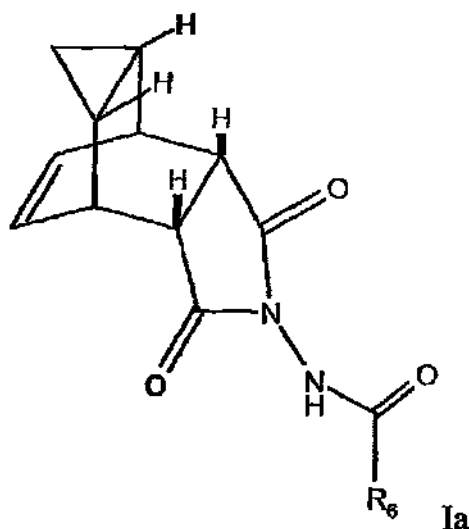
5 siendo dichos sustituyentes del grupo arilo y dichos sustituyentes del grupo arilalquilo, uno o más radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo de cadena lineal o ramificada, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, halógeno, polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, carboxi, ciano, nitro, amido, amidoalquilo, amidino, carboxamida, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, sulfonamida, y mercapto;

10 siendo dichos sustituyentes del grupo heteroarilo y dichos sustituyentes del grupo heteroarilalquilo, uno o más radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo de cadena lineal o ramificada, hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, halógeno, polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, carboxi, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, nitro, amido, amidoalquilo, amidino, carboxamida, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, sulfonamida, y mercapto;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una infección causada por un ortopoxvirus en un hospedador vivo que tiene o es susceptible a dicha infección.

2. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la Fórmula:

20



en la que:

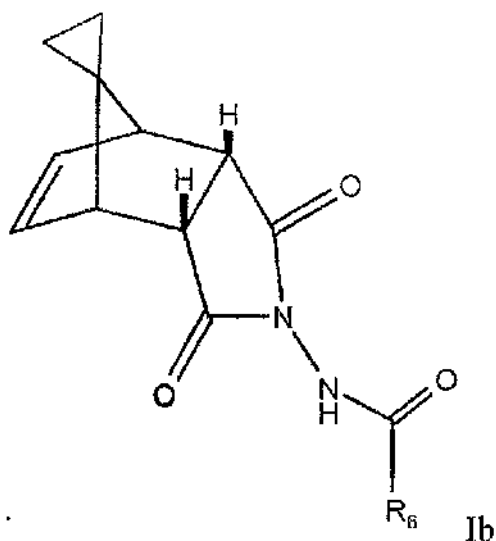
25 R_6 representa un radical seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo monocíclico $C_3 - C_{10}$, cicloalquilo bicíclico o tricíclico $C_7 - C_{28}$, cicloalquilalquilo, alqueno $C_2 - C_7$, alqueno $C_2 - C_7$, cicloalqueno monocíclico $C_5 - C_{10}$, cicloalqueno bicíclico o tricíclico $C_7 - C_{28}$, un grupo arilo $C_6 - C_{10}$ sustituido o sin sustituir, un grupo heteroarilo sustituido o sin sustituir seleccionado entre el grupo que consiste en furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, y tetrazolilo; un grupo arilalquilo sustituido o sin sustituir, y un grupo heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, en el que el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridina y tiofeno;

30 siendo dichos sustituyentes del grupo arilo y dichos sustituyentes del grupo arilalquilo, uno o más radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo de cadena lineal o ramificada, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, halógeno, polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, carboxi, ciano, nitro, amido, amidoalquilo, amidino, carboxamida, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, sulfonamida, y mercapto;

35 siendo dichos sustituyentes del grupo heteroarilo y dichos sustituyentes del grupo heteroarilalquilo, uno o más radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo de cadena lineal o ramificada, hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, halógeno, polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, carboxi, ciano,

amino, monoalquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, nitro, amido, amidoalquilo, amidino, carboxamida, alquiltio, alquilsulfinito, alquilsulfonilo, sulfonamida, y mercapto; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 3. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la Fórmula:



en la que:

