



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-111848

1 EXPEDIENTE No. _____

4 TITULO DIHIDROQUINAZOLINAS SUSTITUIDAS CON PROPIEDADES ANTIVIRALES

31 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/517, A61P31/22

71 SOLICITANTE BAYER HEALTHCARE AG.

DOMICILIO Leverkusen, República Federal de Alemania.

74 APODERADO EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén,

22 BOGOTA, D.C., 02/11/2005

SS

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación 05111044 00000000 Folios. 107

Fecha (AMB) 2005-11-02 17:34:06

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

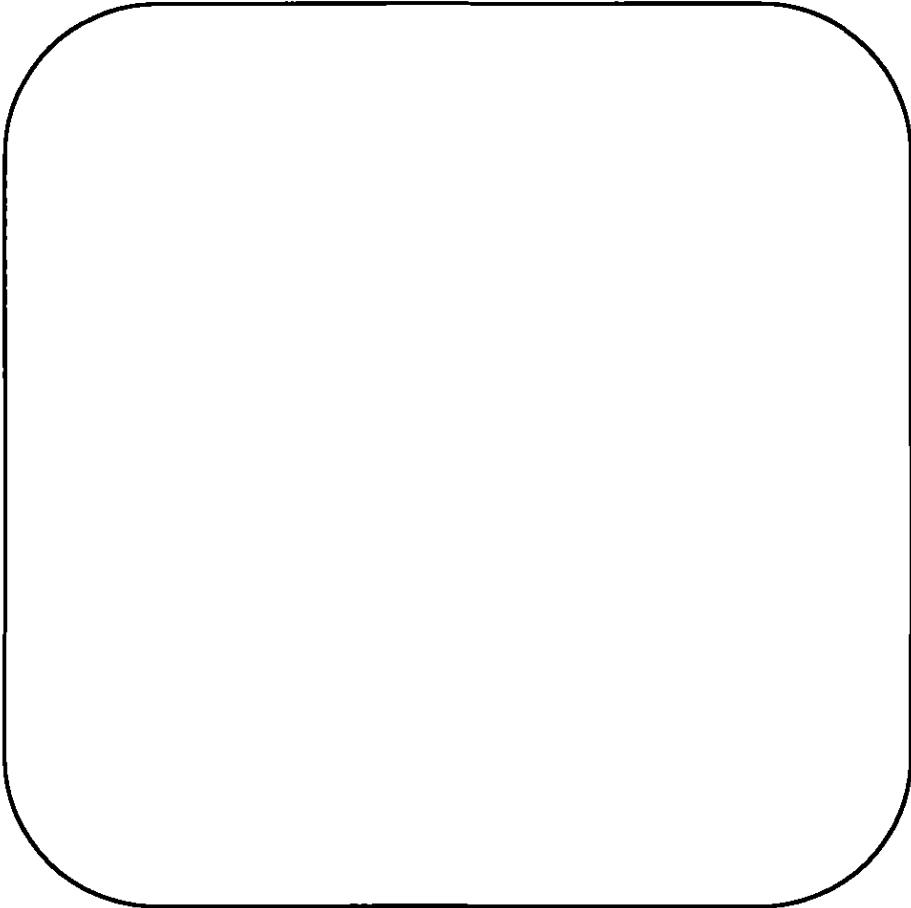
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 02-12-05

1 SOLICITUD DE		
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre BAYER HEALTHCARE AG sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania Dirección Leverkusen, DE-51368 República Federal de Alemania Domicilio Leverkusen República Federal de Alemania	IDENTIFICACIÓN C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre EMILIO FERRERO Dirección Carrera 4ª No 72-35 Teléfono 347 36 11 Fax 211 86 50 E-mail clientes@camvp.com Domicilio Bogotá Colombia	IDENTIFICACIÓN C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero 438 019 T P 31 929
4 INVENTOR (ES) (72)	1 Tobias WUNBERG Otto-Müller-St. 39 Solingen DE-42699 República Federal de Alemania 3 Ulrich BETZ Im Johannistal 11, Wuppertal DE-42119 República Federal de Alemania 5 Thomas LAMPE Karolingerstr 93 Dusseldorf DE-40223 República Federal de Alemania 7 Jürgen REEFSCHLÄGER Nedderlandsweg 45 Oldenburg DE-26125 República Federal de Alemania 9 Frank SÜSSMEIER Eintrachstr 29, Wuppertal DE-42275 República Federal de Alemania 11 Rolf GROSSER Gellertstr 9, Leverkusen DE-51373 República Federal de Alemania 13 Guy HEWLETT Krutscheider Weg 96 Wuppertal DE-42327 República Federal de Alemania	
	2 Judith BAUMEISTER Kreuzstr 46, Wuppertal DE-42277 República Federal de Alemania 4 Mario JESKE Bruderstr 20-22 Wuppertal DE-42105 República Federal de Alemania 6 Susanne NIKOLIC Knipprather Str 14, Monheim DE-40789 República Federal de Alemania 8 Rudolf SCHOHE-LOOP Arndtstr 10a Wuppertal DE-42327 República Federal de Alemania 10 Holger ZIMMERMANN Katemberger Schulweg 53 Wuppertal DE-42113 República Federal de Alemania 12 Kerstin HENNINGER Claudiusweg 7, Wuppertal DE-42115 República Federal de Alemania 14 Jörg KELDENICH Damaschkeweg 49 Wuppertal DE-42113 República Federal de Alemania	

	15 Dieter LANG Wimmersberger Str 60 Velbert DE-42553 República Federal de Alemania	16 Peter NELL Funckstr 63, Wuppertal DE-42115 República Federal de Alemania	2	
5	PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/EP2004/004103</u> Fecha <u>17 de Abril 2004</u> Publicación Internacional No <u>WO2004/096778 A1</u> Fecha <u>11 de Noviembre 2004</u>			
6	Título (54) <u>DIHIDROQUINAZOLINAS SUSTITUIDAS CON PROPIEDADES ANTIVIRALES</u>			
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 239/84</u> <u>A61K31/517</u> , <u>A61P31/22</u>			
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DE</u>	(32) Fecha <u>2 de Mayo 2003</u>	(31) Número de Solicitud <u>103 19 612 9</u>
9	Comprobante de pago No <u>05- 83.439</u> Fecha <u>1 de Noviembre 2005</u>			
10	Anexos			
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443 000 oo			
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad			
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica			
☒	Poderes, si fuere el caso			
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante			
☐	Declaraciones			
☒	Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA			
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA			
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso			
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas			
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico			
☐	Arte final 12x12			
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud			
☒	Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE EMILIO FERRERO

FIRMA 
C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

FCC

DOCUMENTOS ANEXOS

- 1 ☒ **Publicación Internacional WO 2004/096778 A1**

Descripción

Páginas 100 en el idioma original

Páginas 101 en español

Reivindicaciones Número (s) 22

Figuras Numero (s) _____

- 2 ☒ **Forma PCT/ISA/210 Informe de Búsqueda Internacional**
- 3 ☒ **Extracto de publicación**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we) the undersigned

Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of

51368 Leverkusen, Germany, hereby ratify the patent

application No. 05,029,757 filed by **EMILIO FERRERO** on April 5, 2005 and

por el presente nombramos a **EMILIO FERRERO** tpa 31929 **GONZALO PERDOMO** tpa 831 **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ** tpa 23555 y **GERMAN CAVELIER** tpa 832 domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35 Bogotá, Colombia en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio el primero como principal y los demás como suplentes en su orden como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal o el primero o segundo suplente en su caso o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y si se tratare de impedimento con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal o de su primero o segundo suplentes, en su caso podrán ejercer la representación en su orden uno u otros según el caso asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas ejerzan o no jurisdicción especialmente ante las del orden administrativo contencioso-administrativo y judicial así como los tribunales de arbitramento en

in due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code do hereby appoint **EMILIO FERRERO** tpa. 31929 **GONZALO PERDOMO** tpa 831 **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ** tpa. 23555 and **GERMAN CAVELIER** tpa 832 domiciled at Carrera 4a N° 72 35 Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates in the order of their appointment as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official of Colombia, or before a Notary or another Public Official of the foreign country, and in case of impediment, the appropriate certificate. If any of the appointees were to be absent or impeded, the alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence by the principal the first or second alternate in their turn, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction specially those administrative administrative contentious and judicial as well as before Arbitration Court in all

o concerniente a los siguientes asuntos a) Obtención de
es de invención modelos de utilidad y diseños industriales el
ro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio
s comerciales, nombres comerciales enseñanzas nombres de
inio variedades vegetales y denominaciones de origen su
vacion traspaso cambio de nombre o domicilio cancelación
ntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos b) Las
iones de competencia desleal protección del consumidor
osiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial
ilidad medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
rotección de secretos industriales, y en general los juicios civiles
enales administrativos o contencioso-administrativos relacionados
con estos derechos acciones y procesos que promovamos o se nos
promuevan Y para que en todos los asuntos arriba determinados
puedan sustituir este mandato transigir conciliar admitir los hechos
del proceso desistir cancelar recibir renunciar y ratificar los actos
de agentes oficiosos

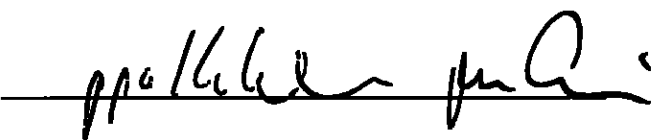
matters concerning the following a) Obtainment of patents, utility
models and industrial designs the registration of trademarks,
collective defensive and service marks slogans, commercial
names, trade emblems, domain names vegetal varieties and
denominations of origin its renewal assignment change of name or
domicile voluntary cancellation and the registration of licenses of
use of the above rights b) Actions of unfair competition protection
to the consumer oppositions or observations, administrative or Court
cancellation nullity infringement granting of licenses the action for
writ mandamus the protection of trade secrets, and in general the
civil penal and administrative suits relating to those rights, actions
and suits instituted by me (us) or against me (us) And that in all the
above matters they may substitute this Power of Attorney
compromise conciliate admit the facts of the case desist cancel
receive resign and ratify acts done by representatives without a
power of attorney

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

Firma/Signature





NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies

That the preceding signature of

(name of legal representative)

Dr Ferdinand Köhler business address D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

Dr Wolfram Ehrenstein business address D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(position)

of the company

Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

**51368 Leverkusen,
Germany**

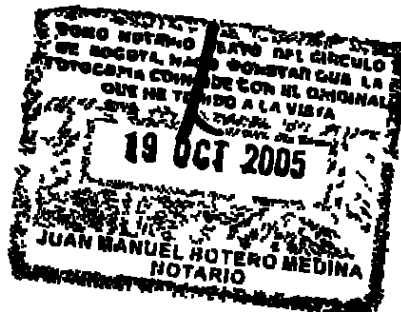
and that the signatory has the power to grant this document

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the Commercial Register of the legal court in Coloene, Section R 49774

The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity

Given and signed in (City) , (Country)
Leverkusen, Germany

On (Date) 6 July 2005



URNr 1085/2005

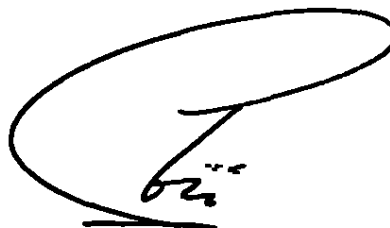
Ich beglaube die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren .

- 1 Dr Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig
in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,
- 2 Dr Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in
D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

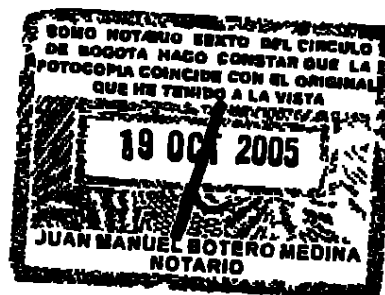
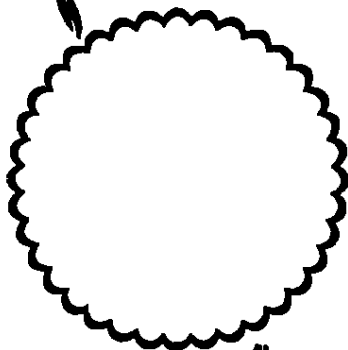
- bekannt -

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1 und 2 genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6 Juli 2005

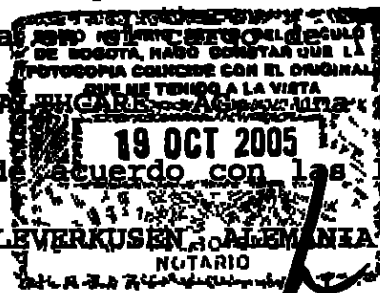


Notar



TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE AG EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05,029,757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832 EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO) FIRMA ILEGIBLE CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actual (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar este documento



El notario público está enterado y certifica los datos anteriores Después de examinar el registro comercial del juzgado de Colonia, Sección B 49894

El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es empresa activa y es una persona jurídica actualmente existente

Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania, el 6 de julio de 2005 Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005

Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

WPCL002G ID 6941

Bogotá, 22 de julio de 2005

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
1976 - 1976
Res 541 Febrero de 1976

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

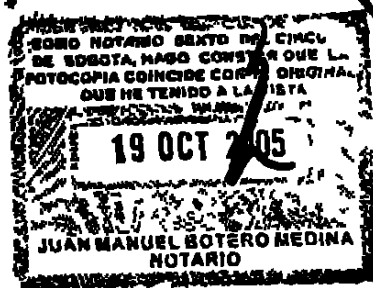
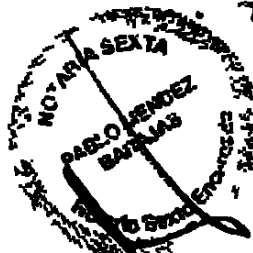
2005 JUL 25 P 12 13

1003
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137176
Eduardo Cebalado
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COPIA DEL AÑO SEXTO DEL CINCU
NOTA HA HECHO CONSTAR QUE
Eduardo Cebalado
NOTARIO SEXTO
SANTAFE DE BOGOTA D C
25 JUL 2005



TRADUCCION OFICIAL No 10859

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978 -

A continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, por medio del cual Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, ratifica la solicitud de patente No 05 029 757 presentada por EMILIO FERRERO el 5 de abril 2005, y nombra a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4 No 72-35, Bogotá Hay dos firmas ilegibles

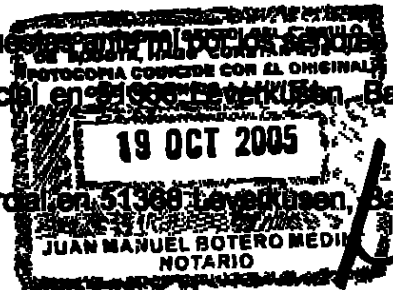
Sigue certificación en español e inglés de la existencia de la compañía y de las firmas de los señores Köhler y Ehrensten, representantes legales de Bayer HealthCare AG, domiciliada en Leverkusen, Alemania Dada y firmada en Leverkusen, Alemania, el 06 julio 2005 por el notario de Leverkusen, Klaus Stnewski Hilo y oblea notarial

Protocolo notarial No 1085/2005

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

- 1 Wolfgang Ehrensten, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania
- 2 Dr Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania

-a quienes conozco en persona-



Certifico por haber tenido a la vista el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49694-, que los señores mencionados en los puntos 1 y 2 están facultados, en calidad de apoderados, para representar a la firma Bayer HealthCare Aktengesellschaft domiciliada en Leverkusen

LUZ ARRIAGA DE HERBER
 TRADUCCION Y INTERPRETACION OFICIAL
[Firma]
 Resolución No 59J Minjusticia

21

2

Fdo firma ilegible

Notario

Leverkusen, 6 de julio 2005

(hilo y oblea notanal)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 País Republica Federal de Alemania

Este documento publico

2 Ha sido firmado por el notario Klaus Striewski

3 Actuando en calidad de notario

4 Lleva el sello del notario Klaus Striewski, notario en Leverkusen

Certificado

5 en Colonia

6 el 12 07 2005

7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia

8 bajo el No 2507/05

9 Sello

10 Firma

El Presidente del Tribunal Regional de Colonia

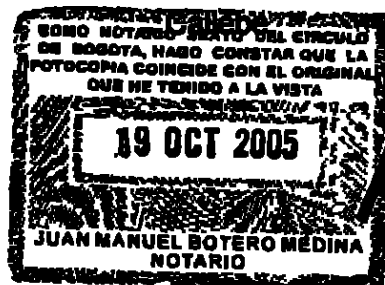
Fdo firma ilegible

Costas

(ilegible)

Total 38,28

Fdo Striewski



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación

Bogotá, 22 de julio 2005

C 1983

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No 549 Mijusticia

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

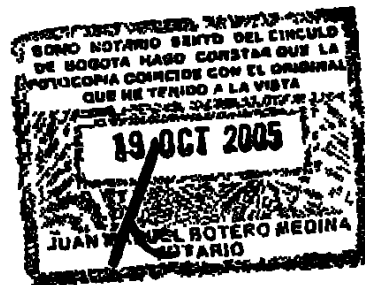
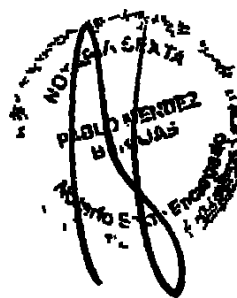
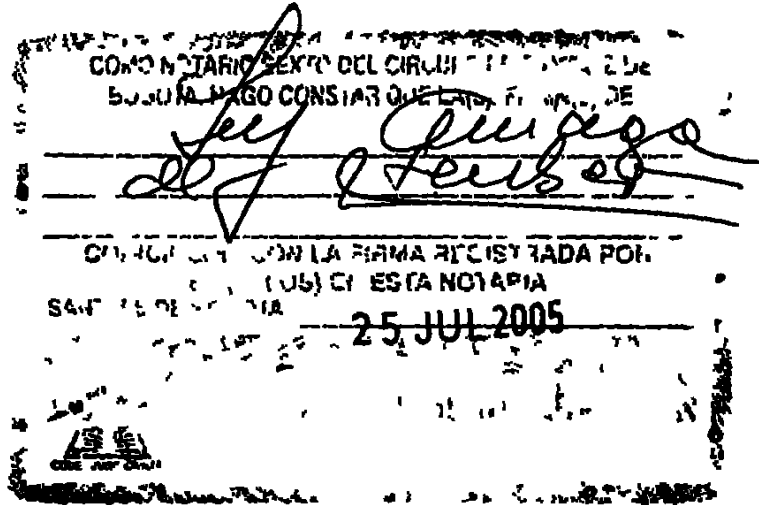
2005 JUL 25 P 12 13

2005
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137115

Loz Amaga
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11 November 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2004/096778 A1 not JS

(51) Internationale Patentklassifikation⁷ C07D 239/84
A61K 31/517 A61P 31/22

(21) Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/004103

(22) Internationales Anmeldedatum
17 April 2004 (17.04.2004)

(25) Erreichungssprache Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache Deutsch

(30) Angaben zur Priorität
103 19 6129 2 Mai 2003 (02.05.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US) BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE] 51368 Lev
erkusen (DE).

(72) Erfinder, und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) WUNBERG, Tobias
[DE/DE] Otto Müller-Str 39 42699 Solingen (DE)
BAUMEISTER, Judith [DE/DE] Kreuzstr 46, 42277
Wuppertal (DE). BETZ, Ulrich [DE/DE] Im Johannstall
11 42119 Wuppertal (DE). JESKE, Mario [DE/DE]
Bruderstr 20-22, 42105 Wuppertal (DE). LAMPE,
Thomas [DE/DE] Karolingerstr 93 40223 Düsseldorf
(DE). NIKOLIC Susanne [DE/DE] Knipprather Str
14 40789 Monheim (DE). REEFSCHLÄGER, Jürgen
[DE/DE] Nedderlandweg 45 26125 Oldenburg (DE).
SCHOHE-LOOP, Rudolf [DE/DE] Arndstr 10a,
42327 Wuppertal (DE). SÜSSMEIER, Frank [DE/DE]
Eintrachtstr 29 42275 Wuppertal (DE). ZIMMER
MANN Holger [DE/DE] Katernberger Schulweg 53
42113 Wuppertal (DE). GROSSER, Rolf [DE/DE]
Gellertstr 9 51373 Leverkusen (DE). HENNINGER,
Kerstin [DE/DE] Claudiusweg 7 42115 Wuppertal (DE).

HEWLETT Guy [GB/DE] Krutscheider Weg 96 42327
Wuppertal (DE). KELDENICH Jörg [DE/DE] Dam
schkeweg 49 42113 Wuppertal (DE). LANG, Dieter
[DE/DE] Wimmersberger Str 60, 42553 Velbert (DE).
NELL, Peter [DE/DE] Funckstr 63 42115 Wuppertal
(DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter BAYER HEALTHCARE AG
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart) AE, AG AL,
AM AT AU AZ, BA, BB BG BR, BW BY BZ, CA CH
CN CO CR, CU CZ, DE, DK DM DZ, EC EE, EG ES
FI, GB GD GE, GH GM HR, HU ID IL, IN IS JP KE,
KG KP KR, KZ, LC LK, LR, LS LT LU LV MA MD
MG MK, MN MW MX MZ, NA NI NO NZ, OM PG
PH, PL, PT RO RU SC, SD SE, SG SK, SL, SY TJ TM
TN TR, TT TZ, UA UG US, UZ, VC, VN YU ZA ZM
ZW

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart) ARIPO (BW
GH GM KE, LS MW MZ, SD SL, SZ, TZ, UG ZM
ZW), eurasisches (AM AZ, BY KG KZ, MD RU TJ
TM) europäisches (AT BE, BG CH CY CZ, DE, DK
EE, ES FI, FR, GB GR, HU IE, IT LU MC NL, PL, PT
RO SE, SI SK TR) OAPI (BF BJ CF CG CI CM GA
GN GQ GW ML, MR, NE, SN TD TG)

Veröffentlicht

mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen

LEA 36145

WO 2004/096778 A1

(54) Title SUBSTITUTED DIHYDROCHINAZOLINES HAVING ANTIVIRAL PROPERTIES

(54) Bezeichnung SUBSTITUIERTE DIHYDROCHINAZOLINE MIT ANTIVIRALEN EIGENSCHAFTEN

(57) Abstract. The invention relates to substituted dihydroquinazolines of formula (I), methods for the production thereof and the use thereof for producing medicaments used for treating and/or preventing diseases particularly as antiviral agents, especially against cytomegaloviruses

(57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft substituierte Dihydrochinazoline der Formel (I) und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel insbesondere gegen Cytomegaloviren

WO 2004/096778

PCT/EP2004/004103

SUBSTITUIERTE DIHYDROCHINAZOLINE MIT ANTIVIRALEN EIGENSCHAFTEN

Die Erfindung betrifft substituierte Dihydrochinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren

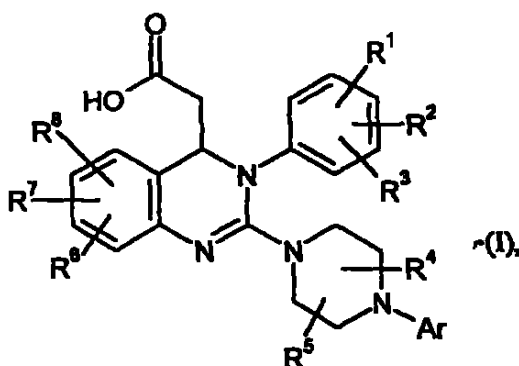
Die Synthese von Dihydrochinazolinen ist beschrieben in Sarto T, et al *Tetrahedron Lett*, 1996, 37, 209-212 und in Wang F, et al *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 8651-8654

Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antiviral wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine wirksame Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen substituierten Dihydrochinazoline antiviral wirksam sind.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

Ar für Aryl steht, worin Aryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkoxy, Formyl, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Aminocarbonyl und Nitro,

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Hydroxy und Aryl,

- 5 oder zwei der Substituenten am Aryl zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden und ein gegebenenfalls vorhandener dritter Substituent unabhängig davon aus der genannten Gruppe ausgewählt wird,

R^1 für Wasserstoff, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

- 10 R^2 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R^3 für Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Alkylsulfonyl oder Alkylaminosulfonyl steht

oder

- 15 einer der Reste R^1 , R^2 und R^3 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht und die anderen beiden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden,

R^4 für Wasserstoff oder Alkyl steht,

R^5 für Wasserstoff oder Alkyl steht

- 20 oder

die Reste R^4 und R^5 im Piperazin-Ring an genau gegenüberliegenden Kohlenstoffatomen gebunden sind und eine gegebenenfalls mit 1 bis 2 Methylgruppen substituierte Methylen-Brücke bilden,

R^6 für Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Formyl, Carboxyl, Aminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht,

- 25 R^7 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Formyl, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht

und

R^1 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Formyl, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate
5 und Solvate der Salze, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die
10 Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

15 Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säure-
20 additionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

25 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin,
30 Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

- 5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Alkylaminosulfonyl und Alkoxycarbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino. C₁-C₃-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkylsulfonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert.-Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl

Alkylaminosulfonyl steht für einen Alkylaminosulfonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminosulfonyl, Ethylaminosulfonyl, n-Propylaminosulfonyl, Isopropylaminosulfonyl, tert.-Butylaminosulfonyl, n-Pentylaminosulfonyl, n-Hexylaminosulfonyl, *N,N*-Dimethylaminosulfonyl, *N,N*-Diethylaminosulfonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminosulfonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminosulfonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminosulfonyl, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylaminosulfonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminosulfonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminosulfonyl. C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminosulfonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminosulfonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetyl und Propanoyl

Alkoxy-carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, bevorzugt Fluor und Chlor

Ein Symbol * an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90 % verstanden wird (> 90 % ee)

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welchen

Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Carboxyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino und Nitro,

oder zwei der Substituenten am Phenyl zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan bilden und ein gegebenenfalls vorhandener dritter Substituent unabhängig davon aus der genannten Gruppe ausgewählt wird,

R¹ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio, Fluor oder Chlor steht,

R² für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio, Fluor oder Chlor steht,

R³ für C₁-C₄-Alkyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro, Trifluormethyl oder C₁-C₃-Alkylsulfonyl steht,

oder

einer der Reste R¹, R² und R³ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht und die anderen beiden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden,

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁵ für Wasserstoff steht,

R⁶ für C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Carboxyl, Aminocarbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht,

R⁷ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht

5 und

R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht.

Bevorzugt sind darunter besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen

Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor,

R¹ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Methylthio, Fluor oder Chlor steht,

R² für Wasserstoff steht,

R³ für Methyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

15 R⁵ für Wasserstoff steht,

R⁶ für Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht,

R⁷ für Wasserstoff steht

und

R⁸ für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht.

20 Bevorzugt sind darunter besonders auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen

Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor,

R¹ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Methylthio, Fluor oder Chlor steht,

- R^2 für Wasserstoff steht,
- R^3 für Methyl, tert.-Butyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro oder Trifluormethyl steht,
- R^4 für Wasserstoff steht,
- R^5 für Wasserstoff steht,
- 5 R^6 für Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht,
- R^7 für Wasserstoff steht
- und
- R^8 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht
- Bevorzugt sind darunter ganz besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen
- 10 Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor,
- R^1 für Wasserstoff oder Methoxy steht,
- R^2 für Wasserstoff steht,
- 15 R^3 für Methyl, tert.-Butyl, Chlor oder Trifluormethyl steht,
- R^4 für Wasserstoff steht,
- R^5 für Wasserstoff steht,
- R^6 für Aminocarbonyl oder Fluor steht,
- R^7 für Wasserstoff steht
- 20 und
- R^8 für Wasserstoff oder Fluor steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 für Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Fluor steht.

Bevorzugt sind darunter besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R¹ für Methoxy steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R¹ über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist. Unter der Verknüpfungsstelle des mit den Resten R¹, R² und R³ substituierten Phenylrings wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung das gemäß Formel (I) mit einem der beiden Dihydrochinazolin-Stickstoffatome verknüpfte Kohlenstoffatom des Phenylrings verstanden

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R¹ für Methoxy steht und R¹ über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R² für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R³ für Trifluormethyl, Chlor, Methyl, iso-Propyl oder tert.-Butyl steht.

Bevorzugt sind darunter besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R³ für Trifluormethyl, Chlor oder Methyl steht

Bevorzugt sind darunter ganz besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R³ für Trifluormethyl steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R¹ über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist und R³ über die R¹ gegenüberliegende meta-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

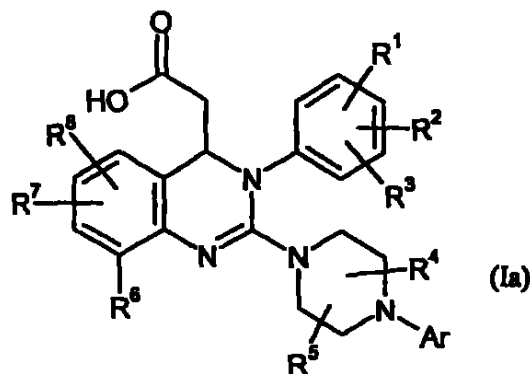
Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R¹ über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist, R³ für Trifluormethyl, Chlor oder Methyl steht und R³ über die R¹ gegenüberliegende meta-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist

Besonders bevorzugt sind darunter solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R¹ über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist, R³ für Trifluormethyl steht und R³ über die R¹ gegenüberliegende meta-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁴ und R⁵ für Wasserstoff stehen

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁶ für Fluor steht.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁶ für Fluor steht und
5 R⁶, wie in Formel



beschrieben, an den Aromaten des Dihydrochinazolines gebunden ist

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁷ für Wasserstoff steht

Bevorzugt sind darunter besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁸ für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht
10

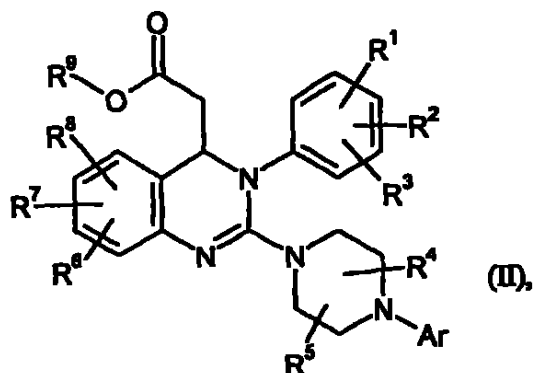
Bevorzugt sind darunter ganz besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁸ für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor
15

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombination ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten
20 Vorzugsbereiche

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei Verbindungen der Formel



in welcher

Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben und

R⁹ für Alkyl, bevorzugt für Methyl oder Ethyl oder für tert.-Butyl, steht,

5 mit Basen oder Säuren umgesetzt werden

Die Umsetzung erfolgt im Falle von Methyl und Ethyl im allgemeinen mit Basen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

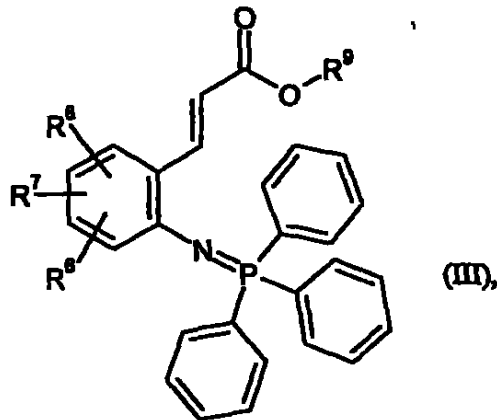
Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder
10 Alkalicarbonat wie Calciumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, gegebenenfalls in wässriger Lösung, bevorzugt ist Natriumhydroxid in Wasser

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-
15 Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Gemischen von Lösungsmitteln, bevorzugt ist Dioxan oder Tetrahydrofuran

Die Umsetzung erfolgt im Falle von tert.-Butyl im allgemeinen mit Säuren in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Als Säuren eignen sich hierbei Chlorwasserstoff in Dioxan, Bromwasserstoff in Essigsäure oder Trifluoressigsäure in Methylenchlorid

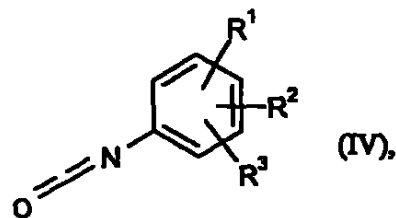
20 Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

R^6 , R^7 , R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben,

in einer zweistufigen Reaktion zunächst mit Verbindungen der Formel

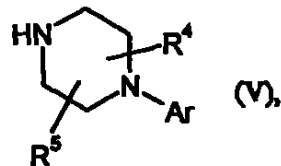


5

in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

und anschließend mit Verbindungen der Formel



10 in welcher

Ar, R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden

Die Umsetzung erfolgt in beiden Stufen im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 100°C bei Normaldruck. In der zweiten Stufe

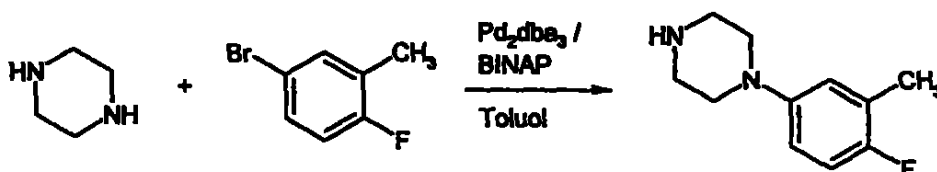
wird gegebenenfalls Kieselgel zu der Reaktionsmischung dazugegeben. Die Umsetzung erfolgt bevorzugt mit einer Aufarbeitung zwischen der ersten und der zweiten Stufe.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Essigsäureethylester, oder Gemischen von Lösungsmitteln, bevorzugt ist Methylenchlorid.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

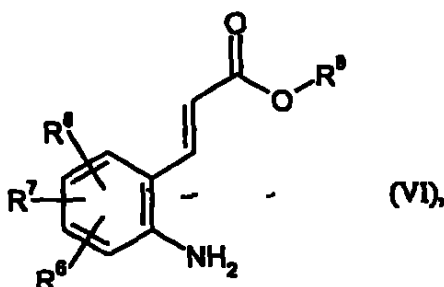
Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren, beispielsweise durch eine Buchwald-Hartwig-Reaktion nach folgendem Syntheschema (Übersicht in C G Frost, P Mendonca, *J Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1998, 2615-2623).

Buchwald-Hartwig-Reaktion



Die dafür benötigten Edukte sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

R^6 , R^7 , R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Triphenylphosphin und Tetrachlorkohlenstoff umgesetzt werden

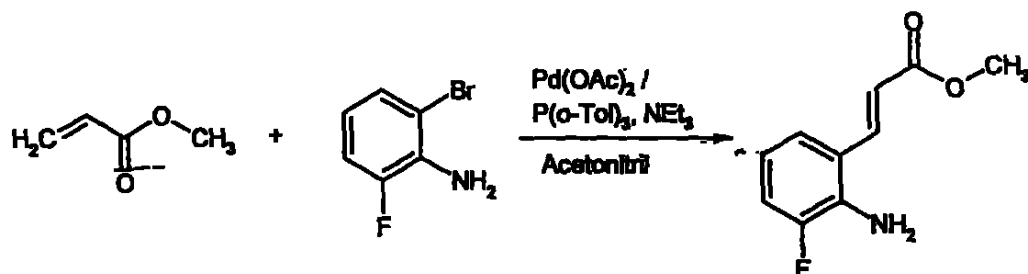
Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Acetonitril

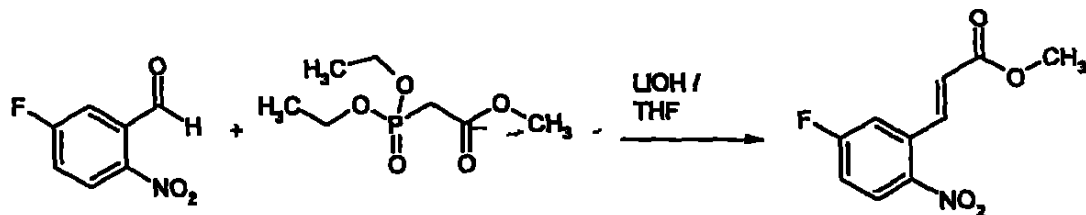
Basen sind beispielsweise Alkali- und Erdalkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin, bevorzugt ist Triethylamin

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren, beispielsweise durch eine Heck-Reaktion oder eine Wittig-Horner-Reaktion nach folgenden Syntheschemata.

Heck-Reaktion



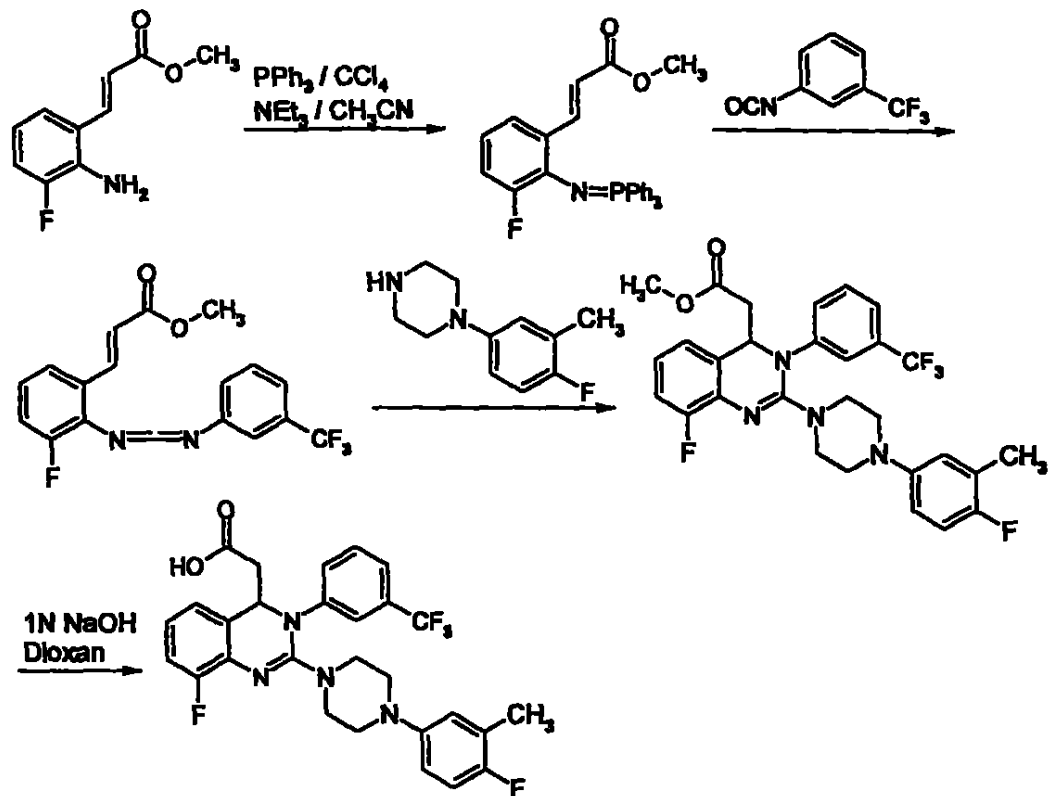
Wittig-Horner-Reaktion



Die dafür benötigten Edukte sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Syntheschema verdeutlicht werden

5 Syntheschema



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, überraschendes-Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe der Herpes viridae (Herpesviren), vor allem gegenüber Cytomegaloviren (CMV), insbesondere gegenüber dem humanen Cytomegalovirus (HCMV).

Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden

- 1) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen)
- 2) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalovirus-Infektionen bei Knochenmark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis, -Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken

- 3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern
- 4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren
- 5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei Krebs und Krebs-Therapie
- 5 6) Behandlung von HCMV-positiven Krebspatienten mit dem Ziel, HCMV-vermittelte Tumorprogression zu verringern (vgl. J. Cinatl, et al., *FEMS Microbiology Reviews* 2004, 28, 59-77)

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vor allem von Infektionen mit Viren, insbesondere den vorstehend genannten Viren, und den dadurch hervorgerufenen Infektionskrankheiten. Unter einer Virusinfektion wird nachfolgend sowohl eine Infektion mit einem Virus als auch eine durch eine Infektion mit einem Virus hervorgerufene Krankheit verstanden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen mit einem Vertreter der Gruppe der Herpes viridae, besonders einem Cytomegalovirus, insbesondere dem humanen Cytomegalovirus, geeignet sind.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antiviral wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt antivirale Wirkstoffe wie Gancyclovir oder Acyclovir.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

- 5 Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden

- Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen
- 10
- 15

- Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern
- 20

- Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme, Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents
- 25

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxy-sorbitano-leat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthe-
- 30

tische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien

- 5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken

- 10 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht

- 15 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen

- 20 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente, Teile sind Gewichtsteile. Lösungsverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen

A. Beispiele**Abkürzungen**

ca.	circa
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
CDCl ₃	Deuteriochloroform
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
d Th	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp	Schmelzpunkt
ges	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
min	Minuten
MS	Massenspektroskopie
MTBE	Methyl-tert.-butylether
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Pd-C	Palladium auf Kohle
proz.	prozentig
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

Allgemeine Methoden LC-MS und HPLC

Methode 1 (analytische HPLC) Säule Kromasil C18 60 mm x 2 mm, Temperatur 30°C, Fluss 0.75 ml/min, Eluent A 0.005 M HClO₄, Eluent B Acetonitril, Gradient. → 0.5 min 98%A, → 4.5 min 10%A, → 6.5 min 10%A.

- 5 Methode 2 (präparative HPLC) Säule GromSil C18, 250 mm x 30 mm, Fluss 50 ml/min, Laufzeit 38 min, Detektion 210 nm, Eluent A Wasser, Eluent B Acetonitril, Gradient 10%B (3 min) → 90%B (31 min) → 90%B (34 min) → 10%B (34.01 min)

- Methode 3 (LC-MS) Säule GromSil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm, Eluent A 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure,
10 Gradient. 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A, Ofen 55°C, Fluss 0.8 ml/min, UV-Detektion 208-400 nm

- Methode 4 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung, Carbonsäuren) Säule Packungsmaterial Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361 (420 mm x 100 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid), Temperatur 23°C, Eluent Methyl-tert-butylether, Fluss 100 ml/min, Verbindung gelöst in Methyl-tert-butylether/Essigsäureethylester
15 (9:1)

Methode 5 (präparative HPLC) Säule GromSil C18, 250 mm x 30 mm, Fluss 50 ml/min, Laufzeit 38 min, Detektion 210 nm, Eluent A Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Eluent B Acetonitril, Gradient 10%B (3 min) → 90%B (31 min) → 90%B (34 min) → 10%B (34.01 min)

- 20 Methode 6 (analytische HPLC) Instrument HP 1100 mit DAD-Detektion, Säule Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm, Eluent A 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B Acetonitril, Gradient. 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 9 min 90%B, Fluss 0.75 ml/min, Temp 30°C, Detektion UV 210 nm

- Methode 7 (LC-MC) Instrument Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100,
25 Säule Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm, Eluent A 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A, Ofen 55°C, Fluss 0.8 ml/min, UV-Detektion 210 nm

- Methode 8 (LC-MC) Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100, Säule Symmetry C18, 50
30 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Eluent A Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B Wasser + 0.1%

Ameisensäure, Gradient. 0 0 min 10%A → 4 0 min 90%A → 6 0 min 90%A, Ofen 40°C, Fluss 0 5 ml/min, UV-Detektion 208-400 nm

Methode 9 (LC-MC) Gerätetyp MS Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC Waters Alliance 2795, Säule Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4 6 mm, Eluent A Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure/ l, Eluent B Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure/ l, Gradient: 0 0 min 10%B → 3 0 min 95%B → 4 0 min 95%B, Ofen 35°C, Fluss 0 0 min 1 0 ml/min → 3 0 min 3 0 ml/min → 4 0 min 3 0 ml/min, UV-Detektion. 210 nm

Methode 10 (LC-MC) Gerätetyp MS Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC HP 1100 Series, UV DAD, Säule Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3 0 µm, Eluent A Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure/ l, Eluent B Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure/ l, Gradient 0 0 min 0%B → 2 9 min 70%B → 3 1 min 90%B → 4 5 min 90%B, Ofen 50°C, Fluss 0 8 ml/min, UV-Detektion. 210 nm.

Methode 11 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung) Säule Packungsmaterial Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361 (250 mm x 20 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid), Temperatur 23°C, Eluent: Methyl-tert.-butylether + 5% Essigsäureethylester, Fluss 25 ml/min.

Methode 12 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung) Säule. Packungsmaterial Chiraler Kieselgelselektor KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-dicyclopropylmethylamid), Temperatur 23°C, Eluent. Methyl-tert.-butylether + 5% Essigsäureethylester, Fluss 25 ml/min

Methode 13 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung) Säule. Packungsmaterial Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361 (250 mm x 20 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid), Temperatur 23°C, Eluent: Methyl-tert.-butylether, Fluss. 25 ml/min.

Methode 14 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung, Ester) Säule Packungsmaterial Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361 (420 mm x 100 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid), Temperatur 23°C, Eluent. i-Hexan/Essigsäureethylester 85/15 v/v; Fluss 100 ml/min, Verbindung gelöst in i-Hexan/Essigsäureethylester (85 15)

Methode 15 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung, Ester) Säule. Packungsmaterial Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361 (420 mm x 100 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid), Temperatur 23°C, Eluent: Methyl-tert.-butylether, Fluss 100 ml/min, Verbindung gelöst in Methyl-tert.-butylether

Methode 16 (LC-MS) Instrument Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100, Säule Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm, Eluent A 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A, Ofen 55°C, Fluss 0.8 ml/min, UV-Detektion 208-400 nm

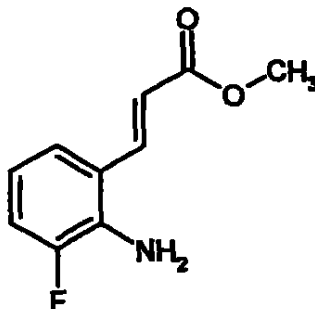
Methode 17 (LC-MS) Gerätetyp MS Micromass ZQ, Gerätetyp HPLC Waters Alliance 2790, Säule Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm, Eluent A Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure/l, Eluent B Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure/l, Gradient: 0.0 min 0%B → 0.2 min 0%B → 2.9 min 70%B → 3.1 min 90%B → 4.5 min 90%B, Ofen 45°C, Fluss 0.8 ml/min, UV-Detektion 210 nm

AusgangsverbindungenAllgemeine Arbeitsvorschrift [A] Synthese von substituierten 2-Aminozimtsäurederivaten mittels Heck-Kupplung aus 2-halogensubstituierten Anilinen

In einem Einhalskolben werden 1,0 Äquivalente eines Arylhalogenids mit 1,6 Äquivalenten
 5 Acrylsäuremethylester bzw. Acrylsäure-tert.-butylester, 2,0 Äquivalenten Triethylamin, 0,03 Äquivalenten Palladium(II)acetat und 0,03 Äquivalenten Tri-o-tolylphosphin in Acetonitril vorgelegt (ca. 1M-Lösung). Man lässt das Gemisch unter Rückfluss für 48 Stunden rühren. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC) wird das Lösemittel entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester = 8/2 v/v chromatographisch gereinigt.

10 Beispiel 1A

(2E)-3-[2-Amino-3-fluorphenyl]-propensäuremethylester



Ausgehend von 42,00 g (221,04 mmol) 2-Brom-6-fluoranilin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 29,66 g (68% d. Th.) Produkt erhalten.

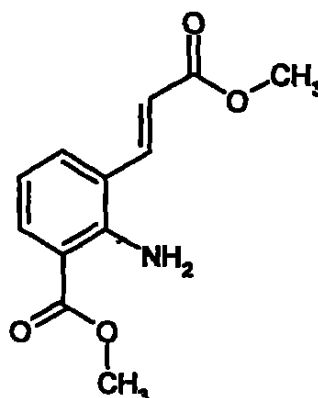
15 HPLC (Methode 1) $R_t = 4,14$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 196$ ($M+H$)⁺

Beispiel 2A

2-Amino-3-[(1E)-3-methoxy-3-oxo-1-propenyl]benzoesäuremethylester

- 23 -



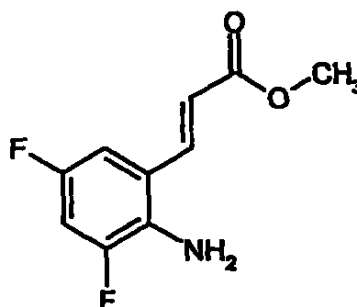
Ausgehend von 2 00 g (8 69 mmol) 2-Amino-3-brombenzoesäuremethylester werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 1 29 g (60% d Th) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4 42$ min

5 MS (ESI-pos) $m/z = 236$ (M+H)⁺

Beispiel 3A

(2E)-3-(2-Amino-3,5-difluorphenyl)-2-propensäuremethylester



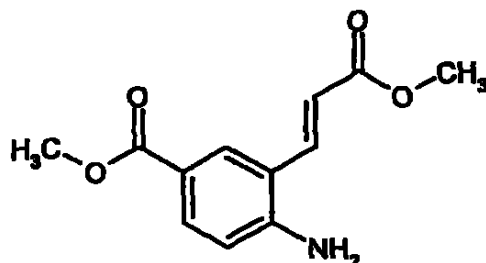
10 Ausgehend von 3 00 g (14 42 mmol) 2-Brom-4,6-difluoranilin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 1 41 g (45% d Th) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.23$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 214$ (M+H)⁺

Beispiel 4A

4-Amino-3-[(1E)-3-methoxy-3-oxo-1-propenyl]benzoesäuremethylester



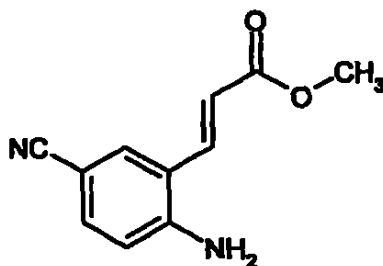
Ausgehend von 25 00 g (90.23 mmol) 4-Amino-3-methoxybenzoesäuremethylester werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 24 31 g (92% d. Th.) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.71$ min

5 MS (ESI-pos) $m/z = 278$ ($M+H$)⁺

Beispiel 5A

(2E)-3-[2-Amino-5-cyanophenyl]-2-propensäuremethylester



Ausgehend von 1 90 g (9 64 mmol) 3-Brom-4-aminobenzonitril werden nach der allgemeinen
10 Arbeitsvorschrift [A] 1 28 g (50% d. Th.) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 2.85$ min

MS (DCI-pos) $m/z = 220$ ($M+NH_4$)⁺

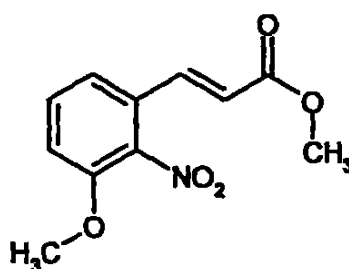
Allgemeine Arbeitsvorschrift [B] Synthese von substituierten 2-Nitrozimtsäure-Derivaten mittels Wittig-Horner-Reaktion aus 2-halogensubstituierten Benzaldehyden

- 15 In einem 100 ml Einhalskolben werden 27 5 mmol Methyldiethylphosphonacetat, 25 0 mmol des Benzaldehyds mit 27 5 mmol Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran suspendiert. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC) wird der Ansatz mit gleichem Volumen Wasser versetzt. Man extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet
20 und das Lösemittel entfernt. Das Produkt wird im Hochvakuum bei RT ohne weitere Reinigung

getrocknet. Gegebenenfalls wird bei starker Verunreinigung säulenchromatographisch über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester gereinigt.

Beispiel 6A

(2E)-3-(3-Methoxy-2-nitrophenyl)-2-propensäuremethylester



5

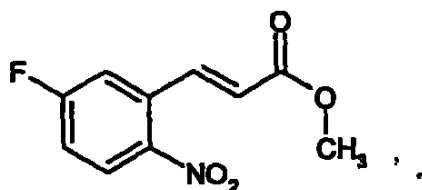
Ausgehend von 2,00 g (11,04 mmol) 3-Methoxy-2-nitrobenzaldehyd werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] 2,46 g (92% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1) $R_t = 4,37$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 238$ ($M+H$)⁺

10 Beispiel 7A

(2E)-3-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-propensäuremethylester



Ausgehend von 20,0 g (118,3 mmol) 5-Fluor-2-nitrobenzaldehyd werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] 7,25 g (27% d. Th.) Produkt erhalten.

15 MS (DCI) $m/z = 243$ ($M+NH_4$)⁺

Allgemeine Arbeitsvorschrift [C] Herstellung eines 2-Nitrobenzaldehyds aus einem Benzylhalogenid

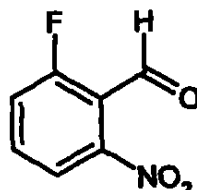
10,0 mmol des Benzylhalogenids werden mit 4,1 g Molekularsieb 4Å und 20,0 mmol *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid in 45 ml Acetonitril suspendiert. Man lässt bis zur Umsetzung
20 (Reaktionskontrolle mittels DC) bei RT rühren. Nach beendeter Reaktion wird das Molekularsieb

abfiltriert, das Lösungsmittel eingeeengt und der Rückstand wieder in Essigsäureethylester aufgenommen. Diese Lösung wird zunächst mit 1N Salzsäure gewaschen und dann mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die abgetrennte organische Phase lässt man dann über Natriumsulfat trocknen und engt das Lösungsmittel wieder ein. Das Rohprodukt verfügt laut Analytik über eine

5 genügend hohe Reinheit und kann direkt weiter umgesetzt werden.

Beispiel 8A

2-Fluor-6-nitrobenzaldehyd



Ausgehend von 2,00 g (8,55 mmol) 3-Fluor-6-nitrobenzylbromid werden nach der allgemeinen

10 Arbeitsvorschrift [C] 1,09 g (75% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1) $R_f = 3,58$ min

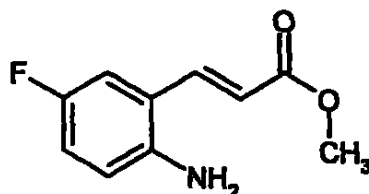
Allgemeine Arbeitsvorschrift [D] Reduktion der Nitrogruppe der 2-Nitrozimtsäurederivate

In einem 250 ml Zweihalskolben werden unter Argon in 60 ml absolutem Ethanol 25 mmol der Nitroverbindung und 125 mmol Zinn-II-chloriddihydrat vorgelegt. Diese Suspension wird 30

15 Minuten unter Rückfluss gerührt, und es entsteht eine klare Lösung. Dann lässt man die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen und gießt sie danach auf Eiswasser. Der pH-Wert wird entweder mit festem Natriumhydrogencarbonat oder mit einer gesättigten Natriumcarbonat-Lösung auf pH=7-8 eingestellt. Jetzt gibt man 60 ml Essigsäureethylester hinzu und filtriert die ausgefallenen Zinnsalze über Kieselgur (ca. 1 cm Schichtdicke) ab. Die organische Phase wird abgetrennt, und

20 die wässrige Phase wird noch einmal mit Essigsäureethylester extrahiert. Man vereinigt die organischen Phasen und wäscht sie einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet sie über Natriumsulfat und engt das Lösemittel ca. um die Hälfte ein. Nun fügt man Aktivkohle hinzu, entsprechend 1% des Gewichts der Nitroverbindung, und erhitzt für 30 Minuten unter Rückfluss (Verfärbung der Lösung). Die Aktivkohle wird abfiltriert und das Lösemittel eingeeengt.

25 Als Rückstand verbleibt ein Öl, das bei Trocknung bei RT im Hochvakuum Kristalle ausbildet. Ohne weitere Aufreinigung erfolgt eine direkte Umsetzung zur nächsten Stufe.

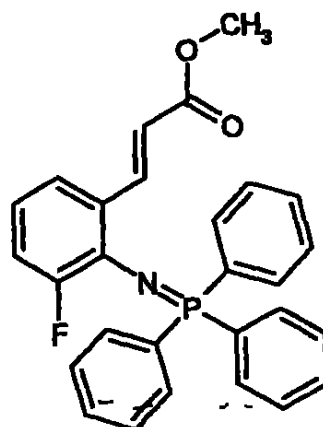
Beispiel 9A**3-[2-Amino-6-fluorphenyl]-propensäuremethylester**

Ausgehend von 7.25 g (32.2 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel 7A werden nach der allgemeinen
 5 Arbeitsvorschrift [D] 5.0 g (58% d. Th.) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_f = 3.33$ min

**Allgemeine Arbeitsvorschrift [E] Synthese der Iminophosphorane mittels Appel-Reaktion
 der substituierten Aniline**

In einem 50 ml Einhalskolben werden 10.0 mmol des Amins des 2-Aminozimtsäureesters,
 10 20.0 mmol Triphenylphosphin, 100.0 mmol Tetrachlorkohlenstoff und 100.0 mmol Triethylamin
 in 20 ml Acetonitril gelöst. Man lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Nach beendeter
 Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC oder analytischer HPLC) wird das Lösungsmittel im
 Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit
 Cyclohexan/Essigsäureethylester = 7:3 gereinigt.

15 Beispiel 10A**(2E)-3-{3-Fluor-2-[(triphenylphosphoranyliden)amino]phenyl}-propensäuremethylester**

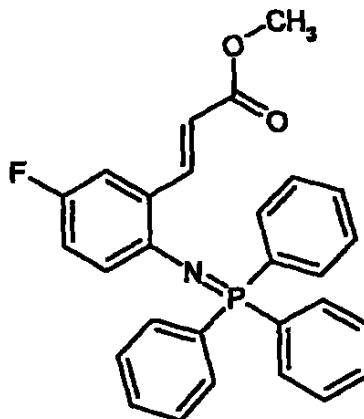
Ausgehend von 29.3 g (150.1 mmol) Aminverbindung aus Beispiel 1A werden nach der allge-
 meinen Arbeitsvorschrift [E] 55.0 g (80% d. Th.) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.46$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 456$ (M+H)⁺

Beispiel 11A

(2E)-3-{5-Fluor-2-[(triphenylphosphoranylidene)amino]phenyl}-propensäuremethylester



5

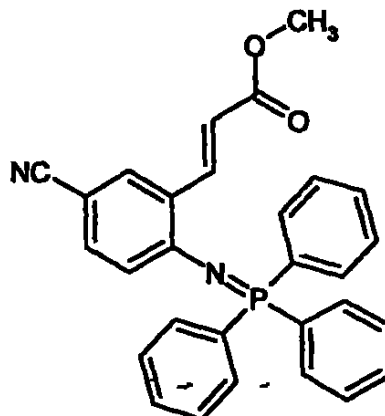
Ausgehend von 50.0 g (256.2 mmol) Aminverbindung aus Beispiel 9A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 89.6 g (77% d. Th.) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.36$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 456$ (M+H)⁺

10 **Beispiel 12A**

(2E)-3-{5-Cyano-2-[(triphenylphosphoranylidene)amino]phenyl}-propensäuremethylester



Ausgehend von 1.24 g (4.60 mmol) Aminverbindung aus Beispiel 5A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 2.12 g (92% d. Th.) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.42$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 463$ (M+H)⁺

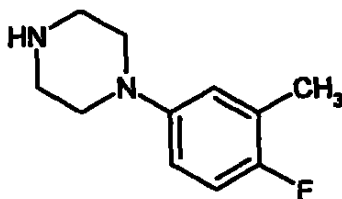
5 Allgemeine Arbeitsvorschrift [F] Synthese von Phenylpiperazinen via Buchwald-Hartwig-Reaktion

Zur Reaktionsvorbereitung wird der Reaktionskolben am Hochvakuum gründlich ausgeheizt und beim Belüften mit Argon gefüllt. In den Kolben werden 1.0 Äquivalente Bromarylverbindung und 6.0 Äquivalente Piperazin in absolutem Toluol vorgelegt (0.2-0.3M Lösung der Bromverbindung)

- 10 Dann werden 0.01 Äquivalente Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium sowie 0.03 Äquivalente BINAP zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 h unter Rückfluss geführt. Anschließend wird der Ansatz einmal mit Wasser extrahiert, die organische Phase zweimal mit 1N Salzsäure extrahiert, die wässrige Phase mit 1N Natronlauge auf pH 8 gestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet,
- 15 filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

Beispiel 13A

N-(4-Fluor-3-methylphenyl)-piperazin



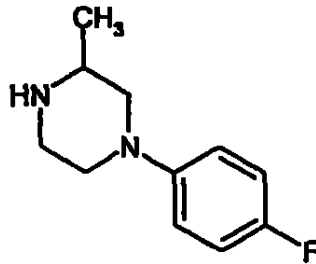
- 20 Ausgehend von 5.0 g (26.5 mmol) 4-Fluor-3-methyl-1-brombenzol werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] 4.52 g (83% d. Th.) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 3.54$ min

MS (ESI pos) $m/z = 195$ (M+H)⁺

Beispiel 14A

- 25 *N*-(4-Fluorphenyl)-3-methylpiperazin



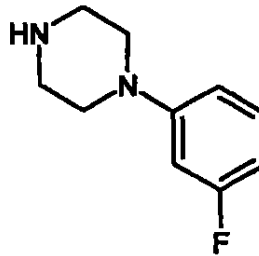
Ausgehend von 10 g (571 mmol) 4-Fluor-3-methyl-1-brombenzol werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] 0.57 g (49% d. Th.) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 3.37$ min

5 MS (DCI pos) $m/z = 195$ ($M+H$)⁺

Beispiel 15A

1-(3-Fluorphenyl)-piperazin

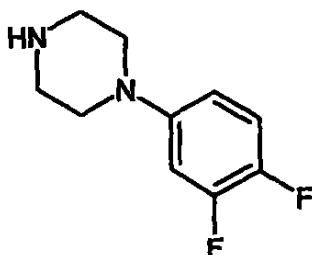


In 20 ml Toluol werden 1 g (571 mmol) 3-Fluorbrombenzol und 2.95 g (34.29 mmol) Piperazin
 10 gelöst und mit 0.77 g (8 mmol) Natrium-tert-butylat versetzt. Anschließend wird in Anwesenheit
 von 0.11 g (0.17 mmol) BINAP und 0.05 g (0.06 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium über
 Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wird Essigsäureethylester zugegeben und mit
 Wasser gewaschen. Anschließend wird mit 1 N Salzsäure extrahiert und die wässrige Phase mit
 Essigsäureethylester gewaschen. Nach Einstellen des pH-Werts auf 8-9 wird mit Dichlormethan
 15 extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des
 Lösungsmittels wird die Zielverbindung erhalten.

Ausbeute 0.8 g (78% d. Th.)

HPLC (Methode 1) $R_t = 3.4$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 181$ ($M+H$)⁺

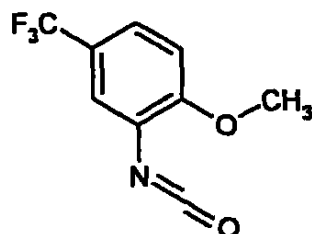
Beispiel 16A**1-(3,4-Difluorphenyl)-piperazin**

- In 100 ml Toluol werden 5 g (25.91 mmol) 3,4-Difluorbrombenzol mit 13.39 g (155.45 mmol) Piperazin, 3.49 g (36.27 mmol) Natrium-tert.-butylat, 0.24 g (0.26 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium und 0.48 g (0.78 mmol) BINAP über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester wird mit Wasser gewaschen und die organische Phase mit 1 N Salzsäure extrahiert. Die wässrige Phase wird nun mit Essigsäureethylester gewaschen und anschließend auf pH 8 eingestellt. Das Produkt wird mit Dichlormethan aus der wässrigen Phase extrahiert.
- 10 Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und die Zielverbindung im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 3.85 g (75% d. Th.)

HPLC (Methode 1) $R_t = 3.4$ min

MS (DCI) $m/z = 199$ ($M+H$)⁺

15 **Beispiel 17A****2-Isocyanato-1-methoxy-4-(trifluormethyl)benzol**

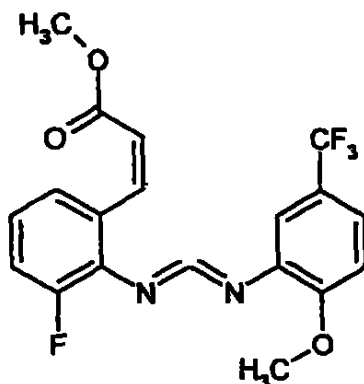
- In 100 ml Dichlormethan werden 3 g (15.69 mmol) 2-Methoxy-5-trifluoromethylanilin gelöst und mit 6.73 g (31.39 mmol) 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin versetzt. Bei 0-5°C werden 2.24 g (11.3 mmol) Chlorameisensäuretrichlormethylester, gelöst in 50 ml Dichlormethan, zutropft und
- 20 30 min bei 0°C sowie 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Bei 0°C wird mit 1N Salzsäure,

Eiswasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Produkt erhalten. Das Isocyanat wird anschließend ohne weitere Reinigung in den folgenden Reaktionen umgesetzt.

Ausbeute 3 00 g (88% d Th)

5 Beispiel 18A

(2E)-3-(3-Fluor-2-(((2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl)-imino)-methylen)-amino]phenyl)-2-propensäuremethylester



10 In 50 ml Dichlormethan werden 50 g (10 98 mmol) (2E)-3-(3-Fluor-2-((triphenylphosphoranyliden)amino)-phenyl)-2-propensäuremethylester (Beispiel 10A) vorgelegt und mit 2 5 g (11 53 mmol) 2-Isocyanato-1-methoxy-4-(trifluormethyl)benzol (Beispiel 17A) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel (Isohexan/Dichlormethan 2 : 1) gereinigt und aus Isohexan umkristallisiert.

15 Ausbeute 2 69 g (62% d Th)

HPLC (Methode 1) $R_t = 5 6$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 395$ (M+H)⁺

Allgemeine Arbeitsvorschrift [G] Umsetzung des Iminophosphorans mit einem Isocyanat und anschließende Umsetzung zum Dihydrochinazolin-Derivat mit einem Amin

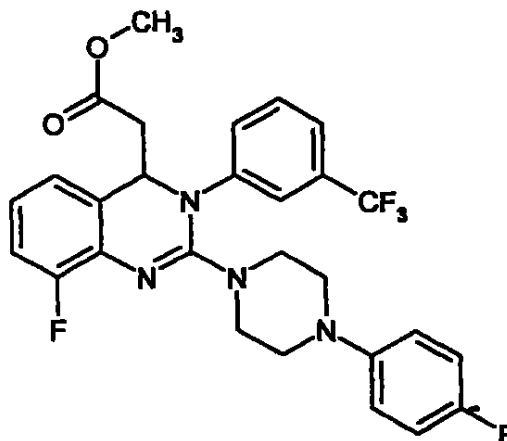
20 1 0 Äquivalente des Iminophosphorans werden in 20 ml Dichlormethan gelöst (0 1-0 2M Lösung). Danach werden 1 05 Äquivalente eines substituierten Isocyanats hinzugefügt, und man lässt bis zur Beendigung der Reaktion bei RT rühren. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC oder analytische HPLC.