- 10 R_6 representa un radical seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo monocíclico $C_3 - C_{10}$, cicloalquilo bicíclico o tricíclico $C_7 - C_{28}$, cicloalquilalquilo, alqueno $C_2 - C_7$, alquino $C_2 - C_7$, cicloalqueno monocíclico $C_5 - C_{10}$, cicloalqueno bicíclico o tricíclico $C_7 - C_{28}$, un grupo arilo $C_6 - C_{10}$ sustituido o sin sustituir, un grupo heteroarilo sustituido o sin sustituir seleccionado entre el grupo que consiste en furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, y tetrazolilo; un grupo arilalquilo sustituido o sin sustituir, en el que el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridina y tiofeno;
- 15 siendo dichos sustituyentes del grupo arilo y dichos sustituyentes del grupo arilalquilo, uno o más radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo de cadena lineal o ramificada, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, halógeno, polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, carboxi, ciano, nitro, amido, amidoalquilo, amidino, carboxamida, alquiltio, alquilsulfinito, alquilsulfonilo, sulfonamida, y mercapto;
- 20 siendo dichos sustituyentes del grupo heteroarilo y dichos sustituyentes del grupo heteroarilalquilo, uno o más radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo de cadena lineal o ramificada, hidroxí, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, halógeno, polifluoroalquilo, polifluoroalcoxi, carboxi, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, nitro, amido, amidoalquilo, amidino, carboxamida, alquiltio, alquilsulfinito, alquilsulfonilo, sulfonamida, y mercapto;
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 4. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en: 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-4-piridinacarboxamida; 4-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 3-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 3-cloro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 2-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 2-cloro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-cloro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-3-piridinacarboxamida; N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-2-piridinacarboxamida; 4-metoxi-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-nitro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-fluoro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 3-fluoro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-bromo-N-(1,3-(2H,3aH)-dioxo-4,8-etenociclohepta[c]pirrolil)-benzamida; 4-bromo-N-(octahidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-benzamida; 4-bromo-N-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-
- 35
- 40
- 45

dicarboximido-benzamida; 4-bromo-N-biciclo[2.2.2]octano-2,3-dicarboximido-benzamida; 4-ciano-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-metil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 3-bromo-N-(1',3',3'a,4',7',7'a-hexahidro-1',3'-dioxoespiro[ciclopropano-1,8'-[4,7]metano[2H]isoindol]-2'-il)-benzamida; N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-triciclo[3.3.1.13,7]decano-1-carboxamida; N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-bencenoacetamida; 4-bromo-N-(1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1,3-dioxo-4,7-metano-2H-isoindol-2-il)-benzamida; 2,4-dicloro-N-(1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1,3-dioxo-4,7-metano-2H-isoindol-2-il)-benzamida; 4-trifluorometil-N-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-dicarboximido-benzamida; 4-trifluorometil-N-biciclo[2.2.2]octano-2,3-dicarboximido-benzamida; y 2,4-dimetil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-tiazol-5-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-N-metil-benzamida; 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-N-etil-benzamida; 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-trifluorometil-N-(3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-eten-1H-isoindol-2(1H)-il)-benzamida; N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-acetamida; N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-but-3-enamida; N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-ciclohexano-carboxamida; 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-bencilacetamida; 4-piridil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-acetamida; 3-tienil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-acetamida; y 4-(trifluorometil)-N-[(3aR,4S,4aS,5aR,6R,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-bromo-N-(octahidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-benzamida; 4-fluoro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 3-fluoro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-4-piridinacarboxamida; 4-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-cloro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-trifluorometil-N-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-dicarboximido-benzamida; y 4-trifluorometil-N-biciclo[2.2.2]octano-2,3-dicarboximido-benzamida.

7. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho hospedador vivo es un mamífero.

8. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho hospedador vivo es un ser humano.

9. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ortopoxvirus se selecciona entre el grupo que consiste en virus Aracatuba, virus BeAn 58058, virus de la viruela de los búfalos, virus de la viruela de los camellos, cantagalo ortopoxvirus, virus de la viruela bovina, virus Ectromelia, virus de la viruela de los elefantes, virus de la viruela de los monos, virus de la viruela de los conejos, virus de la viruela de los mapaches, virus de la viruela de las mofetas, virus Taterapox, virus de la variolovacuna, virus de la viruela, y virus de la viruela de los ratones de campo.

10. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ortopoxvirus se selecciona entre el grupo que consiste en virus de la variolovacuna, virus de la viruela bovina, virus de la viruela, virus de la viruela de los monos y virus de la viruela de los camellos.

11. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 2-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-3-piridinacarboxamida; N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-2-piridinacarboxamida; 4-nitro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-fluoro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 3-fluoro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida; 4-bromo-N-(1,3-(2H,3aH)-dioxo-4,8-etenociclohepta[c]pirrolil)benzamida; 4-bromo-N-(octahidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-benzamida; 4-bromo-N-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-dicarboximido-benzamida;

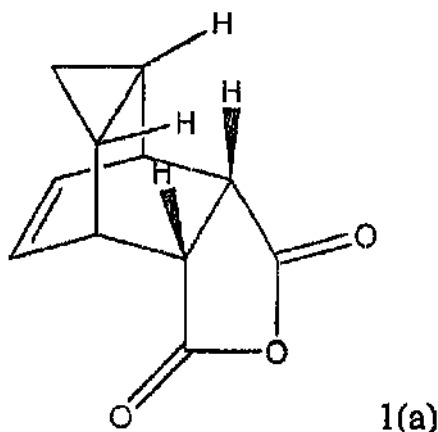
- 4-bromo-N-biciclo[2.2.2]octano-2,3-dicarboximido-benzamida;
 4-ciano-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 4-trifluorometil-N-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-dicarboximido-benzamida;
 5 4-trifluorometil-N-biciclo[2.2.2]octano-2,3-dicarboximido-benzamida;
 4-Trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-N-
 metilbenzamida;
 4-Trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-N-
 etilbenzamida;
 10 4-Trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-
 benzamida;
 4-Trifluorometil-N-(3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-eteno-1H-isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-acetamida;
 N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-but-3-enamida;
 15 N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-
 ciclohexanocarboxamida;
 4-Trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-
 bencilacetamida;
 4-Piridil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-acetamida;
 20 3-Tienil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)acetamida;
 4-(Trifluorometil)-N-[(3aR,4S,4aS,5aR,6R,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-
 etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il]-benzamida;
 y
 2,4-dimetil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-tiazol-5-carboxamida
 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. El compuesto de la reivindicación 11 que consiste en 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-
 4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida.
 30
13. Una composición farmacéutica que comprende un medio de vehículo farmacéuticamente aceptable y una
 cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:
- 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-4-piridinacarboxamida;
 35 4-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 3-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 3-cloro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 2-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 40 2-cloro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 4-cloro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-3-piridinacarboxamida;
 N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-2-piridinacarboxamida;
 45 4-metoxi-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 4-nitro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 4-fluoro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 3-fluoro-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 4-bromo-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 50 4-bromo-N-(1,3-(2H,3aH)-dioxo-4,8-etenociclohepta[c]pirrolil)-benzamida;
 4-bromo-N-(octahidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-benzamida;
 4-bromo-N-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-dicarboximido-benzamida;
 4-bromo-N-biciclo[2.2.2]octano-2,3-dicarboximido-benzamida;
 4-ciano-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 55 4-metil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 3-bromo-N-(1',3',3'a,4',7',7'a-hexahidro-1',3'-dioxoespiro[ciclopropano-1,-8'-[4,7]metano[2H]isoindol-2'-il)-
 benzamida;
 N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-
 carboxamida;
 60 N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-bencenoacetamida;
 4-bromo-N-(1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1,3-dioxo-4,7-metano-2H-isoindol-2-il)-benzamida;
 2,4-dicloro-N-(1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1,3-dioxo-4,7-metano-2H-isoindol-2-il)-benzamida;
 4-Trifluorometil-N-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-dicarboximido-benzamida;
 4-Trifluorometil-N-biciclo[2.2.2]octano-2,3-dicarboximido-benzamida;
 65 4-Trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-N-
 metilbenzamida;