Die so erhaltene Lösung des Carbodimids in Dichlormethan wird mit 10 Äquivalenten Amin sowie einer Spatelspitze Kieselgel versetzt und bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung geführt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC oder HPLC) wird der Ansatz eingeeengt und durch präparative HPLC an RP-Phase gereinigt.

- 5 Unter Umständen zeigt das NMR noch einen schwankenden Anteil an nicht-cyclisiertem Reaktionsprodukt an. In diesen Fällen wird das Gemisch aus cyclisiertem und nicht cyclisiertem Produkt in Dioxan aufgenommen, mit einer Spatelspitze Kieselgel versetzt und unter Rückfluss 30 min bis 16 h geführt. Das Kieselgel wird abfiltriert und die Lösung für weitere Umsetzungen verwendet.
- 10 Sollen die enantiomerenreinen Verbindungen erhalten werden, so erfolgt die chromatografische Trennung auf dieser Stufe

Beispiel 19A

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



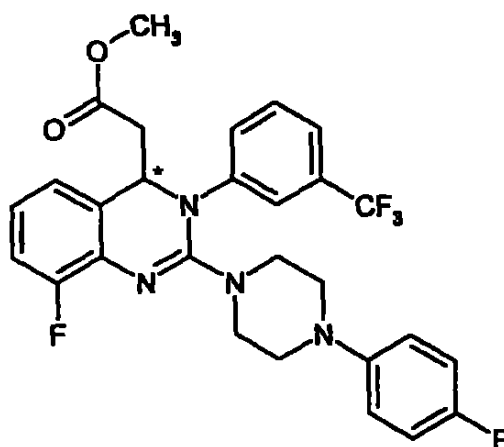
15

Ausgehend von 92.5 mg (0.2 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 10A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 50 mg (45% d. Th.) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.81$ min

Beispiel 20A

- 20 {8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



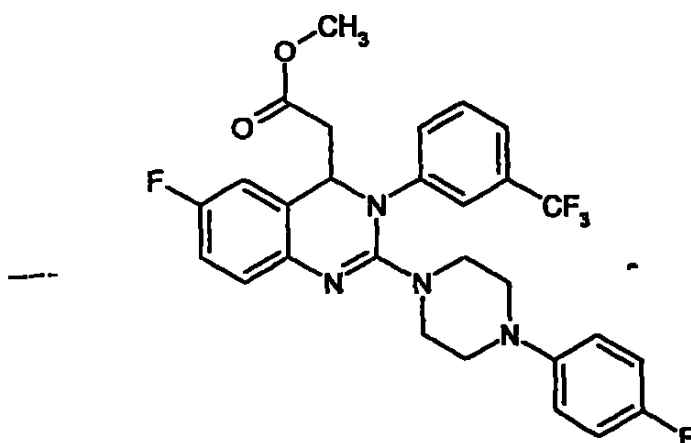
Diese Verbindung wird als Enantiomer A nach der Enantiomerentrennung von 3 84 g Beispiel 19A erhalten (715 mg, 14% d Th)

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.81$ min

5 MS (ESI-pos) $m/z = 544.9$ ($M+H$)⁺

Beispiel 21A

{6-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

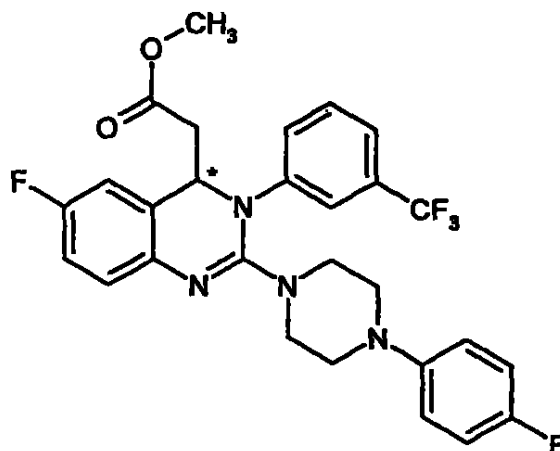


10 Ausgehend von 100 mg (0.28 mmol) Iminophosphan aus Beispiel 11A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 58 mg (39% d Th) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.80$ min

Beispiel 22A

(6-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl)essigsäuremethylester



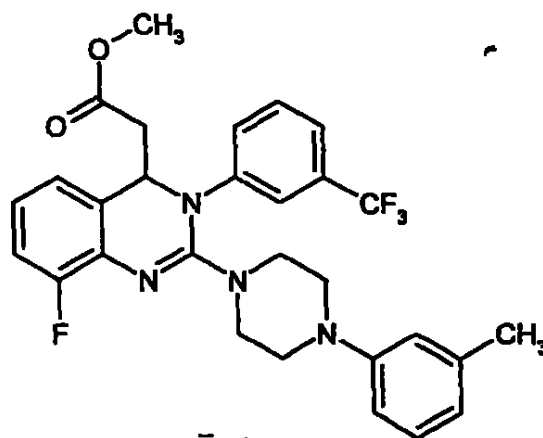
- 5 Diese Verbindung wird als Enantiomer A nach der Enantiomertrennung von 832 mg Beispiel 21A erhalten (368 mg, 17% d Th)

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.77$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 544.9$ ($M+H$)⁺

Beispiel 23A

- 10 (8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl)essigsäuremethylester



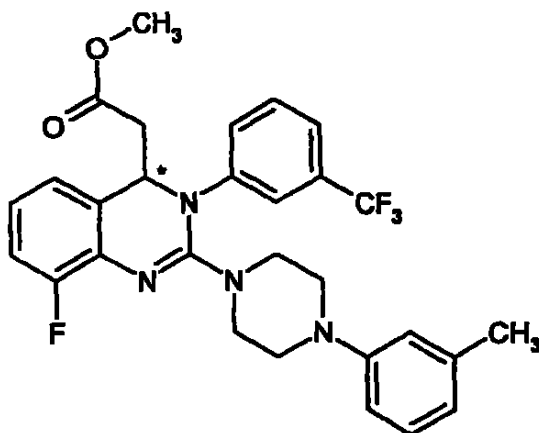
Ausgehend von 93 mg (0.2 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 10A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 43 mg (39% d Th) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.80$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 541.0$ ($M+H$)⁺

Beispiel 24A

{8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



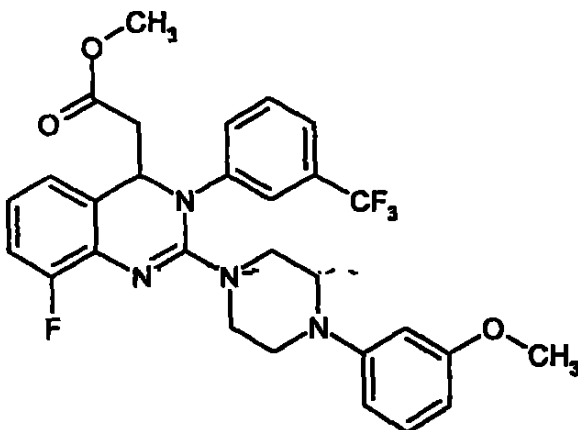
Diese Verbindung wird als Enantiomer A nach der Enantiomertrennung von 3.31 g Beispiel 23A erhalten (1.18 g, 22% d. Th.)

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.80$ min

10 MS (ESI-pos) $m/z = 541.0$ ($M+H$)⁺

Beispiel 25A

{8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



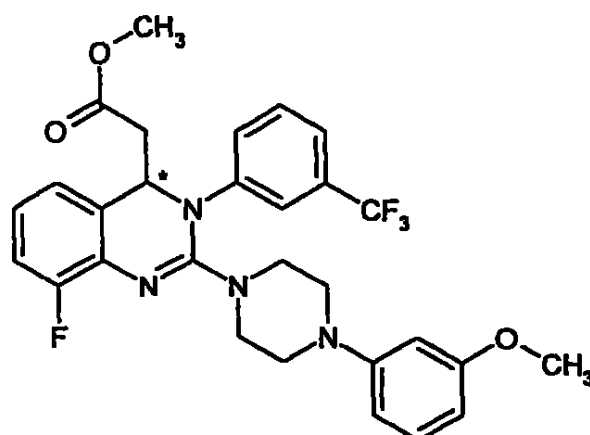
Ausgehend von 93 mg (0.2 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 10A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 51 mg (45% d Th) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.62$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 556.7$ ($M+H$)⁺

5 Beispiel 26A

{8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



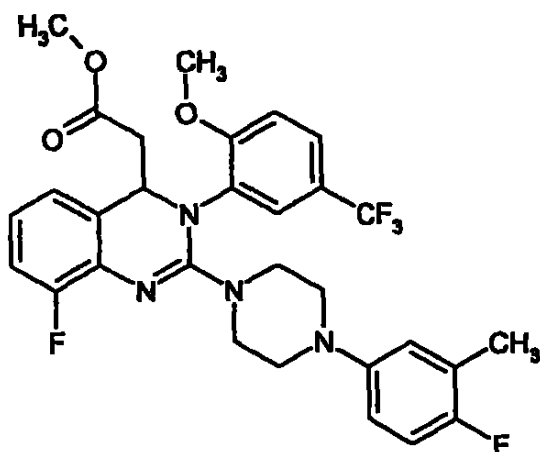
Diese Verbindung wird als Enantiomer A nach der Enantiomertrennung von 5.11 g Beispiel 25A erhalten (0.49 g, 9% d Th)

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.71$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 556.8$ ($M+H$)⁺

Beispiel 27A

{8-Fluor-2-[4-(4-fluor-3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[6-methoxy-3-(trifluor-methyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



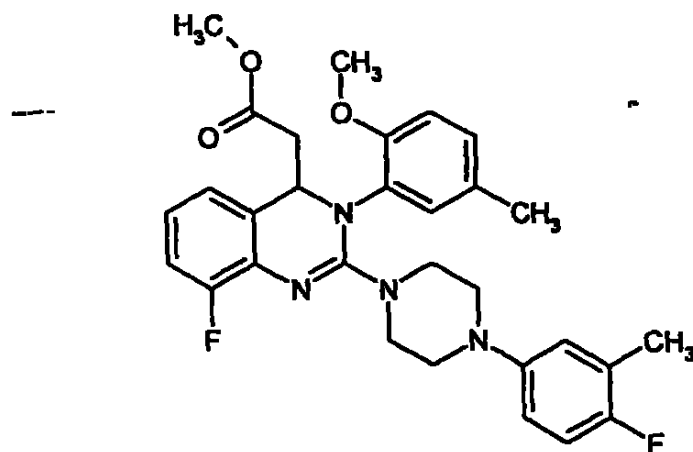
Ausgehend von 10 g (2.2 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 10A, 500 mg (2.31 mmol) 2-Iso-
 cyanato-1-methoxy-4-(trifluormethyl)benzol (Beispiel 17A) und 427 mg (2.2 mmol) Phenyl-
 piperazin aus Beispiel 13A werden nach Filtration über Kieselgel (Cyclohexan/-
 5 Essigsäureethylester 2 l (v/v)) 103 g (79% d Th) Rohprodukt erhalten. Dieses wird ohne weitere
 Reinigung weiter umgesetzt.

LC-MS (Methode 3) $R_t \approx 2.55 \text{ min}, 2.66 \text{ min}$

MS (ESI-pos) $m/z = 589.3 (M+H)^+$

Beispiel 28A

- 10 {8-Fluor-2-[4-(4-fluor-3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[6-methoxy-3-methyl-phenyl]-3,4-
 dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



Ausgehend von 0.60 g (1.76 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 10A, 376 mg (2.31 mmol) 2-
 Methoxy-5-methylphenylisocyanat und 342 mg (1.76 mmol) Phenylpiperazin aus Beispiel 13A

WO 2004/096778

PCT/EP2004/004103

- 39 -

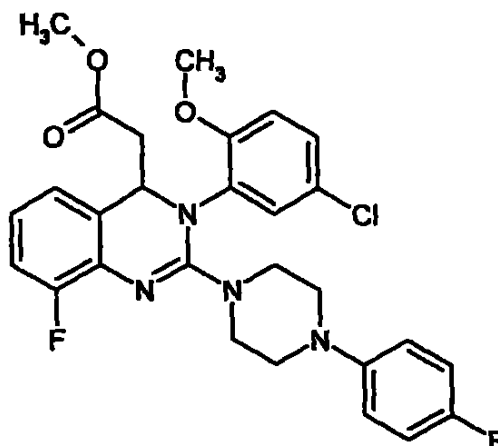
werden nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 5) 183 mg (16% d Th) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.77$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 535.2$ ($M+H$)⁺

5 Beispiel 29A

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[6-methoxy-3-chlorphenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



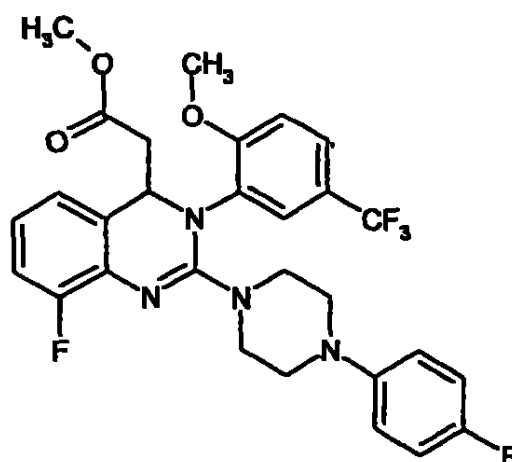
Ausgehend von 10 g (2.2 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 10A, 423 mg (2.31 mmol) 2-Methoxy-5-chlorphenylisocyanat und 396 mg (2.2 mmol) 4-Fluorphenylpiperazin werden nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 5) 621 mg (52% d Th) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.75$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 541.2$ ($M+H$)⁺

Beispiel 30A

15 {8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



In 15 ml Dichlormethan werden 550 mg (1.39 mmol) (2E)-3-{3-Fluor-2-[[[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-imino]-methyl]amino]phenyl}-2-propensäuremethylester (Beispiel 18A) und 251 mg (1.39 mmol) 1-(4-Fluorphenyl)piperazin in Gegenwart einer Spatelspitze Kieselgel 1 Stunde gerührt. Nach 90 Stunden Rühren unter Rückfluss wird das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan, Dichlormethan/Essigsäureethylester 10:1) gereinigt.

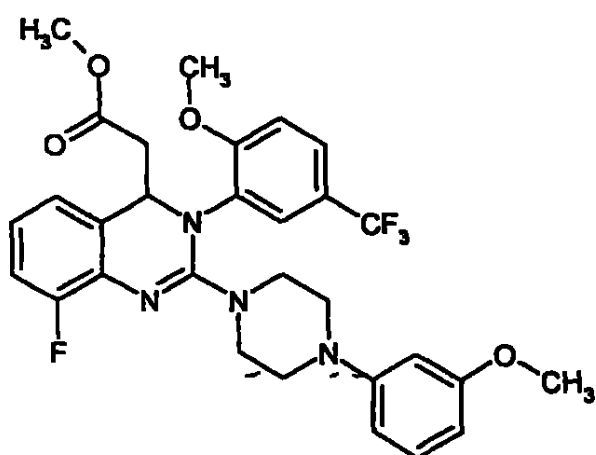
Ausbeute 769 mg (96% d. Th.)

HPLC (Methode 1) $R_f = 4.8$ min

10 MS (ESI-pos) $m/z = 575$ ($M+H$)⁺

Beispiel 31A

{8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



In 20 ml Dichlormethan werden 700 mg (1 78 mmol) (2E)-3-{3-Fluor-2-[[[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-imino]-methylene]amino]phenyl}-2-propensäuremethylester (Beispiel 18A) mit 341 mg (1 78 mmol) 1-(3-Methoxyphenyl)-piperazin und einer Spatelspitze Kieselgel eine Stunde bei Raumtemperatur und 35 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Reinigung an Kieselgel
5 (Dichlormethan, Dichlormethan/Essigsäureethylester 10/1) wird die Zielverbindung erhalten

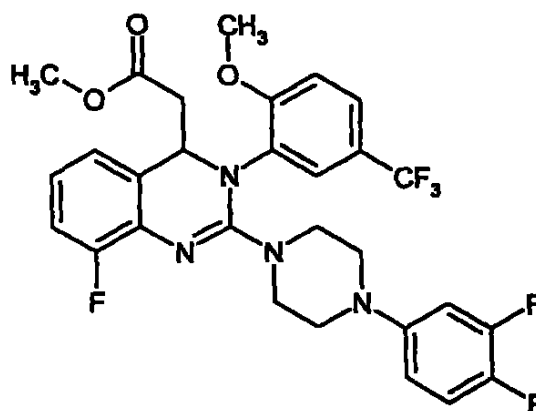
Ausbeute 1012 mg (97% d Th)

HPLC (Methode 6) $R_t = 4.8$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 587$ ($M+H$)⁺

Beispiel 32A

10 {8-Fluor-2-[4-(3,4-difluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



In 20 ml Dichlormethan werden 700 mg (1 78 mmol) (2E)-3-{3-Fluor-2-[[[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-imino]-methylene]amino]phenyl}-2-propensäuremethylester (Beispiel 18A) und
15 352 mg (1 78 mmol) 1-(3,4-Difluorphenyl)-piperazin (Beispiel 16A) mit einer Spatelspitze Kieselgel 1 Stunde bei Raumtemperatur und 20 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird die Zielverbindung durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan, Dichlormethan/ Essigsäureethylester 10/1)

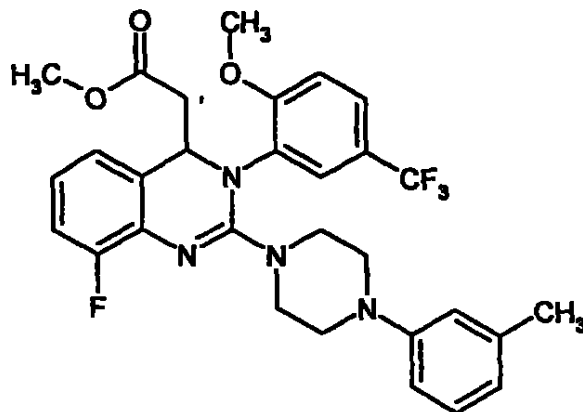
Ausbeute 1027 mg (97% d Th)

20 HPLC (Methode 1) $R_t = 4.8$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 593$ ($M+H$)⁺

Beispiel 33A

{8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



- 5 In 300 ml Dichlormethan werden 115 g (29,16 mmol) (2E)-3-{3-Fluor-2-[[[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-imino]-methylen]amino]phenyl}-2-propensäuremethylester (Beispiel 18A) und 5,14 g (29,16 mmol) 1-(3-Methylphenyl)-piperazin mit einer Spatelspritze Kieselgel 1 Stunde bei Raumtemperatur und 20 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan, Dichlormethan/Essigsäureethylester 10/1, 5/1) wird das Produkt erhalten

- 10 Ausbeute 15,8 g (95% d. Th.)

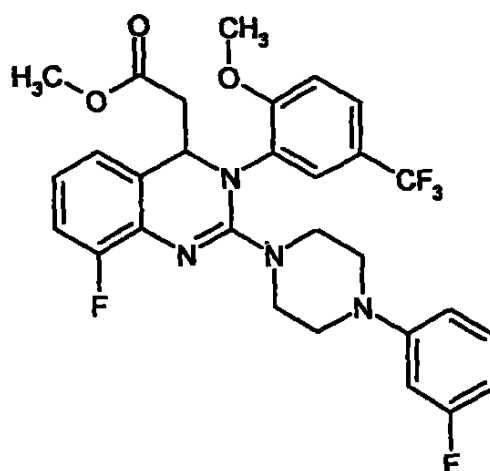
HPLC (Methode 1) $R_t = 4,8$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 571$ ($M+H$)⁺

Beispiel 34A

- 15 {8-Fluor-2-[4-(3-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

- 43 -



In 15 ml Dichlormethan werden 100 mg (0.25 mmol) (2E)-3-(3-Fluor-2-[[[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-mino]-methylen)amino]phenyl)-2-propensäuremethylester (Beispiel 18A) und 45.7 mg (0.25 mmol) 1-(3-Fluorphenyl)-piperazin (Beispiel 15A) mit einer Spatelspitze Kieselgel eine Stunde bei Raumtemperatur und 20 Stunden unter Rückfluss geführt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan, Dichlormethan/Essigsäureethylester 10:1) wird die Zielverbindung erhalten.

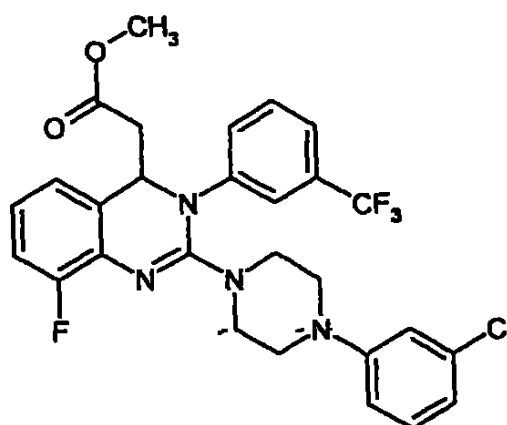
Ausbeute 139.2 mg (96% d. Th.)

HPLC (Methode 1). $R_t = 4.8$ min

10 MS (ESI-pos) $m/z = 575$ (M)⁺

Beispiel 35A

{8-Fluor-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



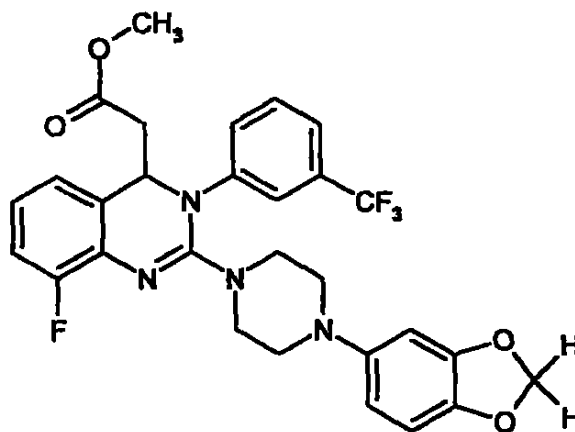
Ausgehend von 93 mg (0.2 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 10A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 51 mg (45% d Th) Produkt erhalten

LC-MS (Methode 3) $R_t = 4.78$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 561$ ($M+H$)⁺

5 Beispiel 36A

{8-Fluor-2-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



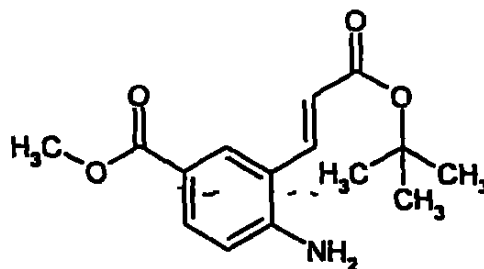
10 Ausgehend von 4.19 g (9.2 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 10A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 3.67 g (70% d Th) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.67$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 571$ ($M+H$)⁺

Beispiel 37A

4-Amino-3-[(1E)-3-tert.-butoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]benzoesäuremethylester



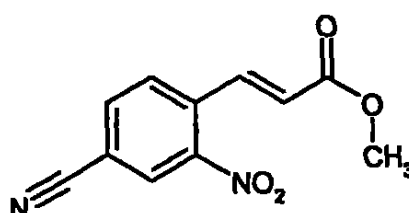
Ausgehend von 25 0 g (90.2 mmol) 4-Amino-3-iodbenzoesäuremethylester werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 24.3 g (88% d Th) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.71$ min

MS (DCI-pos) $m/z = 295$ ($M+NH_4$)⁺

5 Beispiel 38A

(2E)-3-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-2-propensäuremethylester



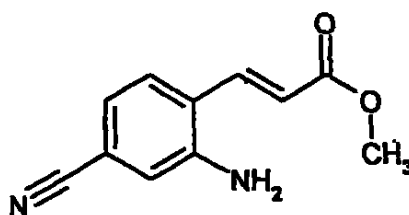
Ausgehend von 3 00 g (17 0 mmol) 4-Cyano-2-nitrobenzaldehyd werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] und Umkristallisation aus Methanol 2 51 g (63% d Th) Produkt erhalten

10 HPLC (Methode 1) $R_t = 4.06$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 233$ ($M+H$)⁺

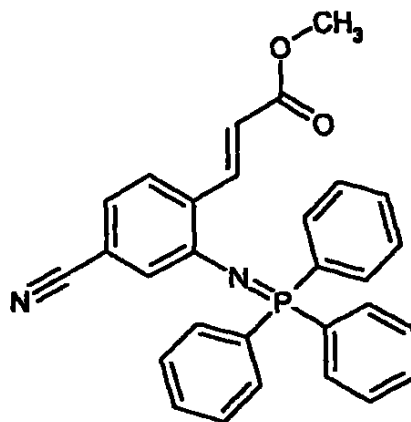
Beispiel 39A

3-[2-Amino-7-cyanophenyl]-propensäuremethylester



15 Ausgehend von 1 0 g (4 31 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel 38A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [D] (allerdings ohne Kochen über Aktivkohle) 793 mg (89% d Th.) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 3.99$ min

Beispiel 40A**(2E)-3-(6-Cyano-2-[(triphenylphosphoranylidene)amino]phenyl)-propensäuremethylester**

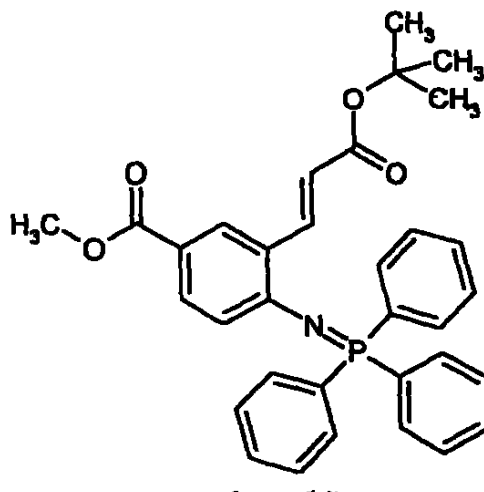
Ausgehend von 0,75 g (3,71 mmol) Aminverbindung aus Beispiel 39A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 1,09 g (62% d. Th.) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4,30$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 463$ ($M+H$)⁺

Beispiel 41A

3-[(1E)-3-tert.-Butoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4-[(triphenylphosphoranylidene)amino]benzoesäuremethylester



Ausgehend von 19,0 g (68,5 mmol) Aminverbindung aus Beispiel 37A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 31,4 g (85% d. Th.) Produkt erhalten

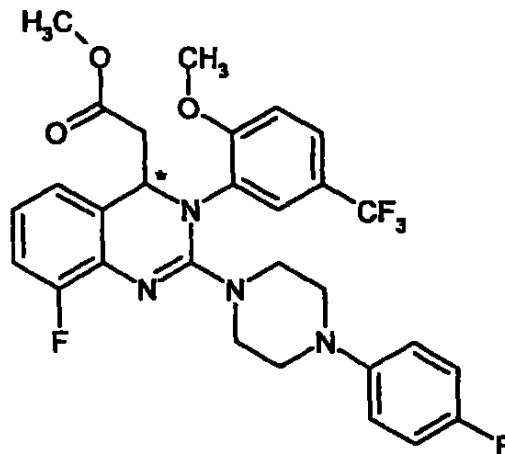
WO 2004/096778

PCT/EP2004/004103

- 47 -

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.69$ minMS (ESI-pos) $m/z = 538$ ($M+H$)⁺Beispiel 42A

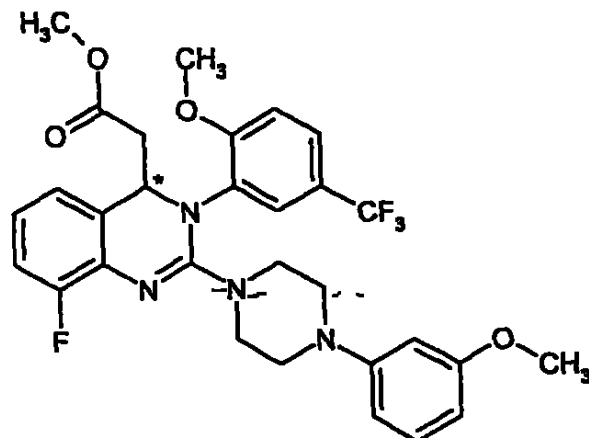
{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



Die Verbindung erhält man als Enantiomer A, indem man das Racemat aus Beispiel 30A chromatographisch gemäß Methode 15 in die Enantiomeren auf trennt. Ausgehend von 231 g Racemat erhält man 120 g des Zielproduktes, das direkt weiter umgesetzt wird

10 MS (ESI-pos) $m/z = 575$ ($M+H$)⁺Beispiel 43A

{8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

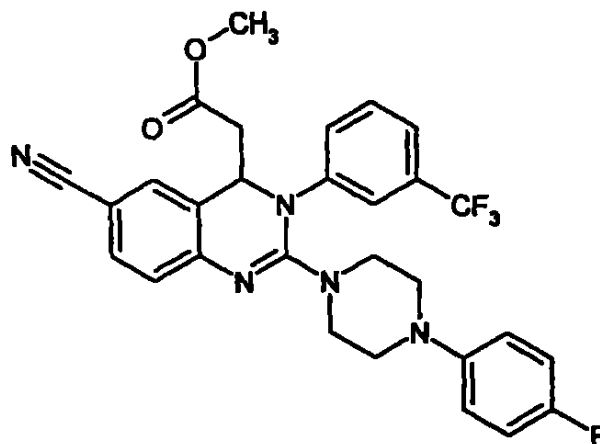


Die Verbindung erhält man als Enantiomer A, indem man das Racemat aus Beispiel 31A chromatographisch gemäß Methode 15 in die Enantiomeren auftrennt. Ausgehend von 231 g Racemat erhält man 111 g (48% d Th) des Zielproduktes.

MS (ESI-pos) $m/z = 587 (M+H)^+$

5 Beispiel 44A

{6-Cyano-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



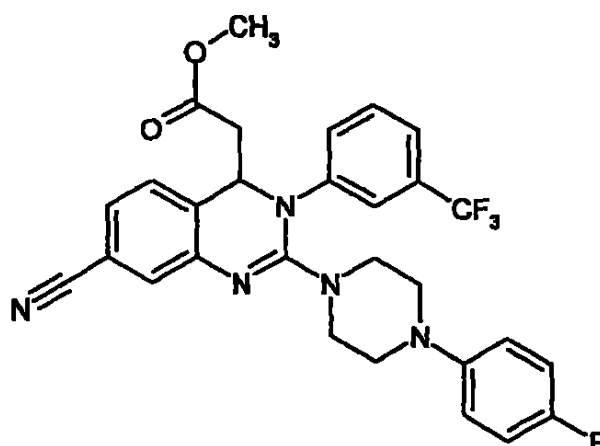
Ausgehend von 400 mg (0.6 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 12A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 166 mg (48% d Th) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.65 \text{ min}$

MS (ESI-pos) $m/z = 552 (M+H)^+$

Beispiel 45A

{7-Cyano-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



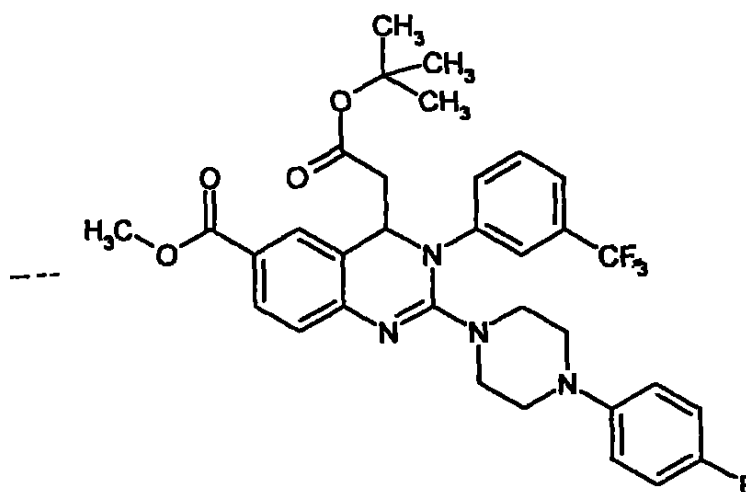
Ausgehend von 10 g (216 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 40A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 107 g (98% d. Th.) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.72$ min

5 MS (ESI-pos) $m/z = 552$ ($M+H$)⁺

Beispiel 46A

4-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethyl)-2-[4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-6-carbonsäuremethylester



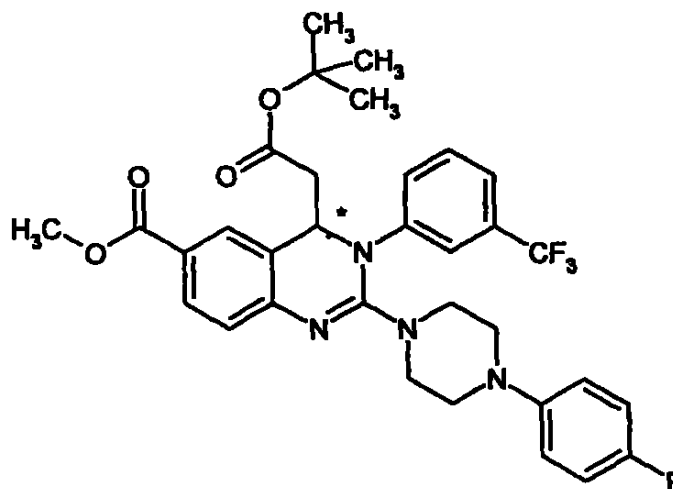
10 Ausgehend von 4.2 g (9.3 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 41A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 3.9 g (51% d. Th.) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 5.03$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 627$ ($M+H$)⁺

Beispiel 47A

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



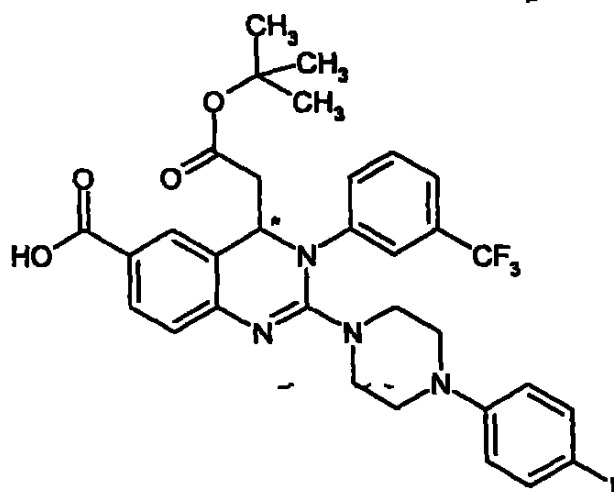
- 5 Diese Verbindung wurde als Enantiomer A nach der Enantiomerentrennung von 3,5 g Beispiel 46A erhalten (1,4 mg, 20% d. Th.)

HPLC (Methode 1) $R_t = 4,91$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 627$ ($M+H$)⁺

Beispiel 48A

- 10 4-(2-tert-Butoxy-2-oxoethyl)-2-[4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-6-carbonsäure



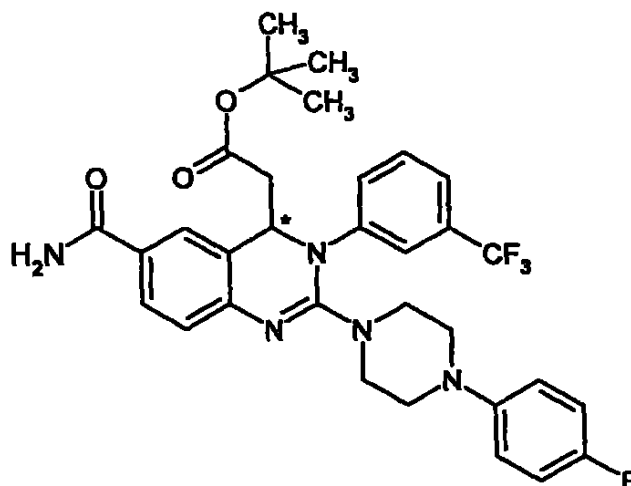
1.3 g (2.0 mmol) Carbonsäuremethylester aus Beispiel 47A werden in 12 ml Dioxan gelöst, mit 2.4 ml einer 1 N wässrigen Kaliumhydroxid-Lösung versetzt und 5 Stunden bei 60°C gerührt. Mit 1N wässriger Salzsäure-Lösung wird pH=4 eingestellt, das Reaktionsgemisch eingeeengt und per präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 580 mg (48% d Th) des Produktes

5 HPLC (Methode 1) $R_t = 4.85$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 613$ (M+H)⁺

Beispiel 49A

{6-(Aminocarbonyl)-2-[4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-yl}essigsäure-tert-butylester



10

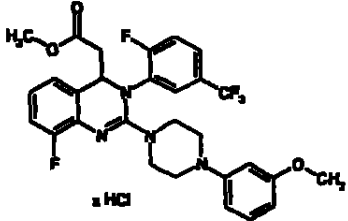
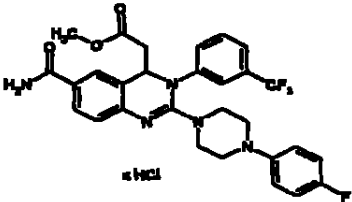
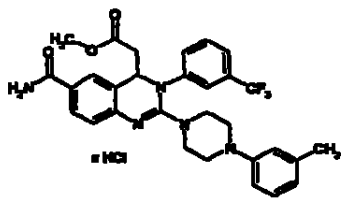
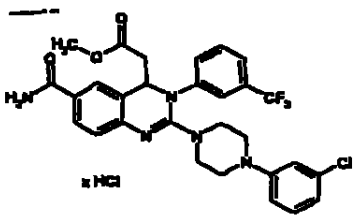
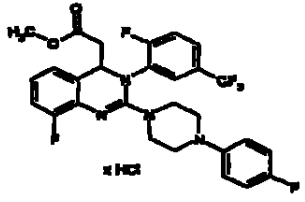
560 mg (0.9 mmol) Carbonsäure aus Beispiel 48A werden mit 2.6 mmol Aluminiumchlorid, 1.1 mmol 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat und 1.1 mmol N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid in DMF suspendiert. Man setzt 2.6 mmol N,N-Diisopropylamin zu und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 ml Essigsäureethylester versetzt und mit einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden auf pH=8 eingestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden abschließend mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 548 mg (97% d Th) Produkt.

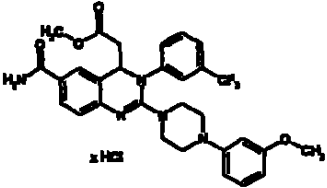
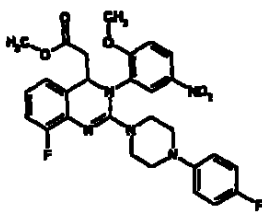
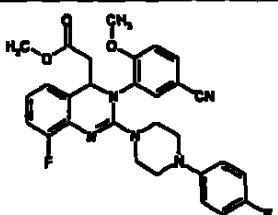
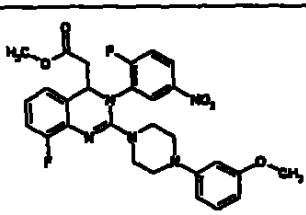
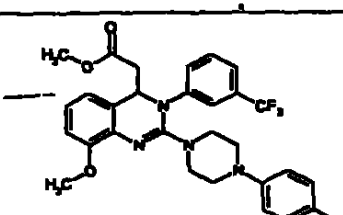
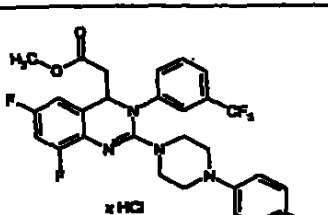
20 HPLC (Methode 1) $R_t = 4.73$ min

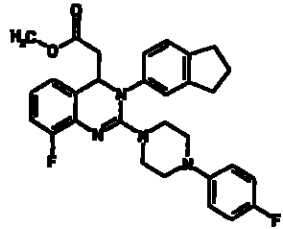
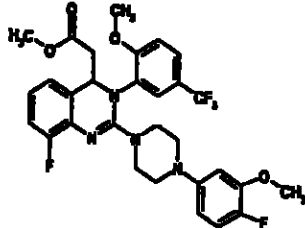
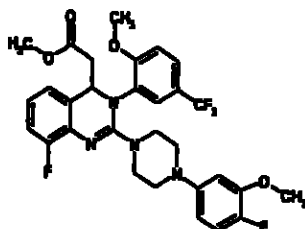
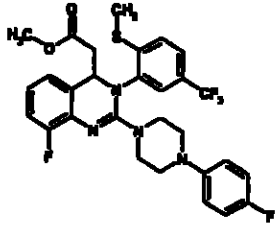
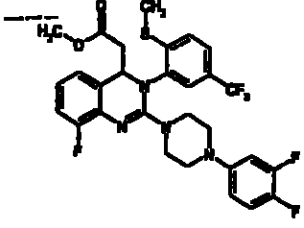
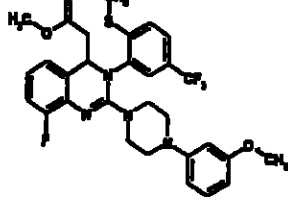
MS (ESI-pos) $m/z = 612$ (M+H)⁺

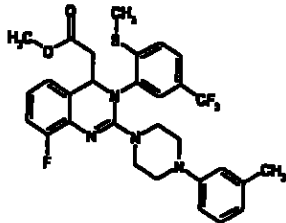
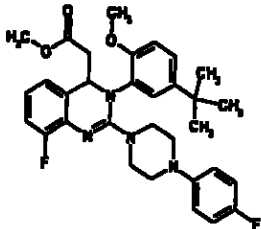
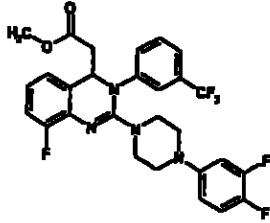
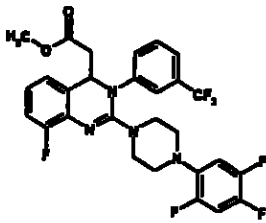
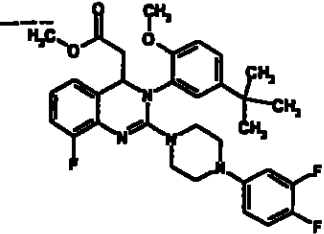
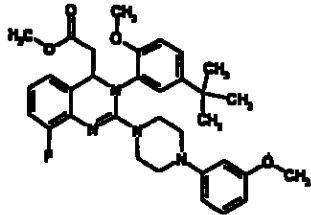
Die Beispiele 50A bis 112A der Tabelle 1 können nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften [A] bis [G] aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden

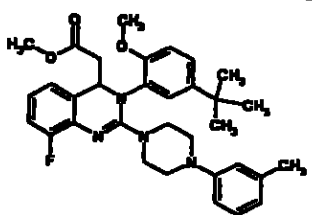
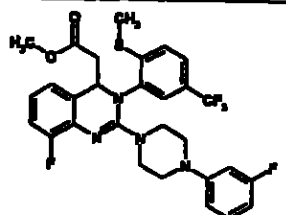
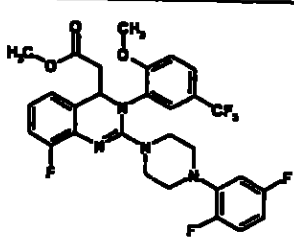
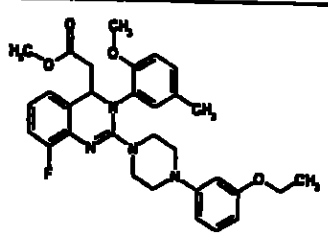
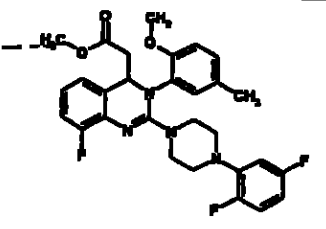
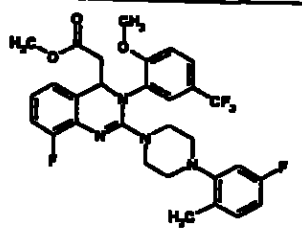
Tabelle 1

Beispiel Nr	Struktur	R _t [min]	HPLC Methode	MS ESIpos. [M + H] ⁺
50A		4.53	1	561 [M+H-HCl] ⁺
51A		4.22	1	556 [M+H-HCl] ⁺
52A		4.36	1	552 [M+H-HCl] ⁺
53A		4.37	1	572 [M+H-HCl] ⁺
54A		4.54	1	549 [M+H-HCl] ⁺

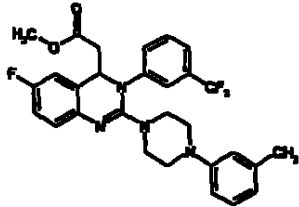
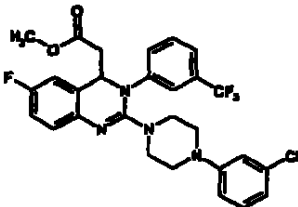
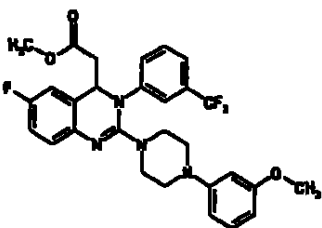
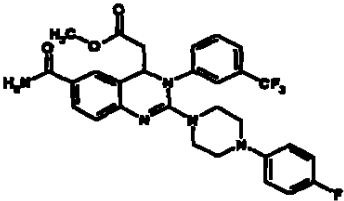
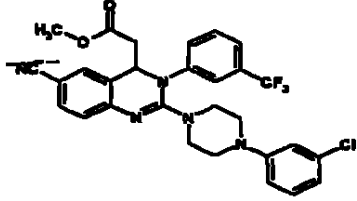
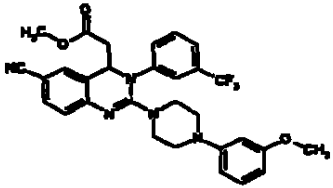
Beispiel Nr	Struktur	R _t [min]	HPLC Methode	MS ES Ipos [M + H] ⁺
55A		4.27	1	568 [M+H-HCl] ⁺
56A		4.30	1	538
57A		4.28	1	518
58A		4.41	1	538
59A		4.82	1	557
60A		4.61	1	549 [M+H-HCl] ⁺

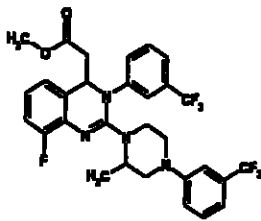
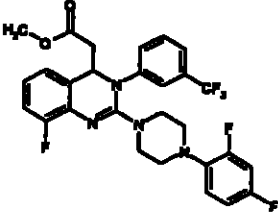
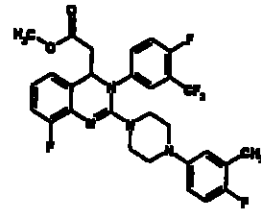
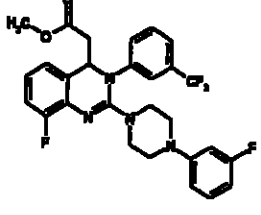
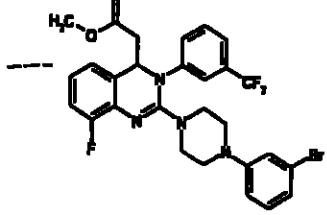
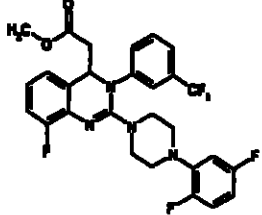
Beispiel Nr	Struktur	R _t [min]	HPLC Methode	MS ES Ipos [M + H] ⁺
61A		4.89	1	517
62A		4.81	6	605
63A		4.60	6	591
64A		4.85	6	591
65A		4.92	6	609
66A		4.83	1	603

Beispiel Nr	Struktur	R _t [min]	HPLC Methode	MS ESIpos. [M + H] ⁺
67A		4.78	1	587
68A		5.13	1	563
69A		4.76	1	563
70A		4.81	1	581
71A		5.21	1	581
72A		5.12	1	575

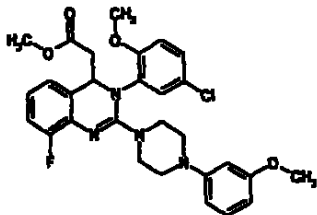
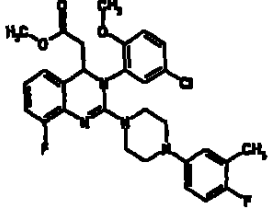
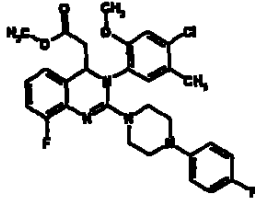
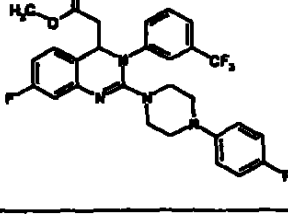
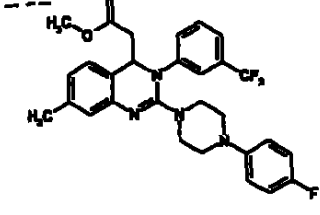
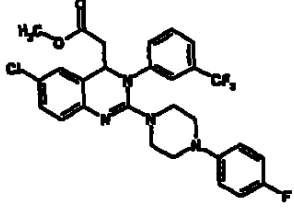
Beispiel Nr	Struktur	R _t [min]	HPLC Methode	MS ES Ipos. [M + H] ⁺
73A		4.98	1	559
74A		4.86	1	591
75A		4.86	6	593
76A		4.94	1	547
77A		4.82	1	539
78A		4.92	1	589

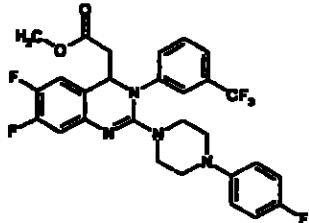
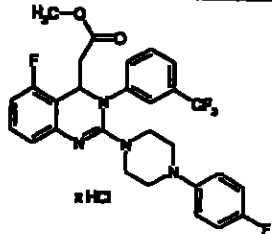
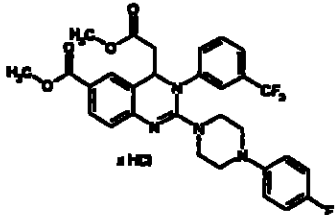
Beispiel Nr	Struktur	R _t [min]	HPLC Methode	MS ESIpos [M + H] ⁺
79A		4.57	1	582
80A		2.38	3	495
81A		1.95	9	491
82A		1.97	9	507
83A		1.93	9	511
84A		1.90	9	487

Beispiel Nr	Struktur	R _t [min]	HPLC Methode	MS ESIpos. [M + H] ⁺
85A		4.87	1	541
86A		4.91	1	561
87A		4.76	1	557
88A		4.65	1	552
89A		4.77	1	568
90A		4.62	1	564

Beispiel Nr	Struktur	R _t [min]	HPLC Methode	MS ES Ipos [M + H] ⁺
91A		5.00	1	609
92A		4.70	1	563
93A				577
94A		4.74	1	545
95A		4.90	1	605
96A		4.83	1	563

Beispiel Nr	Struktur	R _t [min]	HPLC Methode	MS ESIpos [M + H] ⁺
97A		4.82	1	537
98A		4.90	1	557
99A		4.81	1	553
100A				
101A		4.78	1	521
102A		4.73	1	517

Beispiel Nr	Struktur	R _t [min]	HPLC Methode	MS ES Ipos [M + H] ⁺
103A		3 10	16	533
104A		2 75	17	555
105A		2 95	17	555
106A		4 74	1	545
107A		4.93	1	541
108A		5 08	1	575

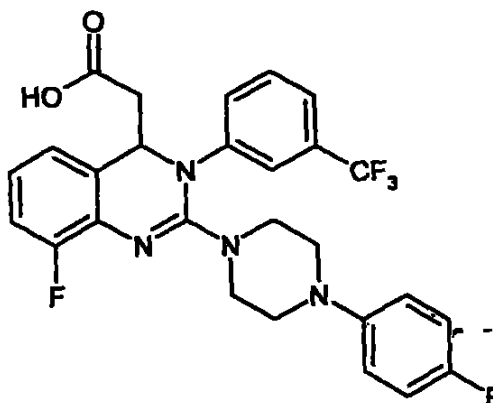
Beispiel Nr	Struktur	R _t [min]	HPLC Methode	MS ESIpos. [M + H] ⁺
109A		4.88	1	563
110A		4.54	1	531 [M+H-HCl] ⁺
111A		4.54	1	571 [M+H-HCl] ⁺

AusführungsbeispieleAllgemeine Arbeitsvorschrift [H] Esterverseifung der Chinazolylessigsäurester

- Es werden 1 0 Äquivalente des Chinazolylessigsäuresters in Dioxan gelöst und 5 0 Äquivalente 1N Natronlauge hinzugefügt. Man lässt für 16 Stunden bei 80°C rühren und nach beendeter Reaktion
- 5 (Reaktionskontrolle mittels analytischer HPLC) wird der Ansatz eingeeengt. Der Rückstand wird dann in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH 5 gestellt. Man filtriert den entstehenden Niederschlag ab, wäscht ihn mit wenig Wasser und Diethylether und trocknet ihn im Hochvakuum bei Raumtemperatur. Alternativ kann der Niederschlag über eine Extraktkartusche filtriert, mit Essigsäureethylester nachgewaschen und das Filtrat eingeeengt werden. Falls die
- 10 Reinheit des Produktes nicht hoch genug ist, wird es entweder über präparative HPLC an RP-Phase (Methode 2 oder Methode 5) oder an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gemischen gereinigt.

Beispiel 1

- {8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-
- 15 chinazolinyl}essigsäure



Ausgehend von 37 mg (0 07 mmol) Methylester aus Beispiel 19A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 29 mg (80% d Th) Produkt erhalten

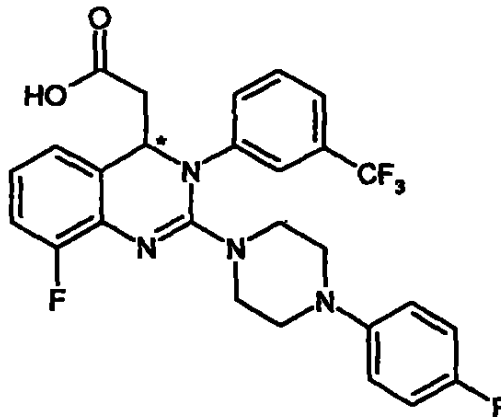
HPLC (Methode 1) $R_f = 4 49$ min

- 20 MS (ESI-pos) $m/z = 530 7$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 7 59 (s, 1H), 7 45 (t, 1H), 7 37 (t, 2H), 7 02-6 95 (m, 3H), 6 93-6 85 (m, 4H), 5 24 (dd, 1H), 2 98 (d_b, 4H), 2 91 (d_b, 4H), 2 73 (dd, 1H), 2 54 (dd, 1H)

Beispiel 2

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



- 5 Ausgehend von 695 mg (1.27 mmol) Methylester aus Beispiel 20A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 488 mg (64% d. Th.) Produkt erhalten

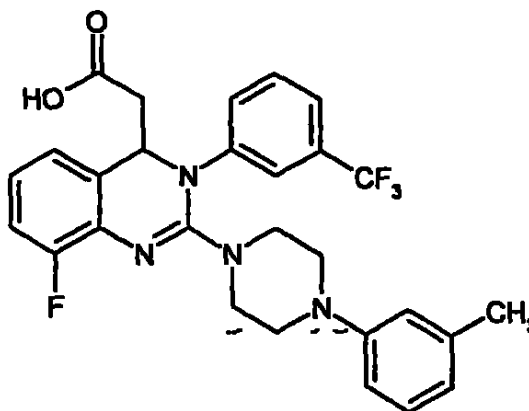
HPLC (Methode 1) $R_t = 4.59$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 530.8$ ($M+H$)⁺

- ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 7.60 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 3H), 7.03-6.86 (m, 7H), 5.26-5.23 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 4H), 2.99-2.90 (m, 4H), 2.75 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H)
- 10

Beispiel 3

{8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Ausgehend von 34 mg (0.06 mmol) Methylester aus Beispiel 23A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 30 mg (90% d. Th.) Produkt erhalten.

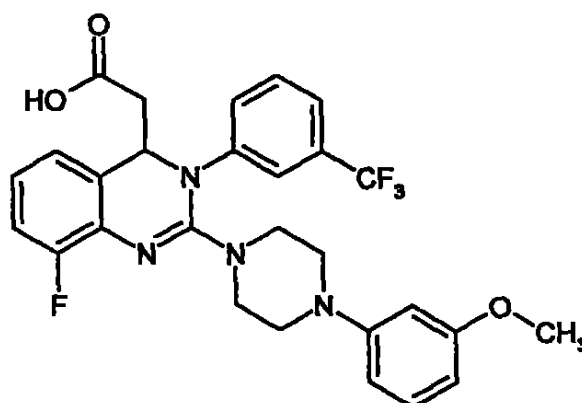
HPLC (Methode 1) $R_f = 4.56$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 526.9$ ($M+H$)⁺

- 5 ¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 7.64 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.11-6.90 (m, 3H), 6.72-6.59 (m, 4H), 5.33-5.25 (m, 1H), 3.52 (d, 4H), 3.02 (d, 4H), 2.69-2.55 (m, 2H, teilweise unter DMSO-Signal), 2.23 (s, 3H)

Beispiel 4

- 10 {8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Ausgehend von 36 mg (0.07 mmol) Methylester aus Beispiel 25A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] und nach Chromatographie (Methode 2) 28 mg (77% d. Th.) Produkt erhalten

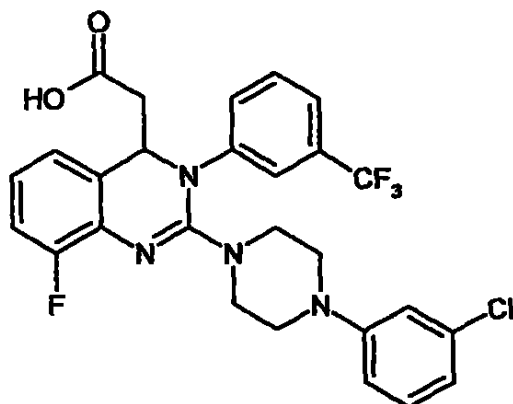
- 15 HPLC (Methode 1) $R_f = 4.46$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 542.9$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 7.67 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.14-6.94 (m, 3H), 6.51-6.35 (m, 4H), 5.35-5.25 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (d, 4H), 3.06 (d, 4H), 2.58-2.52 (m, 2H)

Beispiel 5

{8-Fluor-2-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperaziny]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazoliny]essigsäure



- 5 Ausgehend von 38 mg (0.07 mmol) Methylester aus Beispiel 35A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 25 mg (66% d. Th.) Produkt erhalten

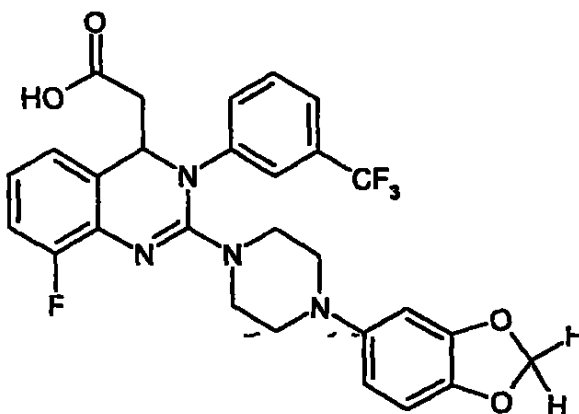
HPLC (Methode 1) $R_f = 4.64$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 546.9$ ($M+H$)⁺

- ¹H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 7.66 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.20 (t, 1H);
 10 7.10-6.78 (m, 6H), 5.33-5.26 (m, 1H), 3.51 (d_b, 4H), 3.11 (d_b, 4H), 2.61-2.55 (m, 2H)

Beispiel 6

{8-Fluor-2-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-piperaziny]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazoliny]essigsäure



WO 2004/096778

PCT/EP2004/004103

- 67 -

Ausgehend von 173 mg (0.30 mmol) Methylester aus Beispiel 36A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 79 mg (46% d Th) Produkt erhalten.

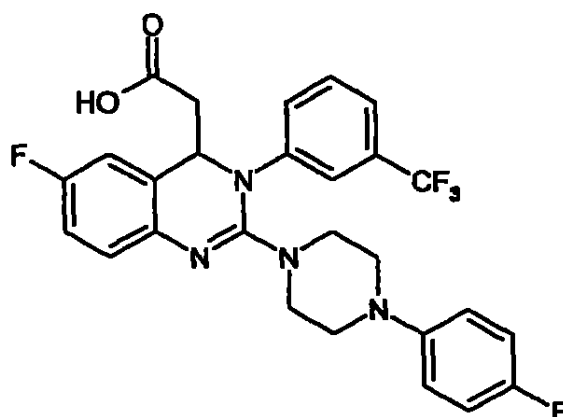
HPLC (Methode 1) $R_t = 4.44$ min

MS (ESI-pos) $m/z \approx 557.2$ (M+H)⁺

- 5 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.47 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.03-6.89 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.22 (dd, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.20-5.15 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 5H), 2.59 (dd, 1H)

Beispiel 7

- 10 {6-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



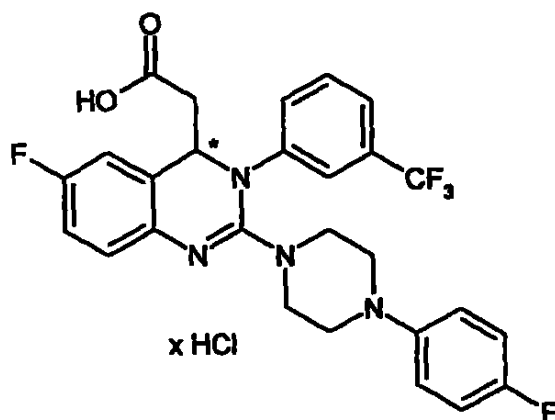
Ausgehend von 42 mg (0.08 mmol) Methylester aus Beispiel 21A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 34 mg (76% d Th) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.63$ min

- 15 MS (ESI-pos) $m/z \approx 530.9$ (M+H)⁺

Beispiel 8

- {6-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure Hydrochlorid



Ausgehend von 350 mg (0.64 mmol) Ester aus Beispiel 22A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 284 mg (83% d. Th.) Produkt erhalten

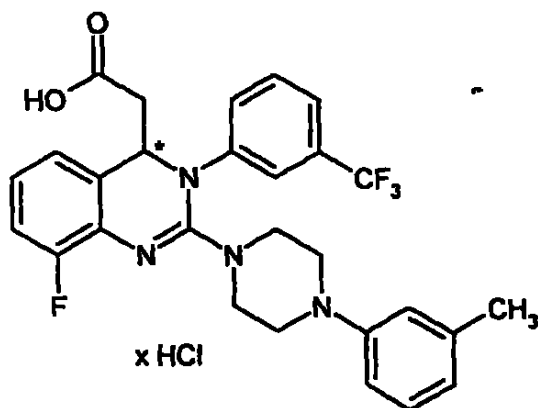
HPLC (Methode 1) $R_f \approx 4.53$ min

5 MS (ESI-pos): $m/z = 530.8$ ($M+H-HCl$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 7.62 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.43-7.41 (d, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 3H), 5.23 (dd, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.94 (s, 4H), 2.80 (dd, 1H)

Beispiel 9

10 {8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-quinazolinyl}essigsäure Hydrochlorid



Ausgehend von 1.10 g (1.93 mmol) Ester aus Beispiel 24A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 1.04 g (91% d. Th.) Produkt erhalten. Nach der Enantiomerentrennung nach

15 Methode 4 wird das Produkt als Enantiomer A erhalten.

WO 2004/096778

PCT/EP2004/004103

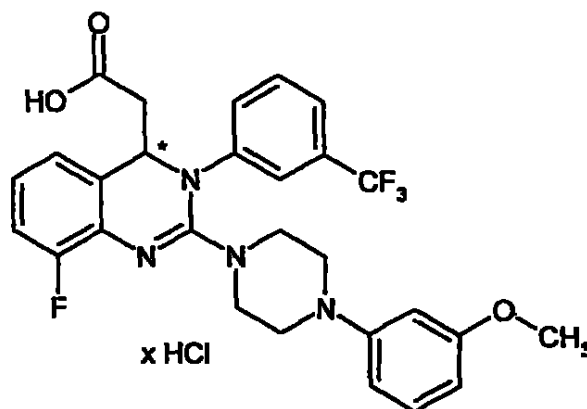
- 69 -

HPLC (Methode 1) $R_f = 4.68$ minMS (ESI-pos) $m/z = 526.9$ ($M+H-HCl$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 7.61 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.10-6.89 (m, 4H), 6.71-6.65 (m, 3H), 5.26 (dd, 1H), 3.60-3.52 (m, 4H), 3.03-2.95 (m, 4H), 2.76 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.25 (s, 3H)

Beispiel 10

{8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure Hydrochlorid



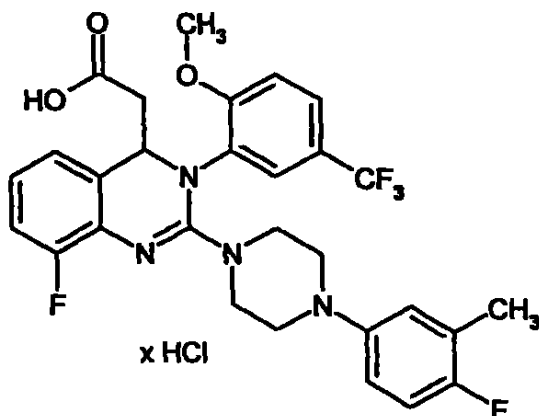
- 10 Ausgehend von 437 mg (0.79 mmol) Ester aus Beispiel 26A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 344 mg (72% d. Th.) Produkt erhalten

HPLC (Methode 1) $R_f = 4.48$ minMS (ESI-pos) $m/z = 543.0$ ($M+H-HCl$)⁺

- 15 ¹H-NMR (400MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 7.61 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.14-6.89 (m, 4H), 6.47-6.39 (m, 3H), 5.26 (dd, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.60-3.54 (m, 4H), 3.07-3.00 (m, 4H), 2.77 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H)

Beispiel 11

{8-Fluor-2-[4-(4-fluor-3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[6-methoxy-3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure Hydrochlorid



Ausgehend von 1.03 g (1.75 mmol) Rohprodukt des Esters aus Beispiel 27A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] und nach Chromatographie nach Methode 5 sowie anschließendem Aufnehmen des Produktes in Methanol/1N Salzsäure und erneutem Abdampfen des Lösungsmittels 283 mg (22% d. Th.) Hydrochlorid erhalten

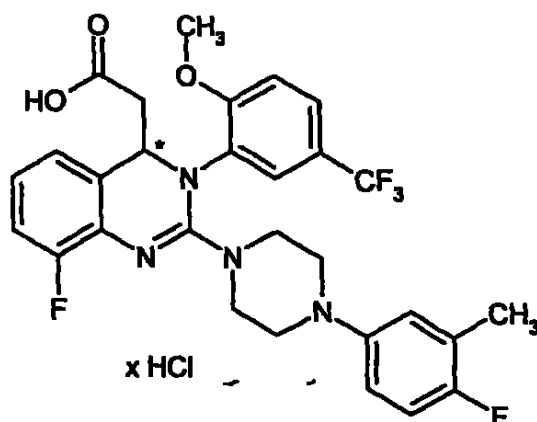
HPLC (Methode 1) $R_f = 4.58$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 575.2$ ($M+H-HCl$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 8.17 (s, 0.66H), 7.69 (d, 1H), 7.55-7.30 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.16 (d, 0.6H), 7.09-7.04 (m, 2H), 5.33-5.27, 5.12-5.06 (2x m, 1H), 4.08-3.35 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.25 (s, 3H)

Beispiel 12

(8-Fluor-2-[4-(4-fluor-3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[6-methoxy-3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl)essigsäure Hydrochlorid



Vor der Enantiomerentrennung werden 268 mg Hydrochlorid aus Beispiel 11 in Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung

extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden einmal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 204 mg (86% d Th) der freien Base. Davon ausgehend erhält man nach Enantiomerentrennung (Methode 4) und erneuter Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 5) sowie anschließendem Aufnehmen des Produktes in Methanol/1N Salzsäure und erneutem Abdampfen des Lösungsmittels 80 mg (78% d Th) des Enantiomers A.