- 4-Trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-N-etilbenzamida;
 4-Trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
- 5 4-Trifluorometil-N-(3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-eteno-1H-isoindol-2(1H)-il)-benzamida;
 N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-acetamida;
 N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-but-3-enamida;
 N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-ciclohexanocarboxamida;
- 10 4-Trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-bencilacetamida;
 4-Piridil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-acetamida;
 3-Tienil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-7,8-dimetil-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)acetamida;
 4(Trifluorometil)-N-[(3aR,4S,4aS,5aR,6R,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il]-benzamida;
- 15 y
 2,4-dimetil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-tiazol-5-carboxamida;
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que el compuesto es 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida.
- 25 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que los uno o más de los compuestos están presentes en una cantidad de al menos un 0,5 % a no más de un 90 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.
- 30 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que los uno o más de los compuestos están presentes de un 5 % a un 50 % de la composición farmacéutica.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que los uno o más de los compuestos se administran en unidades de dosificación que contienen de 10 mg a 10.000 mg de agente antiviral en peso de la composición.
- 35 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que los uno o más de los compuestos se administran en unidades de dosificación que contienen de 100 mg a 2000 mg del agente antiviral en peso de la composición.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso como un medicamento.
- 40 20. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho compuesto se administra en una forma de dosificación unitaria que contiene de 0,125 a 250 mg de dicho compuesto por kilogramo de peso corporal de paciente por día.
- 45 21. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se administra en combinación con al menos un agente activo suplementario seleccionado entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina, inmunoglobulinas, inmunomoduladores, agentes antiinflamatorios, anticuerpos, antivirales o agentes antiinfectivos.
- 50 22. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dicho compuesto y dicho al menos un agente activo suplementario se administran simultáneamente.
- 55 23. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se administra mediante una ruta de administración seleccionada entre el grupo que consiste en oralmente, rectalmente, parenteralmente, intravaginalmente, intracisternalmente, intraperitonealmente, localmente o mediante inhalación.
- 60 24. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho ortopoxvirus es el virus de la variolovacuna.
- 65 25. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho ortopoxvirus es una cepa seleccionada entre la cepa Hamburgo-1985 del virus de la viruela bovina y la cepa Turkmenistán-1974 del virus de la viruela bovina.
26. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[f]isoindol-2(1H)-il)-benzamida.

27. Método para preparar 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida, comprendiendo dicho método:

5

a) calentar 169 mg de 4-trifluorometilbenzidrazida con 150 mg del compuesto de fórmula



en 10 ml de etanol en atmósfera de argón durante una noche para formar un producto de reacción;

10

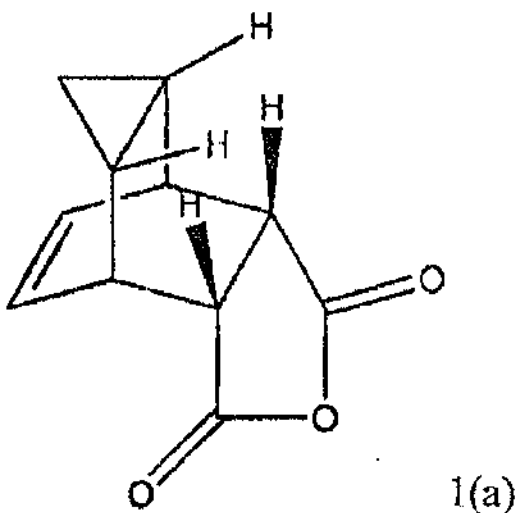
b) evaporar el etanol por evaporación rotatoria; y

c) purificar la 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida recogida, por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo 1/1.

28. Método para preparar 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida, comprendiendo dicho método:

15

a) calentar 5 g de cicloheptatrieno y 6,13 g de anhídrido maleico en 35 ml de xilenos a reflujo en atmósfera de argón durante una noche para formar el compuesto 1(a);



20

b) enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente;

c) recoger por filtración el compuesto 1(a);

d) secar el compuesto 1(a);

25

e) calentar 169 mg de 4-trifluorometilbenzidrazida con 150 mg del compuesto 1(a) en 10 ml de etanol en atmósfera de argón durante una noche para formar 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida;

f) evaporar el etanol por evaporación rotatoria; y

g) purificar 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano / acetato de etilo 1/1.