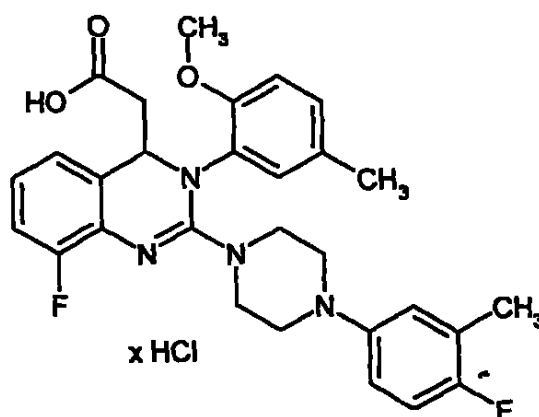
HPLC (Methode 6) $R_f = 4.66$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 575.2$ ($M+H-HCl$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 8.17 (s, 0.66H), 7.69 (d, 1H), 7.45-7.30 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.15 (d, 0.7H), 7.08-7.01 (m, 2H), 5.32-5.27, 5.11-5.07 (2x m, 1H), 4.06-3.50 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.24, 2.23 (2x s, 3H)

Beispiel 13

{8-Fluor-2-[4-(4-fluor-3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[6-methoxy-3-methyl-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure Hydrochlorid



15

Ausgehend von 183 mg (0.34 mmol) Rohprodukt des Esters aus Beispiel 28A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] und nach Chromatographie nach Methode 5 sowie anschließendem Aufnehmen des Produktes in Methanol/1N Salzsäure und erneutem Abdampfen des Lösungsmittels 135 mg (67% d Th) Hydrochlorid erhalten

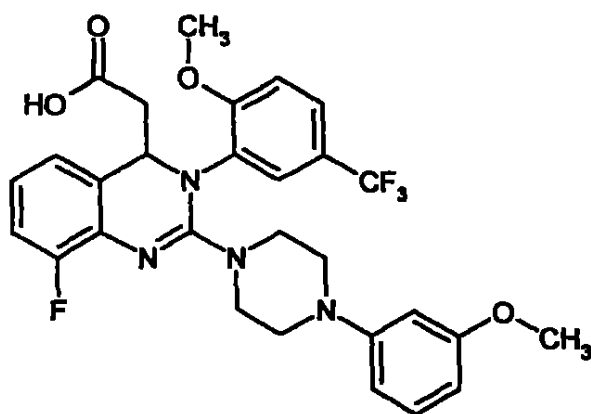
20 HPLC (Methode 1) $R_f = 4.67$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 521.2$ ($M+H-HCl$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 7.69-7.42 (m, 4H), 7.25-7.06 (m, 5H); 6.93-6.78 (m, 1H), 5.24-5.21, 5.06-5.03 (2x m, 1H), 4.00-3.35 (m, 8H), 3.21-3.08 (m, 1H), 3.01-2.77 (m, 1H), 2.34, 2.20 (2x s, 3H), 2.26 (s, 3H)

Beispiel 14

- 5 {8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



- In 40 ml Dioxan werden 878 mg (1.5 mmol) {8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester (Beispiel 10 31A) bei Raumtemperatur mit 179.6 mg (4.49 mmol) Natriumhydroxid versetzt und 2 Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend wird auf pH 4-5 gebracht. Das Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

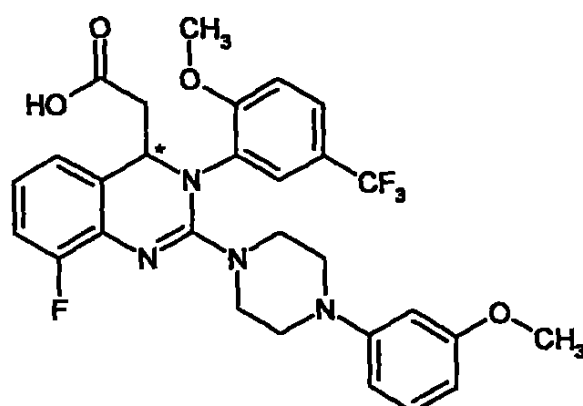
Ausbeute 801 mg (93% d. Th.)

HPLC (Methode 1) R_f = 4.5 min

- 15 MS (ESI-pos) m/z = 573 (M+H)⁺

Beispiel 15

{8-Fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Nach Enantiomertrennung (Methode 11) von 500 mg Racemat (Beispiel 14) wird das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt und anschließend in 1 N Natronlauge gelöst und mit Diethylether extrahiert. Nach Ansäuern mit 1 N Salzsäure wird das Produkt
5 abfiltriert und im Vakuum getrocknet

Ausbeute 105 mg (21% d Th)

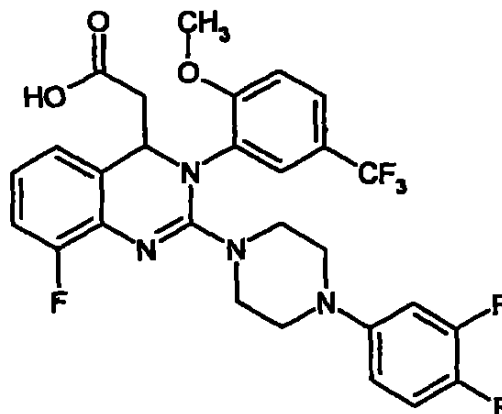
MS (ESI-pos) $m/z = 573 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 2.4-2.5 (m, 1H), 2.7-3.1 (m, 5H), 3.3-3.6 (m, 4H), 3.7
(s, 3H), 3.7-3.9 (s_b , 3H), 4.8-5.05 (s_b , 1H), 6.3-6.4 (m, 2H), 6.4-6.5 (m, 1H), 6.8-7.65 (m, 6H), 12.5
10 (s_b , 1H)

Alternativ erhält man das Zielprodukt, indem man den enantiomerenreinen Ester aus Beispiel 43A gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] umsetzt. Ausgehend von 111 g (0.19 mol) Ester erhält man 69 g (63% d Th) Zielprodukt.

Beispiel 16

15 {8-Fluor-2-[4-(3,4-difluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



In 40 ml Dioxan werden 881 mg (1.49 mmol) {8-Fluor-2-[4-(3,4-difluorophenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester (Beispiel 32A) mit 178 mg (4.46 mmol) Natriumhydroxid zwei Stunden bei 50°C geführt. Nach Ansäuern mit 1 N Salzsäure wird das Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet

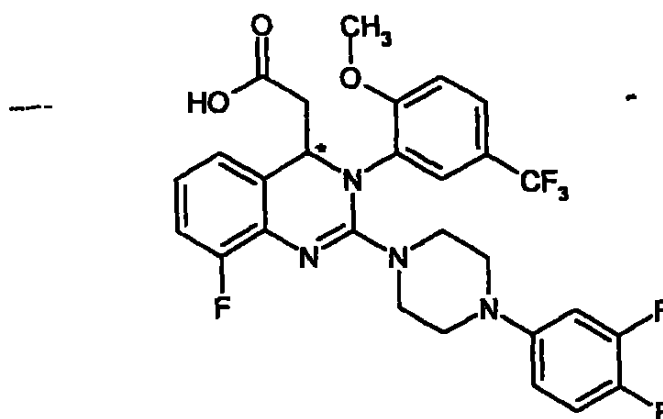
Ausbeute 775 mg (90% d. Th.)

HPLC (Methode 1) $R_f = 4.5$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 579$ (M+H)⁺

Beispiel 17

10 {8-Fluor-2-[4-(3,4-difluorophenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Nach Enantiomerentrennung (Methode 12) von 500 mg (0.86 mmol) Racemat (Beispiel 16) wird das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan, Dichlormethan/Methanol 15 20:1, 10:1) gereinigt, in 1 N Natronlauge gelöst und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige

Phase wird mit 1 N Salzsäure auf pH 4-5 gebracht, das Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

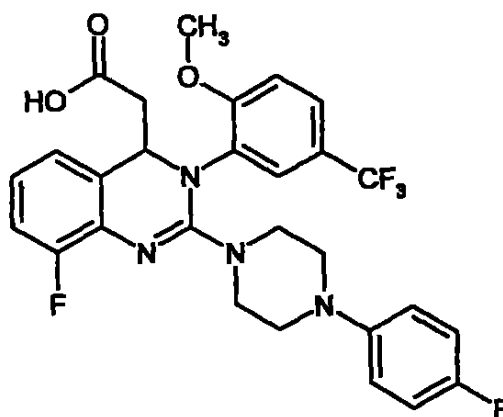
Ausbeute 86 mg (17% d Th)

MS (ESI-pos) $m/z = 579$ (M+H)⁺

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 2.6-3.1 (m, 6H), 3.25-3.6 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.85 (s, 1H), 6.6-6.7 (m, 1H), 6.7-7.7 (m, 9H), 12.5 (s, 1H)

Beispiel 18

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



10

- In 800 ml Dioxan werden 15 g (26.11 mmol) {8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester (Beispiel 30A) mit 3.13 g (78.32 mmol) Natriumhydroxid 4 Stunden bei 50°C geführt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in 500 ml Wasser gelöst, angesäuert und der Niederschlag abgesaugt. Das Produkt wird mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.
- 15

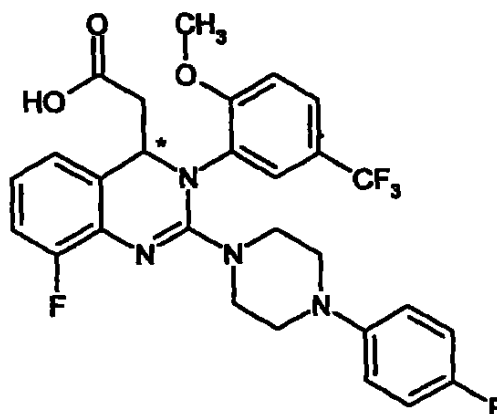
Ausbeute 14.5 g (99% d Th)

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.5$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 561$ (M+H)⁺

Beispiel 19

- 20 {8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Es wird 14,2 g (25,33 mmol) Racemat (Beispiel 18) getrennt (Methode 13). Das Rohprodukt wird in 250 ml 0,5 N Natriumhydroxid-Lösung gelöst und anschließend durch Extraktion mit Diethylether gereinigt. Nach Ansäuern der wässrigen Phase mit Salzsäure wird das Produkt
 5 abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 5,85 g (41% d. Th.)

MS (ESI-pos) $m/z = 561$ ($M+H$)⁺

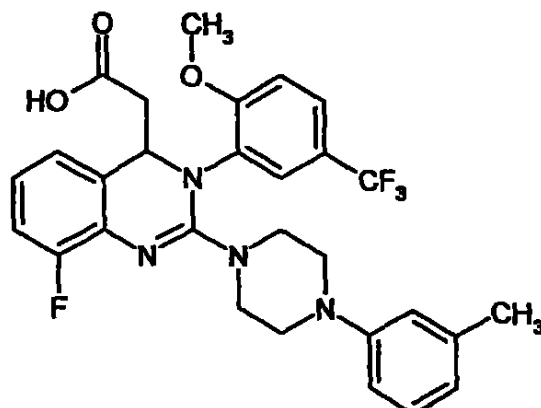
HPLC (Methode 1) $R_t = 4,5$ min

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 2,6-3,0 (m, 6H), 3,3-3,6 (m, 4H), 3,6-4,0 (s_b, 3H), 4,8-
 10 5,2 (s_b, 1H), 6,7-7,75 (m, 10H), 12,2-12,8 (s_b, 1H)

Alternativ erhält man das Zielprodukt, indem man den enantiomerenreinen Ester aus Beispiel 42A gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] umsetzt. Ausgehend von 120 g (0,21 mol) Ester erhält man 96 g (81% d. Th.) Zielprodukt.

Beispiel 20

15 {8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



In 40 ml Dioxan werden 892 mg (1.56 mmol) {8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester (Beispiel 33A) mit 187.6 mg (4.69 mmol) Natriumhydroxid 2 Stunden bei 50°C geführt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 1 N Salzsäure auf pH 4-5 eingestellt. Nach Abfiltrieren wird das Produkt mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

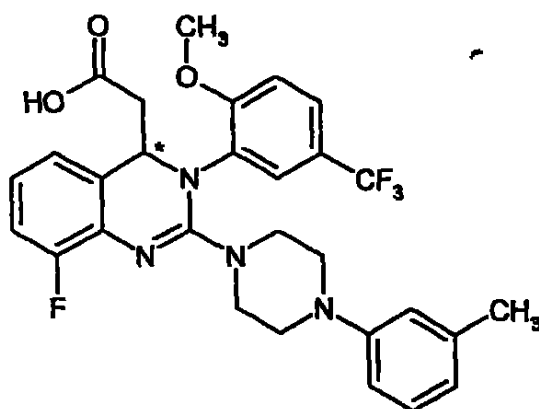
Ausbeute 788 mg (91% d. Th.)

MS (ESI-pos) $m/z = 557 (M+H)^+$

HPLC (Methode 6) $R_t = 4.5$ min

10 Beispiel 21

{8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Die Enantiomerentrennung (Methode 13) erfolgt von 500 mg (0.9 mmol) Racemat (Beispiel 20)

15 Anschließend wird das Rohprodukt in 1 N Natronlauge gelöst, mit Diethylether extrahiert und die

wässrige Phase mit 1 N Salzsäure auf pH 4-5 gebracht. Das Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

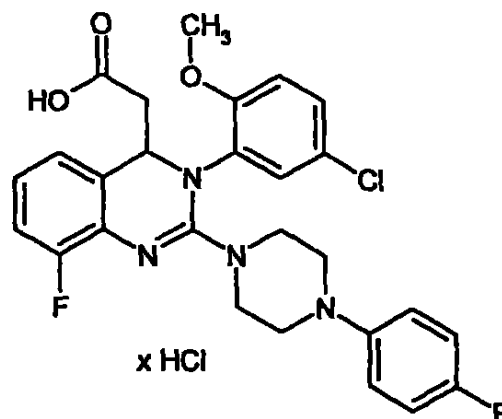
Ausbeute 104 mg (21% d Th)

MS (ESI-pos) $m/z = 557 (M+H)^+$

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 2.2 (s_b , 3 H), 2.35-2.5 (m, 1H); 2.6-3.1 (m, 5 H), 3.3-3.6 (m, 4 H), 3.8 (s_b , 3 H), 4.9 (s_b , 1H), 6.5-6.7 (m, 3 H), 6.8-7.7 (m, 7H), 12.6 (s_b , 1H)

Beispiel 22

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[6-methoxy-3-chlorphenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure Hydrochlorid



10

Ausgehend von 621 mg (1.15 mmol) Ester aus Beispiel 29A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] und nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 5) und Koevaprieren mit Methanol/1N Salzsäure 330 mg (51% d Th) Produkt erhalten

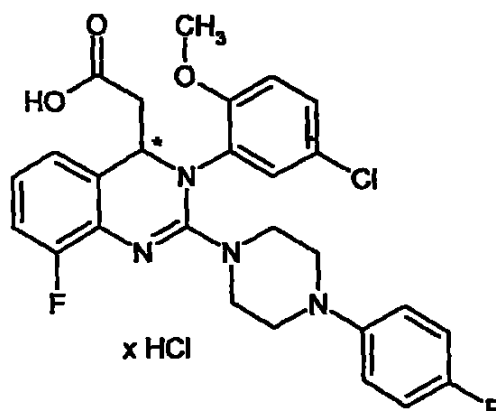
HPLC (Methode 1) $R_f = 4.58$ min

- 15 MS (ESI-pos) $m/z = 527.0 (M+H-HCl)^+$

Beispiel 23

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[6-methoxy-3-chlorphenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure Hydrochlorid

- 79 -



Ausgehend von 320 mg (0.06 mmol) des Racemats aus Beispiel 22 werden nach chromatographischer Enantiomerentrennung (Methode 4) sowie anschließendem Aufnehmen des Produktes in Methanol/1N Salzsäure und erneutem Abdampfen des Lösungsmittels 174 mg (50% d. Th.)

5 Hydrochlorid erhalten

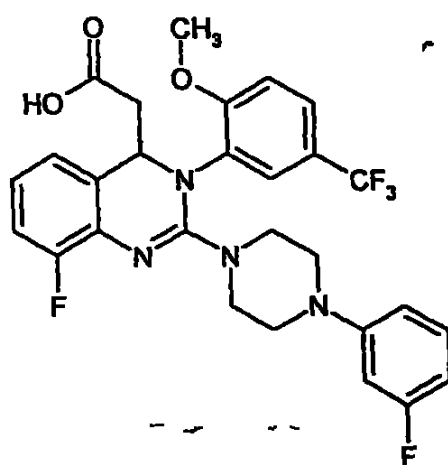
HPLC (Methode 1) $R_t = 4.51$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 527.1$ ($M+H-HCl$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 7.29 (dd, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.01-6.94 (m, 4H), 6.87-6.83 (m, 2H), 5.08 (t, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.56 (s, 4H), 3.03-2.92 (m, 5H), 2.72 (dd, 1H)

10 Beispiel 24

{8-Fluor-2-[4-(3-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



In 15 ml Dioxan werden 117 mg (0.2 mmol) {8-Fluor-2-[4-(3-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester (Beispiel

34A) mit 0.61 ml 1 N Natronlauge versetzt und 3 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 1 N Salzsäure auf pH 3-4 eingestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

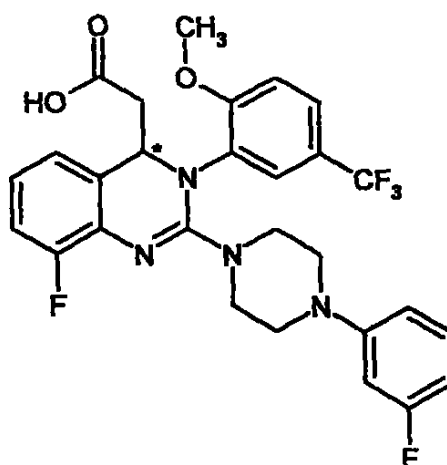
Ausbeute 76 mg (67% d. Th.)

5 HPLC (Methode 1) $R_f = 4.6$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 561$ ($M+H$)⁺

Beispiel 25

{8-Fluor-2-[4-(3-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



10

Es werden 52 mg (0.09 mmol) des Racemats (Beispiel 24) in die Enantiomere getrennt (Methode 13). Anschließend wird das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (Essigsäure, Dichlormethan/Methanol 10/1) gereinigt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 12.3 mg (24% d. Th.)

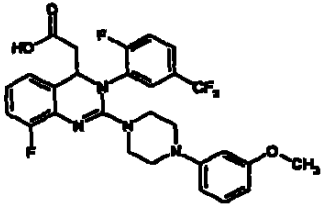
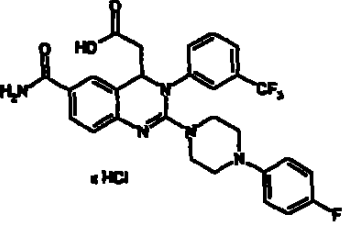
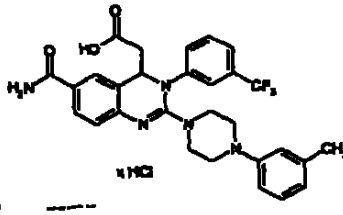
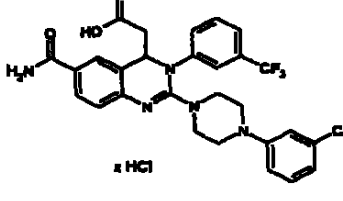
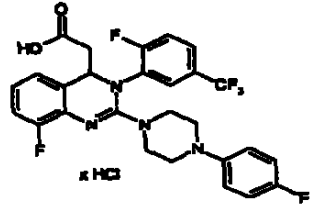
15 LC-MS (Methode 7) $R_f = 2.50$ min

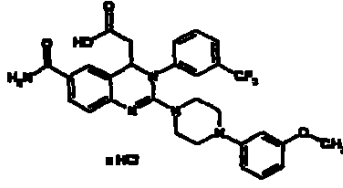
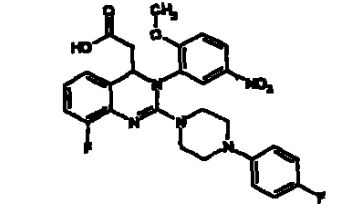
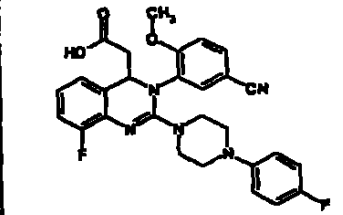
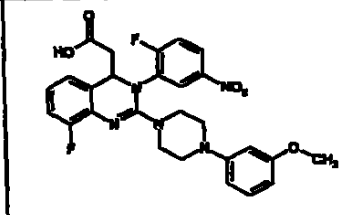
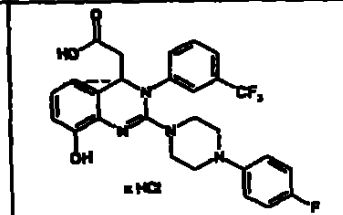
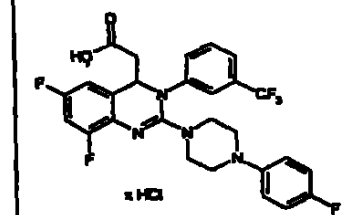
MS (ESI-pos) $m/z = 561$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 2.35-2.5 (m, 1H), 2.7-3.1 (m, 5H), 3.3-3.6 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 4.8-4.9 (m, 1H), 6.45-6.6 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 6.98-7.1 (m, 1H), 7.1-7.6 (m, 4H), 12.4 (s, 1H)

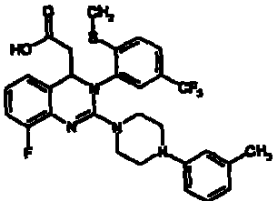
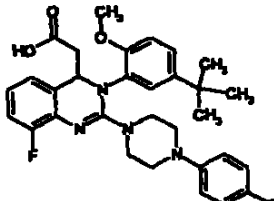
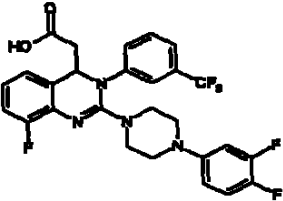
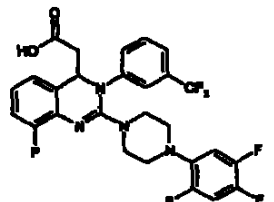
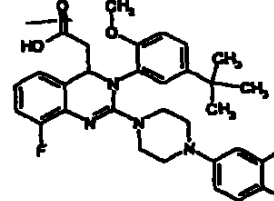
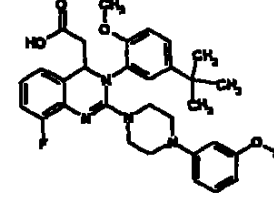
Die Beispiele 26 bis 34 und 36 bis 89 der Tabelle 2 können nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften [A] bis [H] aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen und Beispiel 35 wie im Anschluss an Tabelle 2 beschrieben hergestellt werden

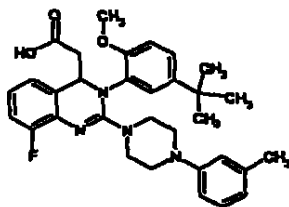
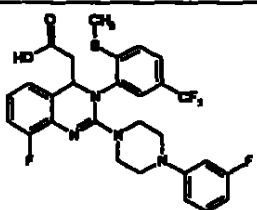
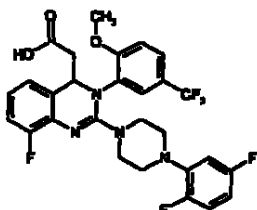
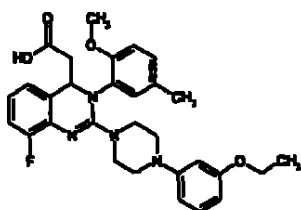
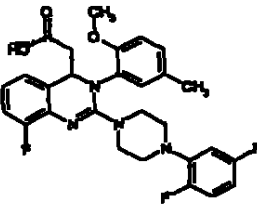
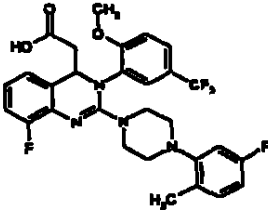
Tabelle 2

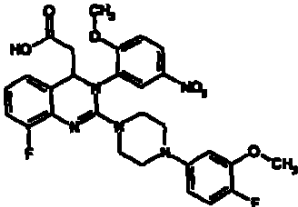
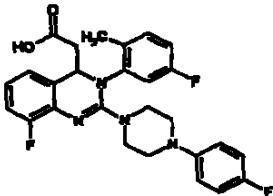
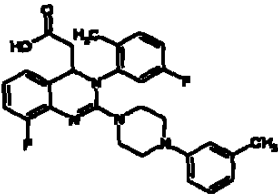
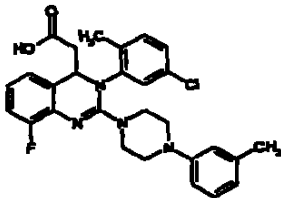
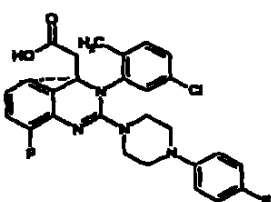
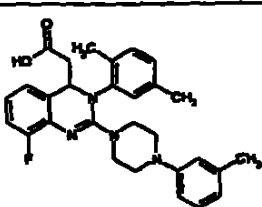
Beispiel Nr	Struktur	Molekular- gewicht [g/mol]	Ausgangs- Verbindung Beispiel	R _t [min]	HPLC Methode	MS
26		597 0	50A	4 53	1	561 [M+H- HCl] ⁺
27		592 0	51A	4 22	1	556 [M+H- HCl] ⁺
28		588 0	52A	4 36	1	552 [M+H- HCl] ⁺
29		608 4	53A	4 37	1	572 [M+H- HCl] ⁺
30		584 9	54A	4 54	1	548 [M+H- HCl] ⁺

Beispiel Nr	Struktur	Molekular- gewicht [g/mol]	Ausgangs- Verbindung Beispiel	R _t [min]	HPLC Methode	MS
31		604 0	55A	4 27	1	568 [M+H- HCl] ⁺
32		537 5	56A	4 30	1	538 [M+H] ⁺
33		517 5	57A	4 28	1	518 [M+H] ⁺
34		537 5	58A	4 41	1	538 [M+H] ⁺
35		565 0	89	4 47	1	529 [M+H- HCl] ⁺
36		584 9	60A	4 61	1	549 [M+H- HCl] ⁺

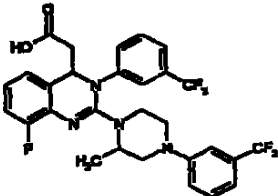
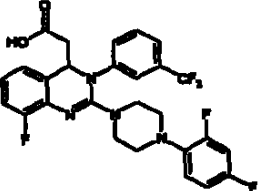
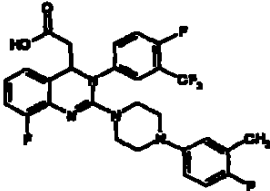
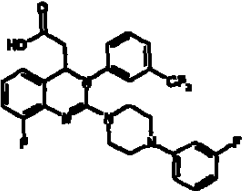
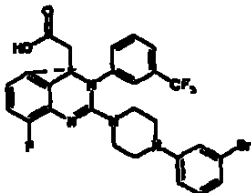
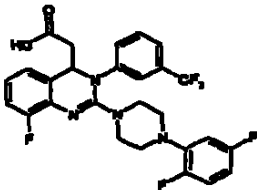
Beispiel Nr	Struktur	Molekular- gewicht [g/mol]	Ausgangs- Verbindung Beispiel	R _t [min]	HPLC Methode	MS
37		502.6	61A	4.6	1	503 [M+H] ⁺
38		590.6	62A	4.6	6	591 [M+H] ⁺
39		590.6	63A	4.53	1	591 [M+H] ⁺
40		576.6	64A	4.5	6	577 [M+H] ⁺
41		594.6	65A	4.5	6	595 [M+H] ⁺
42		588.6	66A	4.4	6	589 [M+H] ⁺

Beispiel Nr	Struktur	Molekular- gewicht (g/mol)	Ausgangs- Verbindung Beispiel	R _t [min]	HPLC Methode	MS
43		572.6	67A	4.5	6	573 [M+H] ⁺
44		548.6	68A	4.9	1	549 [M+H] ⁺
45		548.5	69A	4.67	1	549 [M+H] ⁺
46		566.5	70A	4.60	1	567 [M+H] ⁺
47		566.6	71A	4.9	1	567 [M+H] ⁺
48		560.7	72A	4.8	1	561 [M+H] ⁺

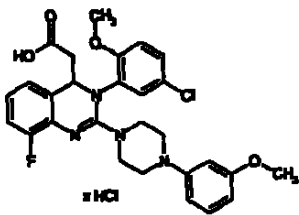
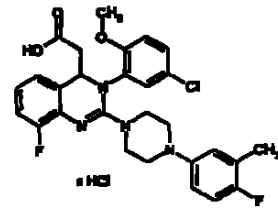
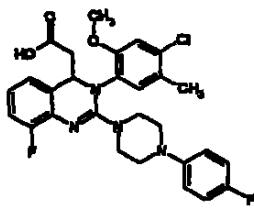
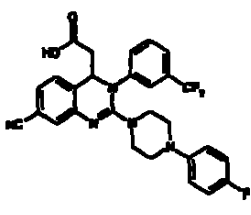
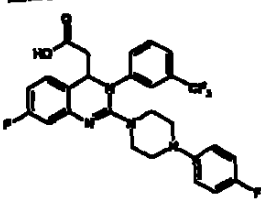
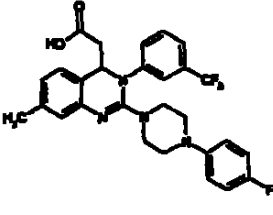
Beispiel Nr	Struktur	Molekular- gewicht [g/mol]	Ausgangs- Verbindung Beispiel	R _t [min]	HPLC Methode	MS
49		544.7	73A	5.0	1	545 [M+H] ⁺
50		576.6	74A	4.6	1	577 [M+H] ⁺
51		578.5	75A	4.7	1	579 [M+H] ⁺
52		532.6	76A	4.6	1	561 [M+H] ⁺
53		524.5	77A	4.5	1	525 [M+H] ⁺
54		574.6	78A	4.7	1	575 [M+H] ⁺

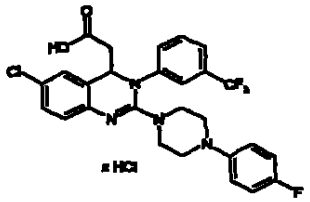
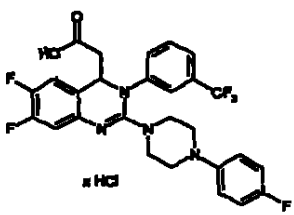
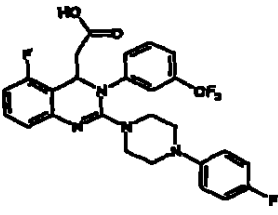
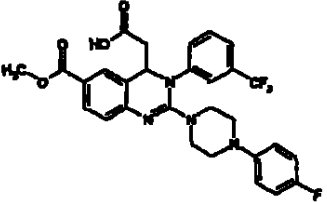
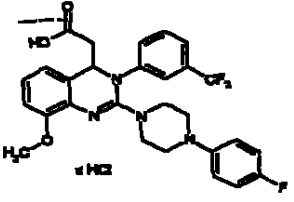
Beispiel Nr	Struktur	Molekular- gewicht [g/mol]	Ausgangs- Verbindung Beispiel	R _t [min]	HPLC Methode	MS
55		567.6	79A	4.3	I	568 [M+H] ⁺
56		494.5	80A	2.77	10	495 [M+H] ⁺
57		490.6	81A	1.94	9	491 [M+H] ⁺
58		507.0	82A	1.97	9	507 [M+H] ⁺
59		511.0	83A	1.93	9	511 [M+H] ⁺
60		486.6	84A	1.90	9	487 [M+H] ⁺

Beispiel Nr	Struktur	Molekular- gewicht [g/mol]	Ausgangs- Verbindung Beispiel	R _t [min]	HPLC Methode	MS
61		526.5	85A	4.69	1	527 [M+H] ⁺
62		545.0	86A	3.57	8	547 [M+H] ⁺
63		542.5	87A	3.37	8	543 [M+H] ⁺
64		574.0	88A	4.43	1	538 [M+H- HCl] ⁺
65		590.4	89A	4.58	1	554 [M+H- HCl] ⁺
66		586.0	90A	4.41	1	550 [M+H- HCl] ⁺

Beispiel Nr	Struktur	Molekular- gewicht [g/mol]	Ausgangs- Verbindung Beispiel	R _t [min]	HPLC Methode	MS
67		594.5	91A	4.82	1	595 [M+H] ⁺
68		548.5	92A	4.66	1	549 [M+H] ⁺
69		562.5	93A	4.74	1	563 [M+H] ⁺
70		530.5	94A	4.62	1	531 [M+H] ⁺
71		591.4	95A	4.76	1	591 [M+H] ⁺
72		548.5	96A	4.63	1	549 [M+H] ⁺

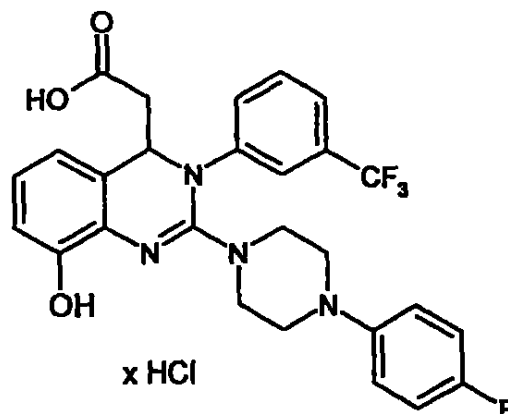
Beispiel Nr	Struktur	Molekular- gewicht [g/mol]	Ausgangs- Verbindung Beispiel	R _t [min]	HPLC Methode	MS
73		523 0	97A	4 65	1	523 [M+H] ⁺
74		543 4	98A	4 67	6	543 [M+H] ⁺
75		539 0	99A	4 56	6	539 [M+H] ⁺
76		559 5	100A	4 63	6	523 [M+H- HCl] ⁺
77		506 6	101A	4 52	6	507 [M+H] ⁺
78		539 0	102A	4 63	6	503 [M+H- HCl] ⁺

Beispiel Nr	Struktur	Molekular- gewicht [g/mol]	Ausgangs- Verbindung Beispiel	R _t [min]	HPLC Methode	MS
79		555 0	103A	4 41	6	519 [M+H- HCl] ⁺
80		577 5	104A	4 53	6	541 [M+H- HCl] ⁺
81		541 0	105A	4 68	1	541 [M+H] ⁺
82		537 5	45A	4 52	1	538 [M+H] ⁺
83		530 5	106A	4 51	1	531 [M+H] ⁺
84		526 5	107A	4 70	1	527 [M+H] ⁺

Beispiel Nr	Struktur	Molekular- gewicht [g/mol]	Ausgangs- Verbindung Beispiel	R _t [min]	HPLC Methode	MS
85		583.4	108A	4.61	1	547 [M+H- HCl] ⁺
86		585.0	109A	4.82	1	549 [M+H- HCl] ⁺
87		530.5	110A	4.54	1	531 [M+H] ⁺
88		570.6	111A	4.54	1	571 [M+H] ⁺
89		579.0	59A	4.60	1	543 [M+H- HCl] ⁺

Beispiel 35

{2-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]-8-hydroxy-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-yl}essigsäure



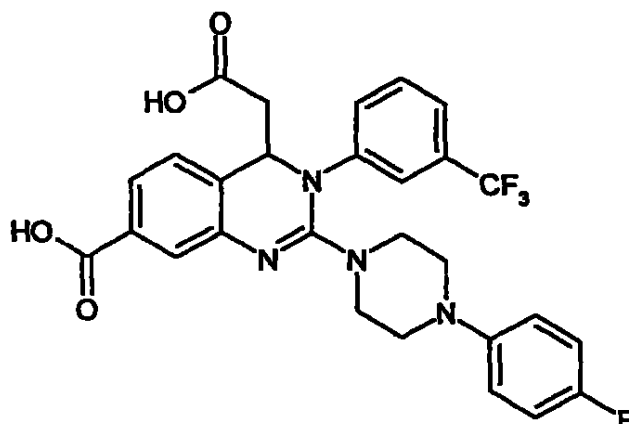
- 5 80 mg (0.14 mmol) Methylether (Beispiel 89) werden in 2 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 0.41 mmol 1M Bortribromid-Lösung in Dichlormethan versetzt. 16 Stunden wird bei Raumtemperatur geführt, weitere 0.82 mmol Bortribromid-Lösung addiert und nach 24 Stunden weitere 1.23 mmol zugesetzt. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur, gießt das Reaktionsgemisch anschließend auf Eis und setzt 5 ml einer 1N wässrigen Salzsäure-Lösung zu. Man extrahiert mit
- 10 25 ml Essigsäureethylester. Die organische Phase wird mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedunstet und per präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 50 mg (63% d. Th.) Produkt.

HPLC (Methode 1) $R_f = 4.47$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 529$ ($M+H-HCl$)⁺

15 Beispiel 90

{7-Hydroxycarbonyl-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[5-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Es werden 100 mg (0.16 mmol) des Esters aus Beispiel 45A in halbkonzentrierter Salzsäure suspendiert und das Reaktionsgemisch 42 Stunden bei 90°C geführt. Nach dem Erkalten wird mit 20%iger Natronlauge auf pH=4 eingestellt, der sich bildende Rückstand abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

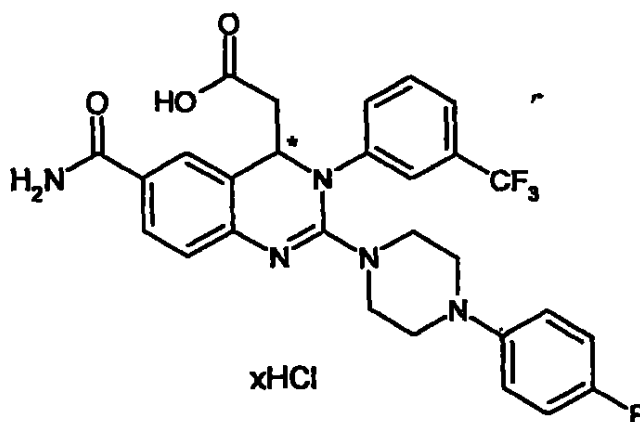
Ausbeute 64 mg (66% d. Th.)

HPLC (Methode 1) $R_t = 4.38$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 557$ ($M+H$)⁺

Beispiel 91

10 {6-(Aminocarbonyl)-2-[4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-yl}essigsäure Hydrochlorid



Es werden 500 mg (0.8 mmol) des tert-Butylesters aus Beispiel 49A mit 8 ml einer 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan suspendiert und das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur geführt. Die Suspension wird eingengt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 564 mg (99% d Th)

HPLC (Methode I) $R_f = 4.25$ min

MS (ESI-pos) $m/z = 556$ ($M+H-HCl$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 12.94 (brs, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.92-7.65 (m, 4H), 7.09-6.91 (m, 4H), 5.50 (dd, 1H), 4.38-4.12 (m, 4H), 3.17-3.06 (m, 5H), 2.81 (dd, 1H)

B Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden

Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalo-Virus) Zytopathogenitätstests

- 5 Die Testverbindungen werden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir®, Foscarnet® und Cidofovir® dienen als Referenzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 µl der 50, 5, 0,5 und 0,05 mM DMSO-Stammlösungen zu je 98 µl Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H in Doppelbestimmung werden 1:2-Verdünnungen mit je 50 µl Medium bis zur Reihe 11 der 96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12
- 10 enthalten je 50 µl Medium. In die Wells werden dann je 150 µl einer Suspension von 1×10^4 Zellen (humane Vorhautfibroblasten [NHDF]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle) bzw. in die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nichtinfizierten NHDF-Zellen ($MOI = 0,001 - 0,002$), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-infizierte Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) dient als Viruskontrolle. Die End-Testkonzentrationen liegen bei 250 - 0,0005 µM. Die
- 15 Platten werden 6 Tage bei 37°C / 5 % CO₂ inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert sind (100 % cytopathogener Effekt [CPE]). Die Wells werden dann durch Zugabe eines Gemisches von Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten), mit aqua bidest. gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Danach werden die Platten mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque Multiplier der Firma Technomara) visuell ausgewertet.

- 20 Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden

CC_{50} (NHDF) = Substanzkonzentration in µM, bei der im Vergleich zur unbehandelten Zellkontrolle keine sichtbaren cytostatischen Effekte auf die Zellen erkennbar sind,

EC_{50} (HCMV) = Substanzkonzentration in µM, die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50 % im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;

- 25 SI (Selektivitätsindex) = CC_{50} (NHDF) / EC_{50} (HCMV)

Repräsentative *in-vitro*-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben

Tabelle A

Beispiel Nr	NHDF CC ₅₀ [µM]	HCMV EC ₅₀ [µM]	SI HCMV
2	12	0.016	750
9	15	0.02	750
15	31	0.002	15500
19	17	0.002	8947
23	24	0.002	12632
29	47	0.07	671

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von HCMV-Infektionen kann im folgenden Tiermodell gezeigt werden

5 HCMV Xenograft-Gelfoam®-Modell

Tiere

3-4 Wochen alte weibliche immundefiziente Mäuse (16-18 g), Fox Chase SCID oder Fox Chase SCID-NOD oder SCID-beige werden von kommerziellen Züchtern (Taconic M+B, Jackson, USA) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

Virusanzucht

Humanes Cytomegalovirus (HCMV), Stamm Davis oder AD169, wird *in vitro* auf humanen embryonalen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M O I) von 0,01-0,03 werden die virusinfizierten Zellen 5-10 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 10 % foetalem Kälberserum (FKS) mit 10 % DMSO bei -40°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten erfolgt die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot.

Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung:

- 1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam®, Fa. Pease & Lorey, Best-Nr 407534, K T Chong et al, Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S 439) werden zunächst mit Phosphat-gepufferter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM + 10 % FKS aufbewahrt.
- 5 1 x 10⁶ virusinfizierte NHDF-Zellen (Infektion mit HCMV-Davis oder HCMV AD169 M O I = 0 03) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20 µl MEM, 10 % FKS auf einen feuchten Schwamm getropft. Ca. 16 Stunden später werden die mit den infizierten Zellen beladenen Schwämme mit 25 µl PBS / 0,1 % BSA / 1 mM DTT mit 5 ng/µl basic Fibroblast Growth Factor
- 10 (bFGF) inkubiert. Zur Transplantation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin oder mit einer Ketamin/Xylazin/Azepromazin Mischung narkotisiert, das Rückenfell mit Hilfe eines Rasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operationswunde wird mit Gewebekleber verschlossen. 6 Stunden nach der Transplantation können die Mäuse zum ersten Mal behandelt werden (am Tag der
- 15 Operation wird einmal behandelt). An den folgenden Tagen wird über einen Zeitraum von 8 Tagen dreimal täglich (7 00 Uhr und 14 00 Uhr und 19 00 Uhr), zweimal täglich (8 Uhr und 18 Uhr) oder einmal täglich (14 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Tagesdosis beträgt beispielsweise 3 oder 10 oder 30 oder 60 oder 100 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die Formulierung der Substanzen erfolgt in Form einer 0,5 %-igen
- 20 Tylosesuspension mit 2 % DMSO oder einer 0,5 %-igen Tylosesuspension. 9 Tage nach Transplantation und 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau (330 U/ 1,5 ml) aus dem Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10 % foetalem Kälberserum, 10 % DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach
- 25 serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot. Ermittelt wird die Anzahl infizierter Zellen bzw. infektiöser Viruspartikel (infectious center assay) nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

CYP-Inhibitions-Assay

- 30 Zur Untersuchung der mechanism-based (irreversiblen) Inhibition von CYP3A4 wird die Testsubstanz in verschiedenen Konzentrationen mit Humanlebermikrosomen (2mg/ml mikrosomales Protein) in Kaliumphosphatpuffer pH 7,4 unter Zusatz von NADPH-generierendem System (NADP⁺, Glucose-6-phosphat und Glucose-6-phosphatdehydrogenase) bei 37°C inkubiert. Zu verschiedenen Zeitpunkten werden 2 Aliquots aus der Inkubation entnommen.

Das erste Aliquot wird 1:50 in eine neue Inkubationslösung (Phosphatpuffer, NADPH-generierendes System und 10 μ M Midazolam) für weitere 10 min bei 37°C inkubiert. Danach wird die Inkubation mit Acetonitril auf Eis gestoppt, in der Zentrifuge bei 15000g das Protein pelletiert, und der Überstand mit HPLC/MS nach Standardmethoden auf die Bildung von 1'-Hydroxymidazolam analysiert

Das zweite Aliquot wird mit Acetonitril auf Eis gestoppt und mit HPLC/UV/MS auf verbleibenden Testsubstanz analysiert.

Aus beiden analytischen Datensätzen werden für irreversible Inhibition typische Parameter (k_{inact} , K_i und partition ratio r) bestimmt und die Testsubstanz damit bewertet (vgl. A. Madan, et al., in A. D. Rodrigues (ed.) „Drug-Drug Interaction“ in „Drugs and the Pharmaceutical Science“, Vol. 116, , ISBN 0-8247-0283 2, Marcel Dekker Inc., New York, 2002)

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden

Tablette

5 Zusammensetzung

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm

10 Herstellung

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben) Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet

15 Oral applizierbare Suspension

Zusammensetzung

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser

20 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension

Herstellung

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Intravenös applizierbare Lösung**Zusammensetzung:**

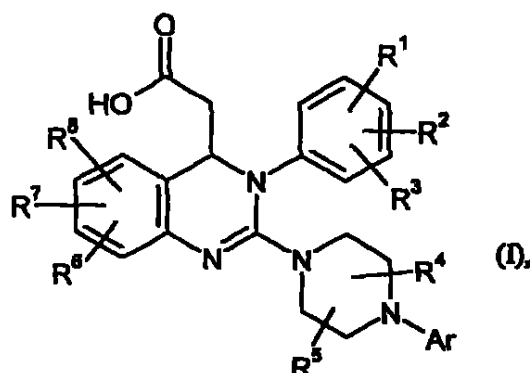
10-500 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke

5 Herstellung

Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördekappen verschlossen.

Patentansprüche

1 Verbindung der Formel



in welcher

5 Ar für Aryl steht, worin Aryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkoxy, Formyl, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Aminocarbonyl und Nitro,

10 worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Hydroxy und Aryl,

oder zwei der Substituenten am Aryl zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind ein 1,3-Dioxolan, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden und ein gegebenenfalls vorhandener dritter Substituent
15 unabhängig davon aus der genannten Gruppe ausgewählt wird,

R¹ für Wasserstoff, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht

20 R² für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R³ für Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Alkylsulfonyl oder Alkylaminosulfonyl steht

oder

einer der Reste R^1 , R^2 und R^3 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht und die anderen beiden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden,

5 R^4 für Wasserstoff oder Alkyl steht,

R^5 für Wasserstoff oder Alkyl steht

oder

10 die Reste R^4 und R^5 im Piperazin-Ring an genau gegenüberliegenden Kohlenstoffatomen gebunden sind und eine gegebenenfalls mit 1 bis 2 Methylgruppen substituierte Methylen-Brücke bilden,

R^6 für Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Formyl, Carboxyl, Aminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht,

R^7 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Formyl, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht

15 und

R^8 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Formyl, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze

2 Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

20 Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Carboxyl, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxy carbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino und Nitro,

25 oder zwei der Substituenten am Phenyl zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan bilden und ein gegebenenfalls vorhandener dritter Substituent unabhängig davon aus der genannten Gruppe ausgewählt wird,

R¹ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio, Fluor oder Chlor steht,

R² für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Alkylthio, Fluor oder Chlor steht,

5 R³ für C₁-C₄-Alkyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro, Trifluormethyl oder C₁-C₃-Alkyl-sulfonyl steht,

oder

10 einer der Reste R¹, R² und R³ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht und die anderen beiden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden,

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁵ für Wasserstoff steht,

15 R⁶ für C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Carboxyl, Aminocarbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht,

R⁷ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht

und

20 R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht

3 Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

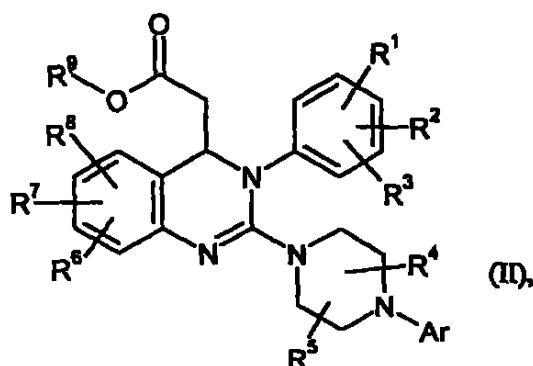
Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor,

25 R¹ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Methylthio Fluor oder Chlor steht,

R² für Wasserstoff steht,

- R^3 für Methyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro oder Trifluormethyl steht,
- R^4 für Wasserstoff steht,
- R^5 für Wasserstoff steht,
- 5 R^6 für Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht,
- R^7 für Wasserstoff steht
- und
- R^8 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht.
- 4 Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für
10 Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Fluor steht.
- 5 Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für Methoxy steht.
- 6 Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.
- 15 7 Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 für Wasserstoff steht.
- 8 Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 für Trifluormethyl, Chlor, Methyl, iso-Propyl oder tert.-Butyl steht.
- 9 Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 für
20 Trifluormethyl, Chlor oder Methyl steht
- 10 Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist und R^3 über die R^1 gegenüberliegende meta-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.
- 25 11 Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 und R^5 für Wasserstoff stehen

- 12 Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass R^6 für Fluor steht
- 13 Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass R^7 für Wasserstoff steht.
- 5 14 Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass R^8 für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht.
- 15 15 Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 4 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus
- 10 Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor
- 16 Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



in welcher

- 15 Ar, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

und

R^9 für Alkyl, bevorzugt für Methyl oder Ethyl oder für tert.-Butyl, steht,

mit einer Base oder einer Säure umgesetzt wird

- 17 Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von
- 20 Krankheiten
- 18 Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff

- 19 Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen
- 20 Verwendung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Virusinfektion eine Infektion mit dem humanen Cytomegalovirus (HCMV) oder einem anderen Vertreter der Gruppe der Herpes viridae ist.
- 5 21 Arzneimittel nach Anspruch 18 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen
- 22 Verfahren zur Bekämpfung von Virusinfektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, eines Arzneimittels nach Anspruch 18 oder eines nach Anspruch 19 oder 20 erhaltenen Arzneimittels
- 10
-

Dihidroquinazolinas sustituidas con propiedades antivirales

La invención se refiere a dihidroquinazolinas sustituidas y a procedimientos para su preparación así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente para uso como
5 agentes antivirales, especialmente contra citomegalovirus

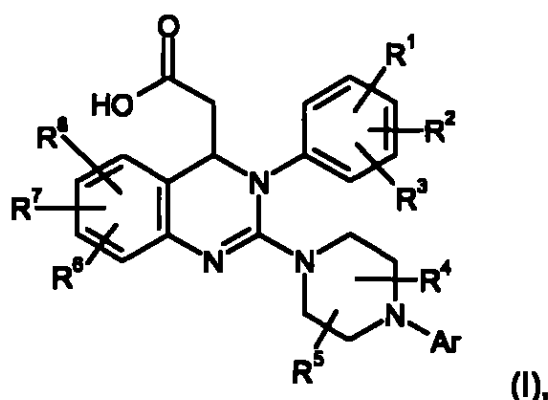
Se describe la síntesis de dihidroquinazolinas en Saito T , *et al Tetrahedron Lett* , 1996, 37, 209-212 y en Wang F , *et al Tetrahedron Lett* , 1997, 38, 8651-8654

En el mercado están disponibles por supuesto agentes antivirales activos
10 de otro tipo de estructura, pero dar lugar normalmente al desarrollo de resistencia. Por tanto, son deseables nuevos agentes para una terapia activa

Es por tanto un cometido de la presente invención proporcionar nuevos compuestos con actividad antiviral igual o mejorada para el tratamiento de enfermedades infecciosas virales en hombres y animales

15 Sorprendentemente, se ha encontrado que las dihidroquinazolinas sustituidas descritas en la presente invención son activas antiviralmente

Son objeto de la invención compuestos de fórmula



en la que

20 Ar representa anillo, pudiendo el anillo estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, aminocarbonilo y nitró,

- puediendo el alquilo estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por halógeno, amino, alquilamino, hidroxilo y anillo, o dos de los sustituyentes en el anillo, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, y un tercer sustituyente eventualmente presente se selecciona independientemente de los grupos citados,
- 5 R^1 representa hidrógeno, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,
- 10 R^2 representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,
- R^3 representa amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilsulfonilo o alquilaminosulfonilo
- o
- 15 uno de los restos R^1 , R^2 y R^3 representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo y los otros dos, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano,
- R^4 representa hidrógeno o alquilo,
- 20 R^5 representa hidrógeno o alquilo
- o
- los restos R^4 y R^5 en el anillo de piperazina están unidos a átomos de carbono exactamente opuestos y forman un puente metileno sustituido eventualmente con 1 a 2 grupos metilo,
- 25 R^6 representa alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,
- R^7 representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o

nitro

y

R⁶ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o

5

nitro,

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

Los compuestos según la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos citados a continuación como ejemplo(s) de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a

10

menos que en los compuestos citados a continuación comprendidos en la fórmula

(I) se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales

Los compuestos según la invención pueden existir en formas estereoisoméricas dependiendo de su estructura (enantiómeros, diastereoisómeros) La invención se refiere por tanto a los enantiómeros o

15

diastereómeros y a sus respectivas mezclas A partir de dichas mezclas de

enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse los componentes individuales estereoisoméricos de modo conocido

En caso de que los compuestos según la invención puedan presentarse en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas

20

tautoméricas

Como sales, se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención Sin embargo, están comprendidas también sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos por sí mismas pero que pueden emplearse por ejemplo para el

25

aislamiento o purificación de los compuestos según la invención

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido

toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalindisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención
5 comprenden también sales de bases convencionales, como por ejemplo y preferiblemente sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoníaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de carbono, como por ejemplo y preferiblemente etilamina, dietilamina, trietilamina,
10 etildisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaina, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina

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

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique otra cosa

Alquilo per se y "alc" y "alquil" en alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo,
20 alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo y alcoxicarbonilo representan un resto alquilo lineal o ramificado generalmente de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, de forma especialmente preferida de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo y preferiblemente metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo

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

Alquilamino representa un resto alquilamino con uno o dos sustituyentes alquilo (independientemente elegidos entre sí), por ejemplo y preferiblemente metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino, *n*-pentilamino, *n*-hexilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino,

N-metil-*N*-*n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino, *N*-*terc*-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-*n*-pentilamino y *N*-*n*-hexil-*N*-metilamino Alquil C₁-C₃ amino representa por ejemplo un resto monoalquilamino de 1 a 3 átomos de carbono o un resto dialquilamino de 1 a 3 átomos de carbono respectivamente por sustituyente alquilo

Alquilsulfonilo representa por ejemplo y preferiblemente metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo, *n*-pentilsulfonilo y *n*-hexilsulfonilo

Alquilaminosulfonilo representa un resto alquilaminosulfonilo con uno o dos sustituyentes alquilo (elegidos independientemente entre sí), por ejemplo y preferiblemente metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, *n*-propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, *terc*-butilaminosulfonilo, *n*-pentilaminosulfonilo, *n*-hexilaminosulfonilo, *N,N*-dimetilaminosulfonilo, *N,N*-dietilaminosulfonilo, *N*-etil-*N*-metilaminosulfonilo, *N*-metil-*N*-*n*-propilaminosulfonilo, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilaminosulfonilo, *N*-*terc*-butil-*N*-metilaminosulfonilo, *N*-etil-*N*-*n*-pentilaminosulfonilo y *N*-*n*-hexil-*N*-metilaminosulfonilo Alquil C₁-C₃ aminosulfonilo representa por ejemplo un resto monoalquilaminosulfonilo de 1 a 3 átomos de carbono o un resto dialquilaminosulfonilo de 1 a 3 átomos de carbono respectivamente por sustituyente alquilo

Alquilcarbonilo representa por ejemplo y preferiblemente acetilo y propanoilo

Alcoxycarbonilo representa por ejemplo y preferiblemente metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, *n*-pentoxycarbonilo y *n*-hexoxycarbonilo

Anilo representa un resto carbocíclico aromático mono- a tricíclico de generalmente 6 a 14 átomos de carbono, por ejemplo y preferiblemente fenilo, naftilo y fenantrenilo

Halógeno representa fluor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente fluor y cloro

Un símbolo * en un átomo de carbono significa que el compuesto se presenta en forma enantioméricamente pura con respecto a la configuración en ese átomo de carbono, lo que en el marco de la presente invención quiere decir un exceso enantiomérico (enantiomeric excess) de más de 90% (> 90 % ee)

5 Se prefieren aquellos compuestos de fórmula (I) en los que

Ar representa fenilo pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre sí del grupo compuesto por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, carboxilo, alquil C₁-C₆ carbonilo, alcoxi C₁-C₆ carbonilo, trifluorometilo, fluor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₆ amino y

10

nitro,

o dos de los sustituyentes en el fenilo, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano y un tercer sustituyente eventualmente presente se selecciona independientemente de los grupos citados,

15 R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃ tio, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃ tio, flúor o cloro,

R³ representa alquilo C₁-C₄, ciano, flúor, cloro, nitro, trifluorometilo o alquil C₁-

20

C₃ sulfonilo,

o

uno de los restos R¹, R² y R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo y los otros dos, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentano o un anillo de

25

ciclohexano,

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

R⁵ representa hidrógeno,

R⁶ representa alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, carboxilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, flúor, cloro, ciano, hidroxilo o nitro,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, ciano o hidroxí
y

R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluor, cloro, ciano o hidroxí

5 Son especialmente preferidos entre ellos aquellos compuestos de fórmula (I) en los que

Ar representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por metilo, metoxi, flúor y cloro,

10 **R¹** representa hidrógeno, metilo, metoxi, metiltio, fluor o cloro,

R² representa hidrógeno,

R³ representa metilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciano, fluor, cloro, nitró o trifluorometilo,

R⁴ representa hidrógeno,

15 **R⁵** representa hidrógeno,

R⁶ representa aminocarbonilo, fluor, cloro, ciano o hidroxí,

R⁷ representa hidrógeno

y

R⁸ representa hidrógeno, flúor o cloro

20 Son especialmente preferidos entre ellos también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que

Ar representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por metilo, metoxi, fluor y cloro,

25 **R¹** representa hidrógeno, metilo, metoxi, metiltio, fluor o cloro,

R² representa hidrógeno,

R³ representa metilo, *terc*-butilo, ciano, fluor, cloro, nitró o trifluorometilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno,

R^6 representa aminocarbonilo, flúor, cloro, ciano o hidroxí,

R^7 representa hidrógeno

y

R^8 representa hidrógeno, fluor o cloro

5 Son muy especialmente preferidos entre ellos aquellos compuestos de fórmula (I) en los que

Ar representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por metilo, metoxi, flúor y cloro,

10 R^1 representa hidrógeno o metoxi,

R^2 representa hidrógeno,

R^3 representa metilo, *terc*-butilo, cloro o trifluorometilo,

R^4 representa hidrógeno,

R^5 representa hidrógeno,

15 R^6 representa aminocarbonilo o fluor,

R^7 representa hidrógeno

y

R^8 representa hidrógeno o fluor

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R^1
20 representa hidrógeno, metilo, metoxi o flúor

Se prefieren especialmente entre ellos aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R^1 representa metoxi

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R^1 está unido al anillo fenilo por la posición orto con respecto al punto de unión del anillo fenilo. Por punto de unión del anillo fenilo sustituido con los restos R^1 , R^2 y R^3 , se entiende en el marco de la presente invención el átomo de carbono del anillo fenilo unido a uno de los dos átomos de nitrógeno de la dihidroquinazolina según la fórmula (I)

Se prefieren especialmente aquellos compuestos de fórmula (I) en los que

R^1 representa metoxi y R^1 está unido al anillo fenilo por la posición orto con respecto al punto de unión del anillo fenilo

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R^2 representa hidrógeno

- 5 Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R^3 representa trifluorometilo, cloro, metilo, isopropilo o *terc*-butilo

Se prefieren especialmente entre ellos aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R^3 representa trifluorometilo, cloro o metilo

- 10 Se prefieren muy especialmente entre ellos aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R^3 representa trifluorometilo

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R^1 está unido al anillo fenilo por la posición orto con respecto al punto de unión del anillo fenilo, y R^3 está unido al anillo fenilo por la posición meta opuesta con respecto al punto de unión del anillo fenilo

- 15 Se prefieren especialmente aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R^1 está unido al anillo fenilo por la posición orto con respecto al punto de unión del anillo fenilo, R^3 representa trifluorometilo, cloro o metilo y R^3 está unido al anillo fenilo por la posición meta opuesta a R^1 con respecto al punto de unión del anillo fenilo

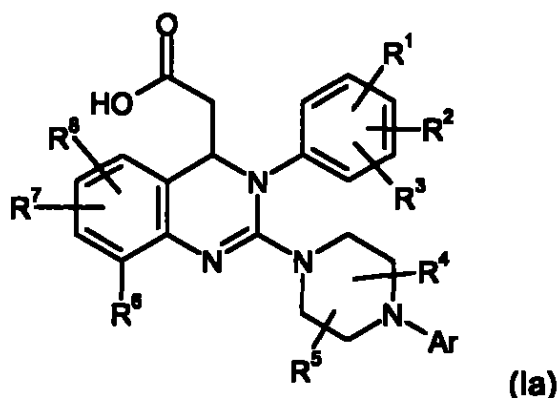
- 20 Se prefieren especialmente entre ellos aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R^1 está unido al anillo fenilo por la posición orto con respecto al punto de unión del anillo fenilo, R^3 representa trifluorometilo y R^3 está unido al anillo fenilo por la posición meta opuesta a R^1 con respecto al punto de unión del anillo fenilo

- 25 Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R^4 y R^5 representan hidrógeno

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R^6 representa fluor

Se prefieren especialmente aquellos compuestos de fórmula (I) en los que

R^6 representa fluor y R^6 , como se describe en la fórmula



está unido a grupos aromáticos de la dihidroquinazolina

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R^7
5 representa hidrógeno

Se prefieren especialmente entre ellos aquellos compuestos de fórmula (I)
en los que R^6 representa hidrógeno, metilo o flúor

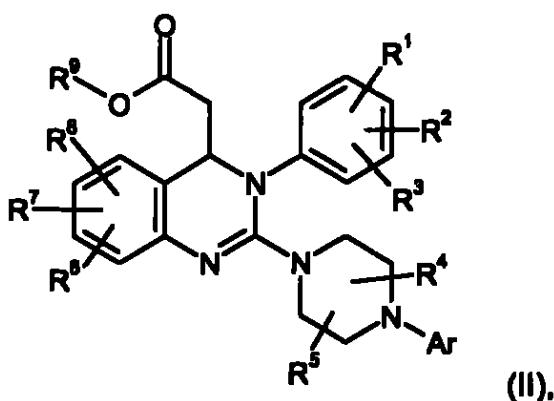
Se prefieren muy especialmente entre ellos aquellos compuestos de
fórmula (I) en los que R^6 representa hidrógeno

Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula (I) en los que Ar
10 representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes,
seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo
compuesto por metilo, metoxi, fluor y cloro

Las definiciones de restos dadas particularmente en las respectivas
15 combinaciones o combinaciones preferidas de restos se sustituyen
discrecionalmente también independientemente de las combinaciones de restos
respectivas dadas por otra combinación de definiciones de restos

Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o más de los
intervalos preferidos anteriormente citados

Es objeto de la invención además un procedimiento para la preparación de
20 los compuestos de fórmula (I) en el que se hacen reaccionar compuestos de
fórmula



en la que

Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado dado anteriormente y

R⁹ representa alquilo, preferiblemente metilo o etilo o *terc*-butilo,

5 con bases o ácidos

La reacción se realiza en el caso de metilo y etilo en general con bases en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a la de reflujo del disolvente a presión normal

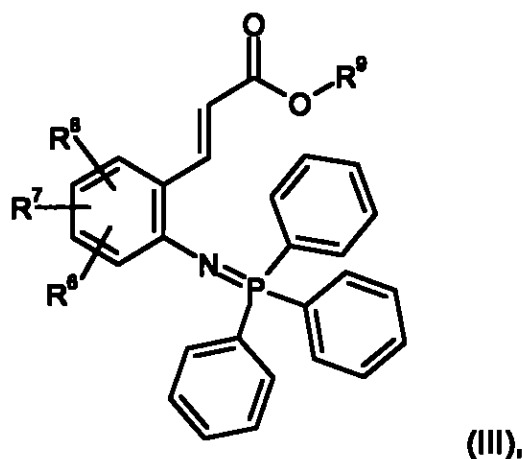
Las bases son por ejemplo hidróxidos alcalinos como hidróxido de sodio, 10 litio o potasio, o carbonatos alcalinos como carbonato de cesio, sodio o potasio, eventualmente en solución acuosa, preferiblemente hidróxido de sodio en agua

Los disolventes inertes son por ejemplo éteres como 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o *terc*-butanol, o mezclas 15 de disolventes, preferiblemente dioxano o tetrahidrofurano

La reacción se realiza en el caso de *terc*-butilo en general con ácidos en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 0°C a 40°C a presión normal

Como ácidos son adecuados a este respecto ácido clorhídrico en dioxano, 20 ácido bromhídrico en ácido acético o ácido trifluoroacético en cloruro de metileno

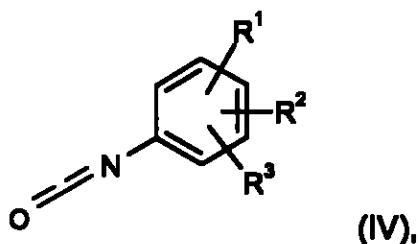
Los compuestos de fórmula (II) son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la que

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 tienen el significado dado anteriormente,

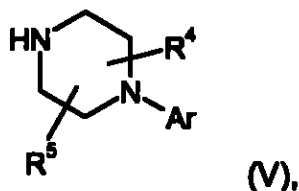
en una reacción de dos etapas en primer lugar con compuestos de fórmula



en la que

R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado anteriormente,

y a continuación con compuestos de fórmula



10 en la que

Ar , R^4 y R^5 tienen el significado dado anteriormente

La reacción se realiza en ambas etapas en general en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a 100°C a presión normal. En la segunda etapa, se añade eventualmente gel de sílice a la
 15 mezcla de reacción. La reacción se realiza preferiblemente con un procesamiento entre la primera y la segunda etapas.

Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados como

cloruro de metileno, trclorometano, tetraclorometano, trcloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o trcloroetileno, éteres como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o acetato de etilo, o mezclas de los disolventes, se prefiere cloruro de metileno

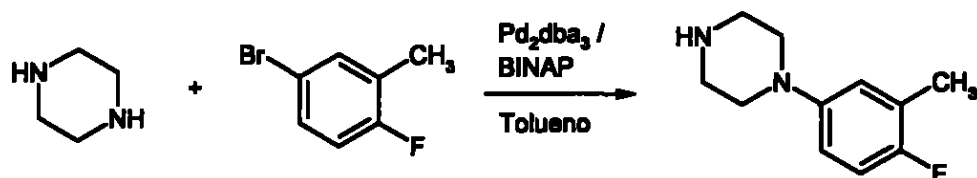
Los compuestos de fórmula (IV) son conocidos o pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos a partir de los correspondientes reactantes

10

Los compuestos de fórmula (V) son conocidos o pueden sintetizarse segun procedimientos conocidos a partir de los correspondientes reactantes, por ejemplo mediante una reacción de Buchwald-Hartwig según el siguiente esquema de síntesis (revisión en C G Frost, P Mendonca, *J Chem Soc, Perkin Trans I*, 1998, 2615-2623)

15

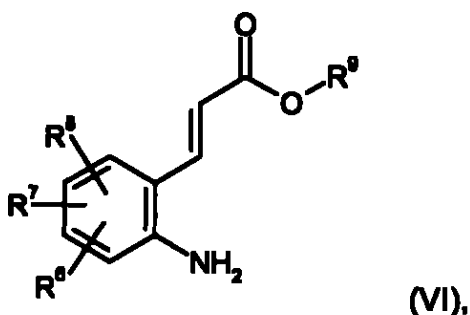
Reacción de Buchwald-Hartwig



Los reactantes necesanos para ello son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes reactantes

20

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



(VI).

en la que

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 tienen el significado dado anteriormente,
con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono

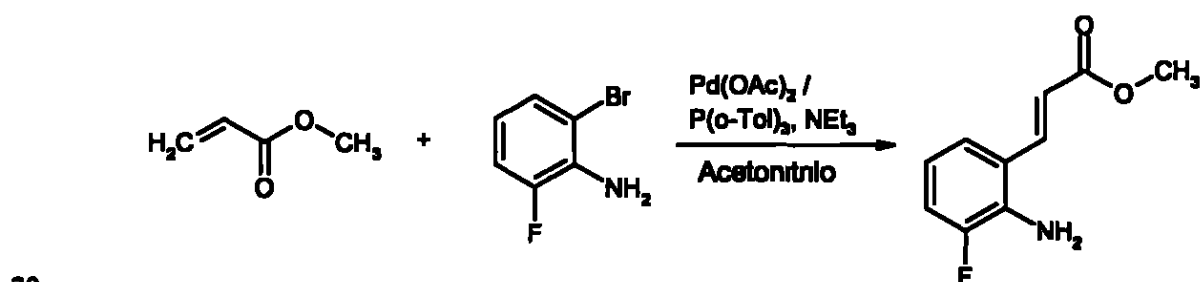
La reacción se realiza en general en disolventes inertes, en presencia de
5 una base, preferiblemente en un intervalo de temperaturas de temperatura
ambiente a 50°C a presión normal

Son disolventes inertes, por ejemplo, éteres como dietiléter, metil-*terc*-
butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o
dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano,
10 ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida,
dimetilacetamida, acetonitrilo o pindina, se prefiere acetonitrilo

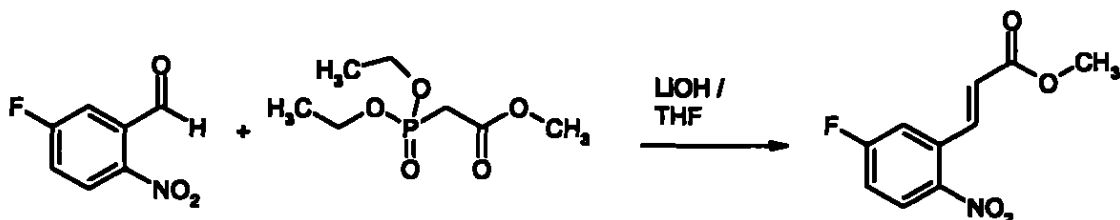
Son bases, por ejemplo, carbonatos alcalinos y alcalinotérreos como
carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio o aminas como trietilamina,
diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina o pindina, se prefiere trietilamina

15 Los compuestos de fórmula (VI) son conocidos o pueden sintetizarse según
procedimientos conocidos a partir de los correspondientes reactantes, por
ejemplo, mediante una reacción de Heck o una reacción de Wittig-Horner según el
siguiente esquema de síntesis

Reacción de Heck



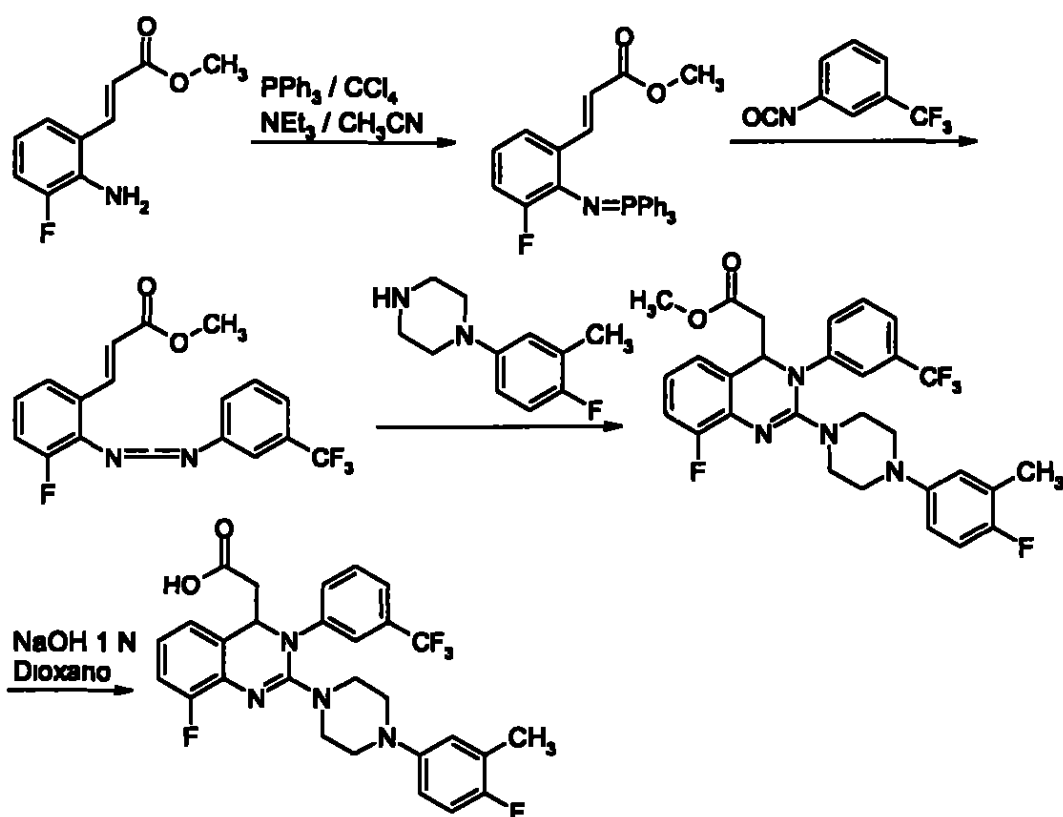
Reacción de Wittig-Horner



Los reactantes necesarios para ello son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes reactantes

La preparación de los compuestos según la invención puede ilustrarse mediante el siguiente esquema de síntesis

5 Esquema de síntesis



Los compuestos según la invención de fórmula general (I) muestran un espectro de actividad sorprendente, no previsible. Muestran actividad antiviral contra representantes del grupo de virus del herpes (herpesvirus), sobre todo
 10 contra citomegalovirus (CMV), especialmente contra citomegalovirus humano (HCMV)

Como ámbitos de indicación pueden citarse por ejemplo

- 1) Tratamiento y profilaxis de infecciones por HCMV en pacientes con SIDA (retinitis, pneumonitis, infecciones gastrointestinales)
- 15 2) Tratamiento y profilaxis de infecciones por citomegalovirus en pacientes de trasplante de médula y órganos que sufren a menudo de pneumonitis o encefalitis por HCMV, así como de infecciones por HCMV gastrointestinales

y sistémicas con riesgo para la vida

- 3) Tratamiento y profilaxis de infecciones por HCMV en recién nacidos y niños pequeños
- 4) Tratamiento de una infección por HCMV aguda en embarazadas
- 5 5) Tratamiento de infección por HCMV en pacientes inmunosuprimidos con cáncer y terapia de cáncer
- 6) Tratamiento de pacientes de cáncer positivos en HCMV con el objetivo de reducir la progresión tumoral mediada por HCMV (véase J. Cinatl, *et al*, *FEMS Microbiology Reviews* 2004, 28, 59-77)

10 Es un objeto adicional de la presente invención el uso de compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, sobre todo de infecciones virales, especialmente de los virus anteriormente citados y de las enfermedades infecciosas producidas por los mismos. Por infección viral se entiende a continuación tanto una infección por un virus como una enfermedad
15 provocada por una infección por un virus

Es un objeto adicional de la presente invención el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades citadas anteriormente

Es un objeto adicional de la presente invención el uso de compuestos
20 según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades anteriormente citadas

Preferentemente, los compuestos según la invención se emplean para la preparación de medicamentos que son adecuados para la profilaxis y/o el
25 tratamiento de infecciones por un representante del grupo de herpesvirus, especialmente un citomegalovirus, especialmente el citomegalovirus humano

Es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades anteriormente citadas, mediante el empleo de una cantidad antiviral activa de los

compuestos según la invención

Es un objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención y al menos uno o varios principios activos distintos, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades citadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados, se citan por ejemplo y preferiblemente principios activos antivirales como ganciclovir o aciclovir.

Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Con este fin, pueden administrarse por una vía adecuada, como por ejemplo oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o en forma de implante o prótesis endovascular.

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

Para administración oral, son adecuadas formas de administración según el estado de la técnica que liberan los compuestos según la invención, funcionando de forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con revestimientos gastrorresistentes o retardadores de la disolución o insolubles que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/obleas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, aglomerados, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones que se deshacen rápidamente en la cavidad bucal.

La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de resorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluyendo una resorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intrapentoneal). Para la administración parenteral, son adecuadas como formas de administración entre otras preparaciones de inyección

e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles

Para las demás vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas de inhalación (entre otras inhaladores de polvo, nebulizadores),
5 gotas, soluciones y pulverizaciones nasales, comprimidos de administración lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones auriculares u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos, leches, pastas, espumas, polvos finos, implantes o
10 prótesis endovasculares

Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas de administración citadas. Esto puede tener lugar de modo conocido mediante mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Entre estos coadyuvantes se cuentan, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa
15 microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo poli(vinilpirrolidona)), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico),
20 colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/u olor

Son un objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, convencionalmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados,
25 así como su uso con los fines anteriormente citados

En general, ha mostrado ser ventajoso administrar en administración intravenosa cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal para obtener resultados eficaces, y en administración oral la dosificación es de aproximadamente 0,01 a 25

mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal

A pesar de ello, puede ser conveniente apartarse de las cantidades citadas, por supuesto dependiendo del peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de preparación y el punto temporal o intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima citada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite máximo citado anteriormente. En el caso de administración de cantidades mayores, puede ser aconsejable dividir éstas en varias tomas individuales a lo largo del día

Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique otra cosa, porcentajes en peso, las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen

A. Ejemplos

15 Abreviaturas

Aprox	aproximadamente
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
CDCl ₃	Deuterocloroformo
TLC	Cromatografía en capa fina
DCI	Ionización química directa (en EM)
DCM	Diclorometano
DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	N,N-Dimetilformamida
d t	Del teórico
AcOEt	Acetato de etilo
EI	Ionización por impacto de electrones (en EM)
ESI	Ionización por electropulverización (en EM)
Pf	Punto de fusión

sat	Saturado
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
conc	Concentrado
LC-EM	Cromatografía líquida acoplada a espectroscopía líquida
LDA	Diisopropilamido de litio
min	Minutos
EM	Espectroscopía de masas
MTBE	Metil- <i>terc</i> -butiléter
RMN	Espectroscopía de resonancia nuclear
Pd-C	Paladio sobre carbono
Porc	Porcentual
HPLC-RP	HPLC en fase inversa
TA	Temperatura ambiente
R _t	Tiempo de retención (en HPLC)
THF	Tetrahidrofurano

Procedimientos generales LC-EM y HPLC

Procedimiento 1 (HPLC analítica) columna Kromasil C18 60 mm x 2 mm, temperatura 30°C, flujo 0,75 ml/min, eluyente A HClO₄ 0,005 M, eluyente B
5 acetonitrilo, gradiente → 0,5 min 98%A, → 4,5 min 10%A, → 6,5 min 10%A

Procedimiento 2 (HPLC preparativa) columna GromSil C18, 250 mm x 30 mm, flujo 50 ml/min, tiempo de proceso 38 min, detección 210 nm, eluyente A agua, eluyente B acetonitrilo, gradiente 10%B (3 min) → 90%B (31 min) → 90%B (34 min) → 10%B (34,01 min)

10 **Procedimiento 3 (LC-EM)** columna GromSil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 μm, eluyente A 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%, gradiente 0,0 min 100%A → 0,2 min 100%A → 2,9 min 30%A → 3,1 min 10%A → 4,5 min 10%A, estufa 55°C, flujo

0,8 ml/min, detección UV 208-400 nm

Procedimiento 4 (HPLC preparativa, separación enantiomérica, ácidos carboxílicos) columna material empaquetado quiral selector de gel de sílice KBD 8361 (420 mm x 100 mm) basado en el selector poli(*N*-metacrilol-L-leucin-1-mentilamida), temperatura 23°C, eluyente metil-*tert*-butiléter, flujo 100 ml/min, compuesto disuelto en metil-*tert*-butiléter/acetato de etilo (9 1)

Procedimiento 5 (HPLC preparativa) columna GromSil C18, 250 mm x 30 mm, flujo 50 ml/min, tiempo de proceso 38 min, detección 210 nm, eluyente A agua con 0,1% de ácido fórmico eluyente B acetonitrilo, gradiente 10%B (3 min) -> 90%B (31 min) -> 90%B (34 min) -> 10%B (34,01 min)

Procedimiento 6 (HPLC analítica) instrumento HP 1100 con detección DAD, columna Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 µm, eluyente A 5 ml de HClO₄/l de agua, eluyente B acetonitrilo, gradiente 0 min 2%B, 0,5 min 2%B, 4,5 min 90%B, 9 min 90%B, flujo 0,75 ml/min, temp 30°C, detección UV 210 nm

Procedimiento 7 (LC-EM) instrumento Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100, columna Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm, eluyente A 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%, gradiente 0,0 min 100%A → 0,2 min 100%A → 2,9 min 30%A → 3,1 min 10%A → 4,5 min 10%A, estufa 55°C, flujo 0,8 ml/min, detección UV 210 nm

Procedimiento 8 (LC-EM) instrumento Micromass Platform LCZ, HP1100, columna Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm, eluyente A acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico, eluyente B agua + 0,1% de ácido fórmico, gradiente 0,0 min 10%A → 4,0 min 90%A → 6,0 min 90%A, estufa 40°C, flujo 0,5 ml/min, detección UV 208-400 nm

Procedimiento 9 (LC-EM) tipo de aparato de EM Micromass ZQ, tipo de aparato de HPLC Waters Alliance 2795, columna Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4,6 mm, eluyente A agua + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l, eluyente B acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50%/ l, gradiente 0,0 min 10%B → 3,0

min 95%B → 4,0 min 95%B, estufa 35°C, flujo 0,0 min 1,0 ml/min → 3,0 min 3,0 ml/min → 4,0 min 3,0 ml/min, detección UV 210 nm

Procedimiento 10 (LC-EM) tipo de aparato de EM Micromass ZQ, tipo de aparato de HPLC HP 1100 Series, UV DAD, columna Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50
5 mm x 2 mm, 3,0 µm, eluyente A agua + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l, eluyente B acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l, gradiente 0,0 min 0%B → 2,9 min 70%B → 3,1 min 90%B → 4,5 min 90%B, estufa 50°C, flujo 0,8 ml/min, detección UV 210 nm

Procedimiento 11 (HPLC preparativa, separación enantiomérica) columna
10 matenal de empaquetado quiral selector de gel de sílice KBD 8361 (250 mm x 20 mm) basado en el selector poli(*N*-metacrilol-L-leucin-1-mentilamida), temperatura 23°C, eluyente metil-*terc*-butiléter + 5% de acetato de etilo, flujo 25 ml/min

Procedimiento 12 (HPLC preparativa, separación enantiomérica) columna
15 matenal de empaquetado quiral selector de gel de sílice KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basado en el selector poli(*N*-metacrilol-L-leucindiciclopropilmetilamida), temperatura 23°C, eluyente metil-*terc*-butiléter + 5% de acetato de etilo, flujo 25 ml/min

Procedimiento 13 (HPLC preparativa, separación enantiomérica) columna
20 matenal de empaquetado quiral selector de gel de sílice KBD 8361 (250 mm x 20 mm) basado en el selector poli(*N*-metacrilol-L-leucin-1-mentilamida), temperatura 23°C, eluyente metil-*terc*-butiléter, flujo 25 ml/min

Procedimiento 14 (HPLC preparativa, separación enantiomérica, ésteres)
columna matenal de empaquetado quiral selector de gel de sílice KBD 8361 (420 mm x 100 mm) basado en el selector poli(*N*-metacrilol-L-leucin-1-mentilamida),
25 temperatura 23°C, eluyente i-hexano/acetato de etilo 85/15 v/v, flujo 100 ml/min, compuesto disuelto en i-hexano/acetato de etilo (85/15)

Procedimiento 15 (HPLC preparativa, separación enantiomérica, ésteres)
columna matenal de empaquetado quiral selector de gel de sílice KBD 8361 (420 mm x 100 mm) basado en el selector poli(*N*-metacrilol-L-leucin-1-mentilamida),

- 23 -

temperatura 23°C, eluyente metil-*terc*-butiléter, flujo 100 ml/min, compuesto disuelto en metil-*terc*-butiléter

Procedimiento 16 (LC-EM) instrumento Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Sene 1100, columna Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm, eluyente A 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%, gradiente 0,0 min 100%A → 0,2 min 100%A → 2,9 min 30%A → 3,1 min 10%A → 4,5 min 10%A, estufa 55°C, flujo 0,8 ml/min, detección UV 208-400 nm

Procedimiento 17 (LC-EM) tipo de aparato de EM Micromass ZQ, tipo de aparato de HPLC Waters Alliance 2790, columna Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3,0 µm, eluyente A agua + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l, eluyente B acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l, gradiente 0,0 min 0%B → 0,2 min 0%B → 2,9 min 70%B → 3,1 min 90%B → 4,5 min 90%B, estufa 45°C, flujo 0,8 ml/min, detección UV 210 nm

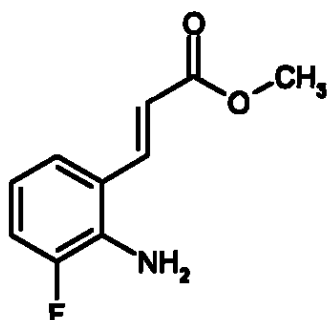
Compuestos de partida

Instrucciones de trabajo generales [A] síntesis de derivados de ácido 2-aminocinámico sustituido mediante acoplamiento de Heck a partir de anilinas 2-halogenosustituidas

Se disponen en un matraz de una boca 1,0 equivalente de un halogenuro de arilo con 1,6 equivalentes de éster metílico del ácido acrílico o éster *terc*-butílico del ácido acrílico, 2,0 equivalentes de trietilamina, 0,03 equivalentes de acetato de paladio (II) y 0,03 equivalentes de tri-*o*-tolilfosfina en acetonitrilo (solución aprox 1 M) Se deja agitar la mezcla a reflujo durante 48 horas Después de terminada la reacción (control de reacción mediante TLC), se separa el disolvente El residuo se purifica cromatográficamente sobre gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo = 8 2 v/v

Ejemplo 1A

Éster metílico del ácido (2*E*)-3-[2-amino-3-fluorofenil]propenoico



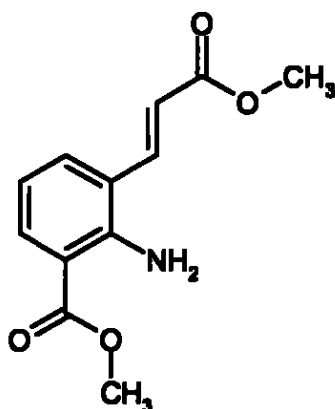
A partir de 42,00 g (221,04 mmol) de 2-bromo-6-fluoroanilina se obtienen segun la instrucciones de trabajo generales [A] 29,66 g (68% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,14$ min

5 EM (ESI-pos) $m/z = 196$ (M+H)⁺

Ejemplo 2A

Éster metílico del ácido 2-amino-3-[(1E)-3-metoxi-3-oxo-1-propenil]benzoico



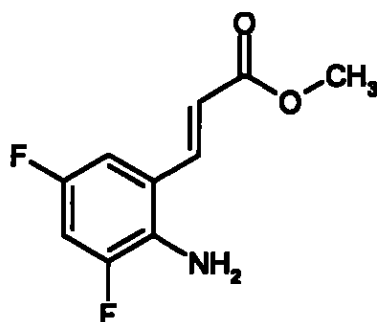
A partir de 2,00 g (8,69 mmol) de éster metílico del ácido 2-amino-3-bromobenzoico se obtienen segun las instrucciones de trabajo generales [A] 1,29 g (60% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,42$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 236$ (M+H)⁺

Ejemplo 3A

15 Éster metílico del ácido (2E)-3-(2-amino-3,5-difluorofenil)-2-propenoico



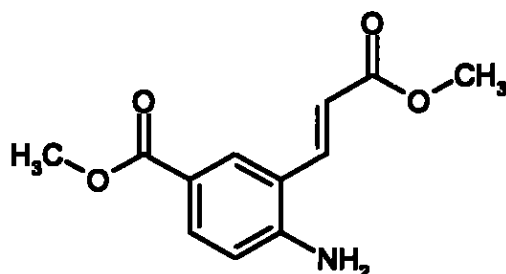
A partir de 3,00 g (14,42 mmol) de 2-bromo-4,6-difluoroanilina se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [A] 1,41 g (45% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,23$ min

5 EM (ESI-pos) $m/z = 214$ (M+H)⁺

Ejemplo 4A

Éster metílico del ácido 4-amino-3-[(*E*)-3-metoxi-3-oxo-1-propenil]benzoico



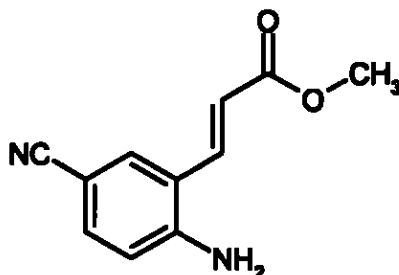
10 A partir de 25,00 g (90,23 mmol) de éster metílico del ácido 4-amino-3-yodobenzoico se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [A] 24,31 g (92% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,71$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 278$ (M+H)⁺

Ejemplo 5A

15 Éster metílico del ácido (2*E*)-3-[2-amino-5-cianofenil]-2-propenoico



A partir de 1,90 g (9,64 mmol) de 3-bromo-4-aminobenzonitrilo se obtienen

según las instrucciones de trabajo generales [A] 1,28 g (50% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 2,85$ min

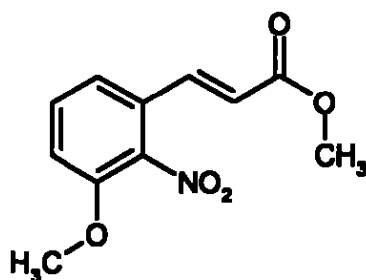
EM (DCI-pos) $m/z = 220$ ($M+NH_4$)⁺

Instrucciones de trabajo generales [B] síntesis de derivados de ácido 2-nitrocínámico sustituido mediante reacción de Wittig-Horner a partir de benzaldehídos 2-halogenosustituidos

Se suspenden 27,5 mmol de dietilfosonoacetato de metilo, 25,0 mmol del benzaldehído con 27,5 ml de hidróxido de litio en tetrahidrofurano en un matraz de una boca de 100 ml. Después de terminada la reacción (control de reacción mediante TLC), se mezcla la preparación con un volumen igual de agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente. El producto se seca a alto vacío a TA sin purificación adicional. Eventualmente, se purifica cromatográficamente en columna a una mayor purificación sobre gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo.

Ejemplo 6A

Éster metílico del ácido (2E)-3-(3-metoxi-2-nitrofenil)-2-propenoico



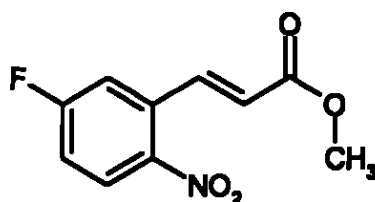
A partir de 2,00 g (11,04 mmol) de 3-metoxi-2-nitrobenzaldehído se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [B] 2,46 g (92% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,37$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 238$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 7A

Éster metílico del ácido (2E)-3-(5-fluoro-2-nitrofenil)-2-propenoico



A partir de 20,0 g (118,3 mmol) de 5-fluoro-2-nitrobenzaldehído se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [B] 7,25 g (27% d t) de producto

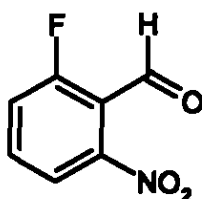
EM (DCI) $m/z = 243$ ($M+NH_4$)⁺

5 **Instrucciones de trabajo generales [C] preparación de un 2-nitrobenzaldehído a partir de un halogenuro de bencilo**

Se suspenden 10,0 mmol del halogenuro de bencilo con 4,1 g de tamices moleculares de 4Å y 20,0 mmol de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina en 45 ml de acetonitrilo. Se deja agitar a TA hasta reacción (control de reacción mediante TLC). Después de terminada la reacción, se filtra el tamiz molecular, se concentra el disolvente y se recoge el residuo de nuevo en acetato de etilo. Esta solución se lava en primer lugar con ácido clorhídrico 1 N y después con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica separada se deja secar sobre sulfato de sodio y se concentra de nuevo el disolvente. El producto bruto dispone según el análisis de una pureza suficientemente alta y puede hacerse reaccionar directamente de nuevo.

Ejemplo 8A

2-Fluoro-6-nitrobenzaldehído



20 A partir de 2,00 g (8,55 mmol) de bromuro de 3-fluoro-6-nitrobencilo se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [C] 1,09 g (75% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 3,58$ min

Instrucciones de trabajo generales [D] reducción del grupo nitró de

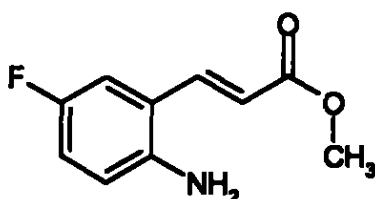
derivados del ácido 2-nitrocinámico

Se disponen 25 mmol del compuesto nitro y 125 mmol de cloruro de estaño (II) dihidratado en un matraz de dos bocas de 250 ml en atmósfera de argón en 60 ml de etanol absoluto. Esta suspensión se agita a reflujo durante 30 minutos y se forma una solución transparente. Después, se deja enfriar la solución a temperatura ambiente y se vierte después sobre agua con hielo. El valor de pH se ajusta con hidrogenocarbonato de sodio sólido o con una solución saturada de carbonato de sodio a pH=7-8. Se añaden entonces 60 ml de acetato de etilo y se filtra la sal de estaño precipitada a través de tierra de diatomeas (aprox 1 cm de espesor de capa). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa otra vez con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas y se lavan una vez con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el disolvente aproximadamente a la mitad. Entonces, se añade carbón activado, correspondiente a 1% del peso del compuesto nitro, y se calienta durante 30 minutos a reflujo (decoloración de la solución). El carbón activado se filtra y el disolvente se concentra.

Queda como residuo un aceite, que forma cristales con secado a TA a alto vacío. Sin purificación adicional, se realiza una reacción directa para la siguiente etapa.

Ejemplo 9A

Éster metílico del ácido 3-[2-amino-6-fluorofenil]propenoico



A partir de 7,25 g (32,2 mmol) de compuesto nitro del ejemplo 7A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [D] 5,0 g (58% d t) del producto.

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 3,33$ min

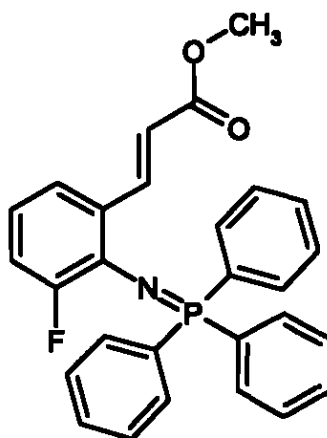
Instrucciones de trabajo generales [E] síntesis de Iminofosforanos mediante

reacción de Appel de anilinas sustituidas

Se disuelven en un matraz de una boca de 50 ml 10,0 mmol de la amina del éster del ácido 2-aminocinámico, 20,0 mmol de trifenilfosfina, 100,0 mmol de tetracloruro de carbono y 100,0 mmol de trietilamina en 20 ml de acetonitrilo. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de terminada la reacción (control de reacción mediante TLC o HPLC analítica), se separa el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo = 7/3.

Ejemplo 10A

10 Éster metílico del ácido (2E)-3-(3-fluoro-2-[(trifenilfosforaniliden)amino]fenil)-propenoico



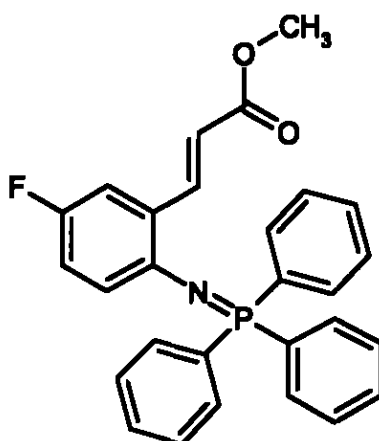
A partir de 29,3 g (150,1 mmol) del compuesto amina del ejemplo 1A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [E] 55,0 g (80% d t) de producto.

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,46$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 456$ (M+H)⁺

Ejemplo 11A

20 Éster metílico del ácido (2E)-3-(5-fluoro-2-[(trifenilfosforaniliden)amino]fenil)-propenoico



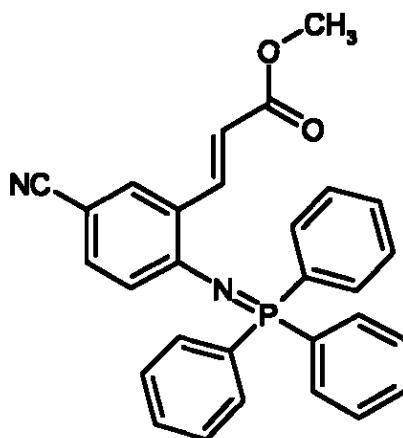
A partir de 50,0 g (256,2 mmol) del compuesto amina del ejemplo 9A se obtienen segun las instrucciones de trabajo generales [E] 89,6 g (77% d t) de producto

5 HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,36$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 456$ (M+H)⁺

Ejemplo 12A

Éster metílico del ácido (2E)-3-{5-ciano-2-[(trifenilfosforaniliden)amino]fenil}-propenoico



10

A partir de 1,24 g (4,60 mmol) del compuesto amina del ejemplo 5A se obtienen segun las instrucciones de trabajo generales [E] 2,12 g (92% d t) de producto

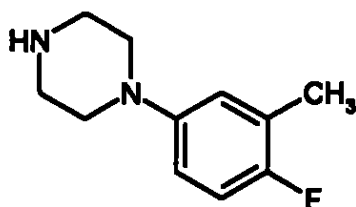
HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,42$ min

15 EM (ESI-pos) $m/z = 463$ (M+H)⁺

Instrucciones de trabajo generales [F] síntesis de fenilpiperazinas mediante

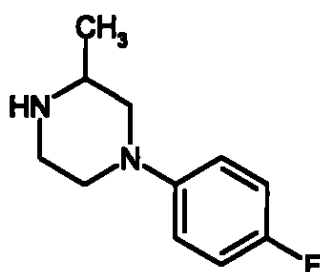
reacción de Buchwald-Hartwig

Para la preparación de la reacción se calienta cuidadosamente el matraz de reacción a alto vacío y se rellena con argón mediante insuflación. Se dispone en el matraz 1,0 equivalente de compuesto bromado y 6,0 equivalentes de piperazina en tolueno absoluto (solución 0,2-0,3 M del compuesto bromado). Después, se añaden 0,01 equivalentes de tris(dibencilidenacetona)dipaladio así como 0,03 equivalentes de BINAP. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 16 h. A continuación, se extrae la preparación una vez con agua, la fase orgánica se extrae dos veces con ácido clorhídrico 1 N, la fase acuosa se ajusta a pH 8 con lejía de sosa 1 N y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, se separa el disolvente a vacío y se seca el producto durante la noche a alto vacío.

Ejemplo 13A***N*-(4-Fluoro-3-metilfenil)-piperazina**

A partir de 5,0 g (26,5 mmol) de 4-fluoro-3-metil-1-bromobenceno se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [F] 4,52 g (83% d t) de producto.

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 3,54$ minEM (ESI pos) $m/z = 195$ ($M+H$)⁺**Ejemplo 14A*****N*-(4-Fluorofenil)-3-metilpiperazina**



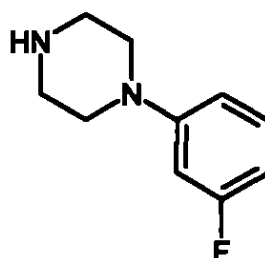
A partir de 1,0 g (5,71 mmol) de 4-fluoro-3-metil-1-bromobenceno se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [F] 0,57 g (49% d t) de producto

5 HPLC (procedimiento 1) $R_t = 3,37$ min

EM (DCI pos) $m/z = 195 (M+H)^+$

Ejemplo 15A

1-(3-Fluorofenil)piperazina



10 Se disuelven 1 g (5,71 mmol) de 3-fluorobromobenceno y 2,95 g (34,29 mmol) de piperazina en 20 ml de tolueno y se mezclan con 0,77 g (8 mmol) de *terc*-butilato de sodio. A continuación, se agita en presencia de 0,11 g (0,17 mmol) de BINAP y 0,05 g (0,06 mmol) de *trans*-(dibencilidenacetona)dipaladio durante una noche a reflujo. Después de enfriar, se añade acetato de etilo y se lava con agua.

15 A continuación, se extrae con ácido clorhídrico 1 N y la fase acuosa se lava con acetato de etilo. Después de ajustar el valor de pH a 8-9, se extrae con diclorometano. Después del secado de la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y separación del disolvente, se obtiene el compuesto diana.

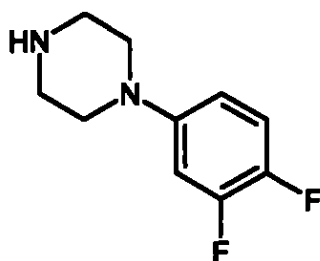
Rendimiento 0,8 g (78% d t)

20 HPLC (procedimiento 1) $R_t = 3,4$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 181 (M+H)^+$

Ejemplo 16A

1-(3,4-Difluorofenil)piperazina

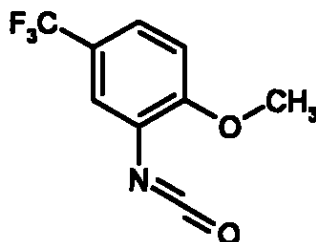


Se agitan a reflujo durante una noche 5 g (25,91 mmol) de 3,4-difluorobromobenceno con 13,39 g (155,45 mmol) de piperazina, 3,49 g (36,27 mmol) de *tert*-butilato de sodio, 0,24 g (0,26 mmol) de *trans*-(dibencilidenacetona)dipaladio y 0,48 g (0,78 mmol) de BINAP en 100 ml de tolueno. Después de la adición de acetato de etilo, se lava con agua y se extrae la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se lava entonces con acetato de etilo y a continuación se ajusta a pH 8. El producto se extrae con diclorometano de la fase acuosa. A continuación, se seca sobre sulfato de magnesio, se separa el disolvente y se seca a vacío el compuesto diana.

Rendimiento 3,85 g (75% d t)

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 3,4$ min

EM (DCI) $m/z = 199$ (M+H)⁺

15 **Ejemplo 17A****2-Isocianato-1-metoxi-4-(trifluorometil)benceno**

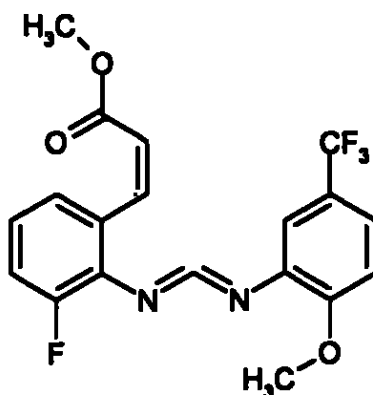
Se disuelven en 100 ml de diclorometano 3 g (15,69 mmol) de 2-metoxi-5-trifluorometilanilina y se mezclan con 6,73 g (31,39 mmol) de 1,8-bis(dimetilamino)naftalina. Se añaden gota a gota a 0-5°C 2,24 g (11,3 mmol) de éster triclormetilico de ácido clorofórmico disuelto en 50 ml de diclorometano, y se agita durante 30 min a 0°C así como durante 60 min a temperatura ambiente.

Se lava a 0°C con ácido clorhídrico 1 N, agua con hielo y una solución de hidrogenocarbonato de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio y destilar el disolvente, se obtiene el producto. El isocianato se hace reaccionar a continuación sin purificación adicional en las siguientes reacciones.

5 Rendimiento 3,00 g (88% d t)

Ejemplo 18A

Éster metílico del ácido (2E)-3-[3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-imino]metileno]amino]fenil]-2-propenoico



10 Se disponen en 50 ml de diclorometano 5,0 g (10,98 mmol) de éster metílico del ácido (2E)-3-[3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-imino]metileno]amino]fenil]-2-propenoico (ejemplo 10A) y se agitan durante la noche a temperatura ambiente con 2,5 g (11,53 mmol) de 2-isocianato-1-metoxi-4-(trifluorometil)benceno (ejemplo 17A). Después de destilar el disolvente, se purifica el producto mediante
15 cromatografía en gel de sílice (isohexano/diclorometano 2:1, 1:1) y se cristaliza con isohexano.

Rendimiento 2,69 g (62% d t)

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 5,6$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 395$ (M+H)⁺

20 **Instrucciones de trabajo generales [G] reacción del iminofosforano con un isocianato y posterior reacción hasta el derivado de dihidroquinazolina con una amina**

Se disuelve 1,0 equivalente del iminofosforano en 20 ml de diclorometano (solución 0,1-0,2 M). Después, se añaden 1,05 equivalentes de un isocianato.

sustituido y se deja agitar hasta la terminación de la reacción a TA. Se realiza el control de reacción mediante TLC o HPLC analítica.

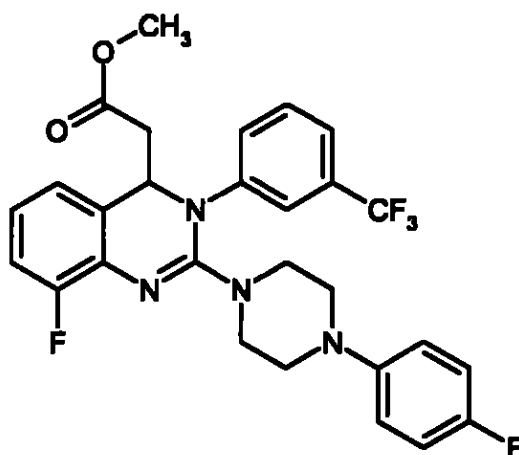
La solución así obtenida de carbodiimida en diclorometano se mezcla con 1,0 equivalentes de amina, así como una punta de espátula de gel de sílice, y se agita a temperatura ambiente hasta reacción completa. Después de terminada la reacción (control de reacción mediante TLC o HPLC), se concentra la preparación y se purifica mediante HPLC preparativa en fase inversa.

En determinadas circunstancias la RMN muestra una proporción variable de producto de reacción no ciclado. En estos casos, la mezcla de producto ciclado y no ciclado se recoge en dioxano, se mezcla con una punta de espátula de gel de sílice y se agita a reflujo durante 30 min a 16 h. El gel de sílice se filtra y la solución se emplea para otras reacciones.

Si deben obtenerse compuestos enantioméricamente puros, se realiza la separación cromatográfica en esta etapa.

15 **Ejemplo 19A**

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

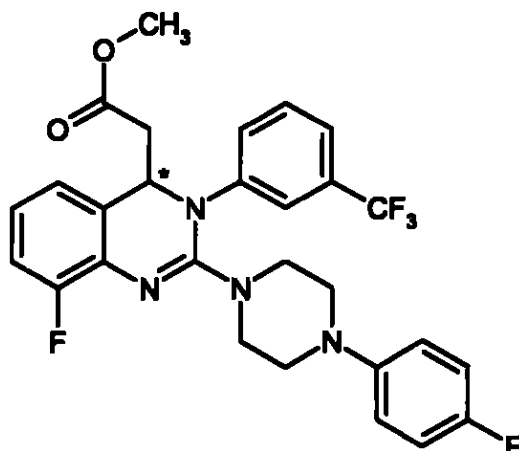


A partir de 92,5 mg (0,2 mmol) del iminofosforano del ejemplo 10A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [G] 50 mg (45% d t) de producto.

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,81$ min

Ejemplo 20A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



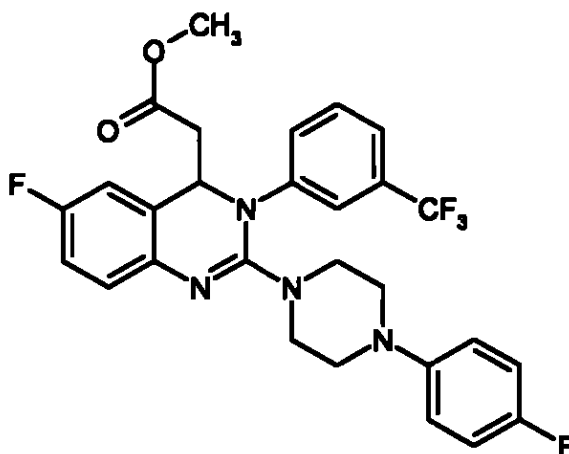
Este compuesto se obtiene como enantiómero A después de la separación
5 enantiomérica de 3,84 g del ejemplo 19A (715 mg, 14% d t)

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,81$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 544,9$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 21A

Éster metílico del ácido {6-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético
10

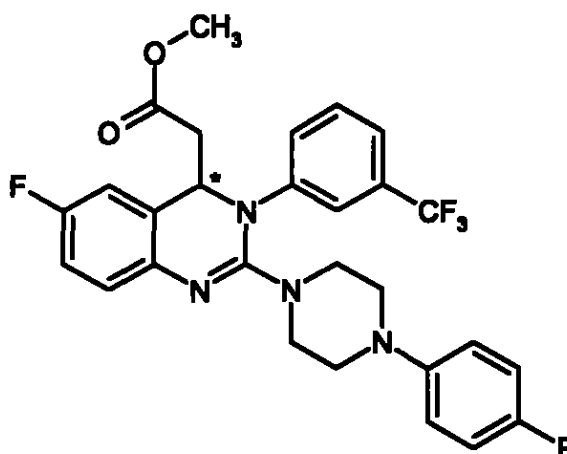


A partir de 100 mg (0,28 mmol) del iminofosforano del ejemplo 11A se
obtienen según las instrucciones de trabajo generales [G] 58 mg (39% d t) de
producto

15 HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,80$ min

Ejemplo 22A

Éster metílico del ácido {6-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



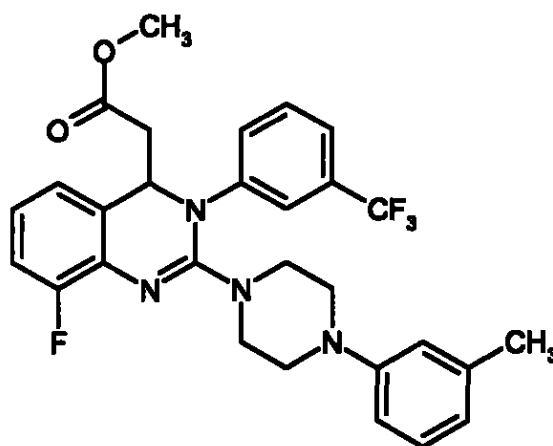
Este compuesto se obtiene como enantiómero A después de la separación enantiomérica de 832 mg del ejemplo 21A (368 mg, 17% d t)

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,77$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 544,9$ (M+H)⁺

Ejemplo 23A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



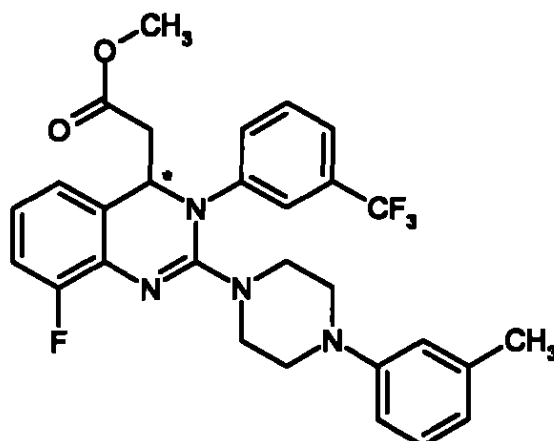
A partir de 93 mg (0,2 mmol) del iminofosforano del ejemplo 10A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [G] 43 mg (39% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,80$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 541,0$ (M+H)⁺

Ejemplo 24A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



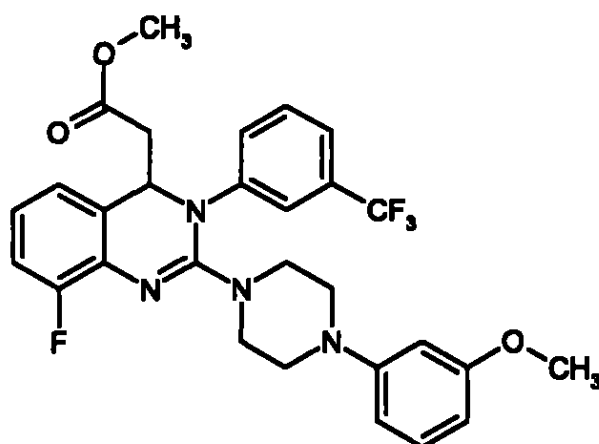
- 5 Este compuesto se obtiene como enantiómero A después de la separación enantiomérica de 3,31 g del ejemplo 23A (1,18 g, 22% d t)

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,80$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 541,0$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 25A

- 10 Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



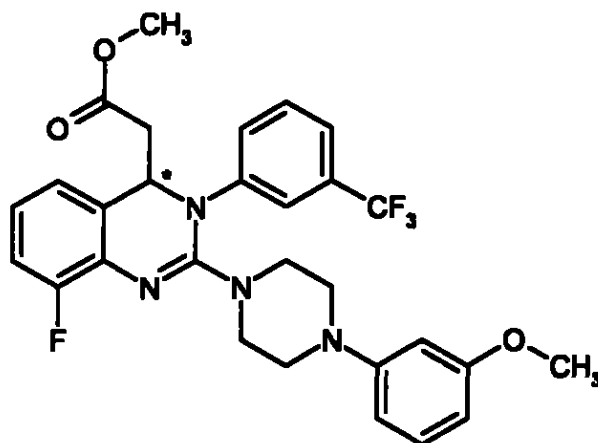
- A partir de 93 mg (0,2 mmol) del iminofosforano del ejemplo 10A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [G] 51 mg (45% d t) de producto
- 15

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,62$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 556,7 (M+H)^+$

Ejemplo 26A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



5

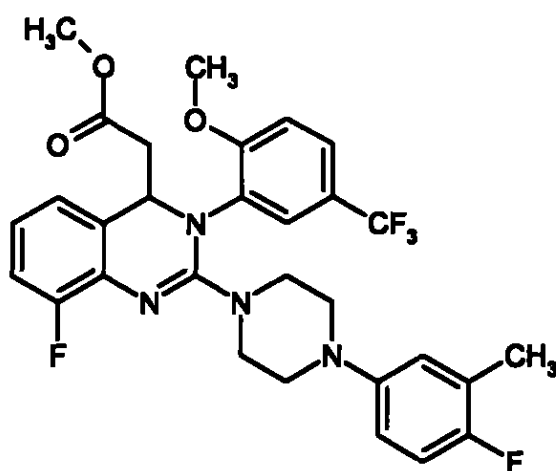
Este compuesto se obtiene como enantiómero A después de la separación enantiomérica de 5,11 g de ejemplo 25A (0,49 g, 9% d t)

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,71$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 556,8 (M+H)^+$

10 **Ejemplo 27A**

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[6-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 1,0 g (2,2 mmol) del iminofosforano del ejemplo 10A, 500 mg
 15 (2,31 mmol) de 2-isocianato-1-metoxi-4-(trifluorometil)benceno (ejemplo 17A) y 427 mg (2,2 mmol) de fenilpiperazina del ejemplo 13A después de filtración sobre gel

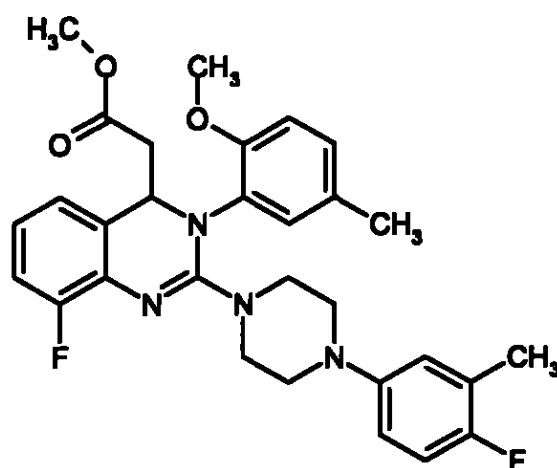
de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 2 1 (v/v)), se obtienen 1,03 g (79% d t) de producto bruto. Éste se hace reaccionar de nuevo sin purificación adicional.

LC-EM (procedimiento 3) $R_t = 2,55$ min, $2,66$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 589,3$ ($M+H$)⁺

5 **Ejemplo 28A**

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[6-metoxi-3-metilfenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



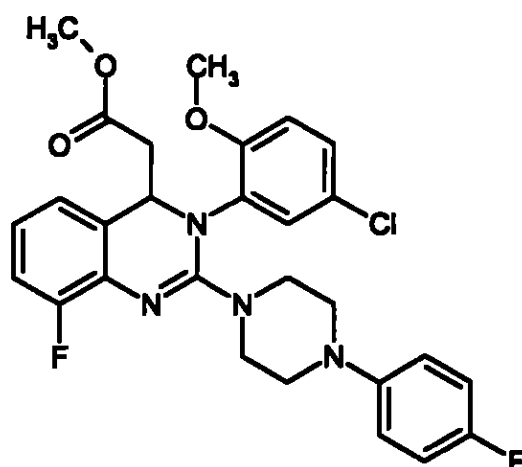
A partir de 0,60 g (1,76 mmol) del iminofosforano del ejemplo 10A, 376 mg (2,31 mmol) de 2-metoxi-5-metilfenilisocianato y 342 mg (1,76 mmol) de fenilpiperazina del ejemplo 13A, se obtienen después de purificación mediante HPLC preparativa (procedimiento 5), 183 mg (16% d t) de producto.

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,77$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 535,2$ ($M+H$)⁺

15 **Ejemplo 29A**

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[6-metoxi-3-clorofenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



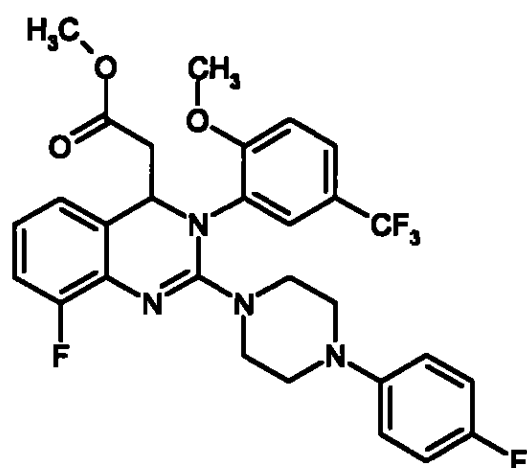
A partir de 1,0 g (2,2 mmol) del iminofosforano del ejemplo 10A, 423 mg (2,31 mmol) de 2-metoxi-5-clorofenilisocianato y 396 mg (2,2 mmol) de 4-fluorofenilpiperazina, se obtienen después de purificación mediante HPLC preparativa (procedimiento 5) 621 mg (52% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,75$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 541,2$ (M+H)⁺

Ejemplo 30A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



En 15 ml de diclorometano se agitan durante 1 hora 550 mg (1,39 mmol) de éster metílico del ácido (2E)-3-{3-fluoro-2-[(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)-imino]metilen)amino]fenil}-2-propenoico (ejemplo 18A) y 251 mg (1,39 mmol) de 1-(4-fluorofenil)piperazina en presencia de una punta de espátula de gel de sílice

Después de 90 horas de agitación a reflujo, se purifica el producto mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano, diclorometano/acetato de etilo 10 1)

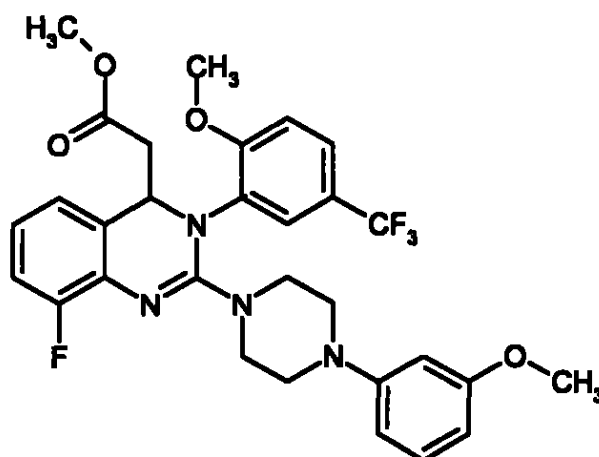
Rendimiento 769 mg (96% d t)

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,8$ min

5 EM (ESI-pos) $m/z = 575$ (M+H)⁺

Ejemplo 31A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



10 En 20 ml de diclorometano se agitan durante una hora a temperatura ambiente y durante 35 horas a reflujo 700 mg (1,78 mmol) de éster metílico del ácido (2E)-3-[3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]imino]metilen]amino]-fenil]-2-propenoico (ejemplo 18A) con 341 mg (1,78 mmol) de 1-(3-metoxifenil)piperazina y una punta de espátula de gel de sílice Después de
15 purificar en gel de sílice (diclorometano, diclorometano/acetato de etilo 10 1), se obtiene el compuesto diana

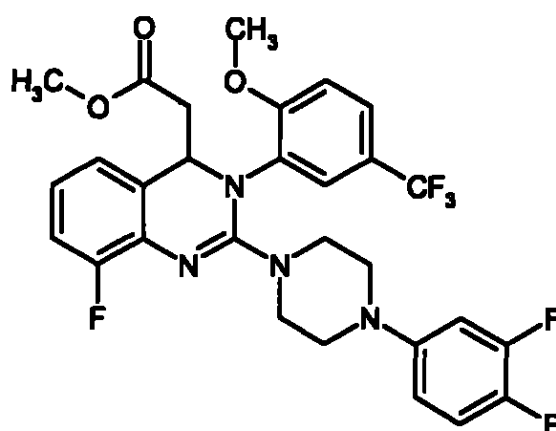
Rendimiento 1012 mg (97% d t)

HPLC (procedimiento 6) $R_t = 4,8$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 587$ (M+H)⁺

Ejemplo 32A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3,4-difluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



En 20 ml de diclorometano se agitan durante 1 hora a temperatura ambiente y durante 20 horas a reflujo 700 mg (1,78 mmol) de éster metílico del ácido (2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]imino]metilen]amino}-fenil)-2-propenoico (ejemplo 18A) y 352 mg (1,78 mmol) de 1-(3,4-difluorofenil)piperazina (ejemplo 16A) con una punta de espátula de gel de sílice. A continuación, se purifica el compuesto diana mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano, diclorometano/acetato de etilo 10/1).

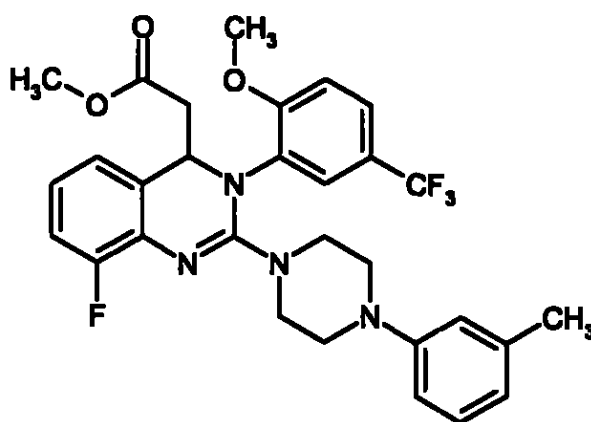
Rendimiento 1027 mg (97% d t)

10 HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,8$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 593$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 33A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



15

En 300 ml de diclorometano se agitan durante 1 hora a temperatura ambiente y durante 20 horas a reflujo 11,5 g (29,16 mmol) de éster metílico de

ácido (2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]imino]metilen]amino]-fenil}-2-propenoico (ejemplo 18A) y 5,14 g (29,16 mmol) de 1-(3-metilfenil)piperazina con una punta de espátula de gel de sílice Después de cromatografiar en gel de sílice (diclorometano, diclorometano/acetato de etilo 10 1, 5 5 1), se obtiene el producto

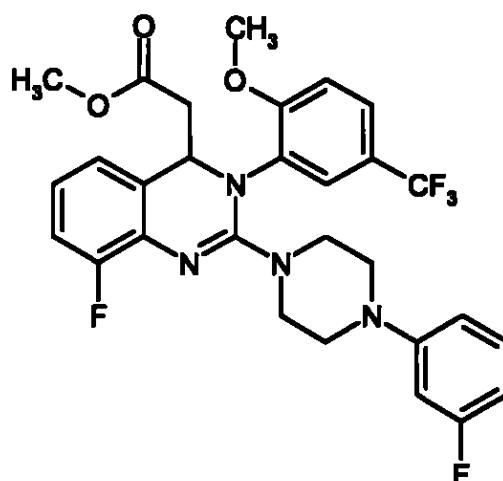
Rendimiento 15,8 g (95% d t)

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,8$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 571$ (M+H)⁺

Ejemplo 34A

10 Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil]acético



En 15 ml de diclorometano se agitan durante una hora a temperatura ambiente y durante 20 horas a reflujo 100 mg (0,25 mmol) de éster metílico del ácido (2E)-3-{3-fluoro-2-[[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]imino]metilen]amino]-fenil}-2-propenoico (ejemplo 18A) y 45,7 mg (0,25 mmol) de 1-(3-fluorofenil)piperazina (ejemplo 15A) con una punta de espátula de gel de sílice Después de cromatografiar en gel de sílice (diclorometano, diclorometano/acetato de etilo 10 1), se obtiene el compuesto diana

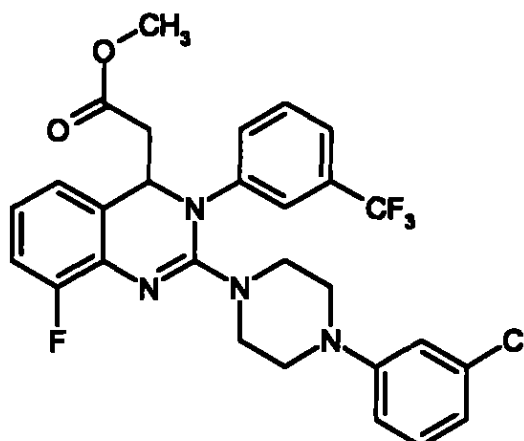
20 Rendimiento 139,2 mg (96% d t)

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,8$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 575$ (M)⁺

Ejemplo 35A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



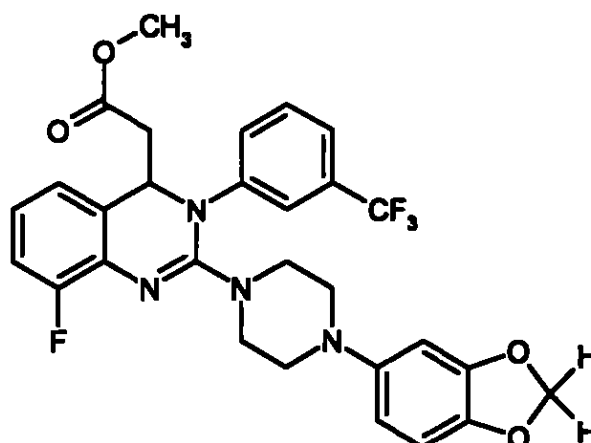
5 A partir de 93 mg (0,2 mmol) del iminofosforano del ejemplo 10A se obtienen segun las instrucciones de trabajo generales [G] 51 mg (45% d t) de producto

LC-EM (procedimiento 3) $R_t = 4,78$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 561$ (M+H)⁺

10 **Ejemplo 36A**

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



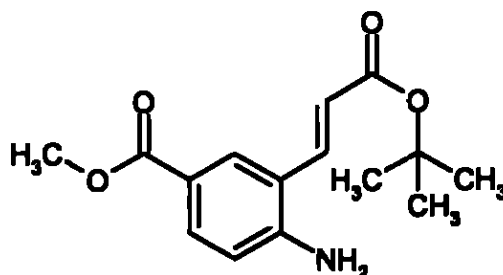
15 A partir de 4,19 g (9,2 mmol) del iminofosforano del ejemplo 10A se obtienen segun las instrucciones de trabajo generales [G] 3,67 g (70% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,67$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 571$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 37A

Éster metílico del ácido 4-amino-3-[(1*E*)-3-*tert*-butoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]benzoico



5

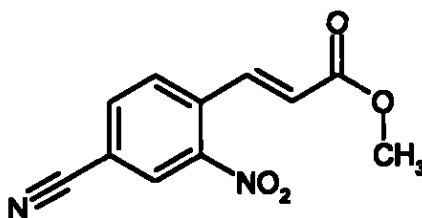
A partir de 25,0 g (90,2 mmol) de éster metílico del ácido 4-amino-3-yodobenzoico se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [A] 24,3 g (88% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,71$ min

10 EM (DCI-pos) $m/z = 295$ ($M+NH_4$)⁺

Ejemplo 38A

Éster metílico del ácido (2*E*)-3-(4-ciano-2-nitrofenil)-2-propenoico



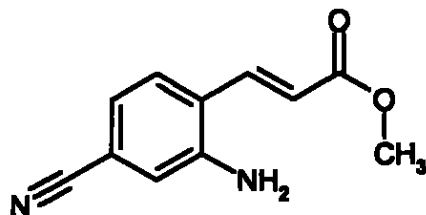
15 A partir de 3,00 g (17,0 mmol) de 4-ciano-2-nitrobenzaldehído se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [B] y cristalización con metanol 2,51 g (63% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,06$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 233$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 39A

20 Éster metílico del ácido 3-[2-amino-7-cianofenil]propenoico

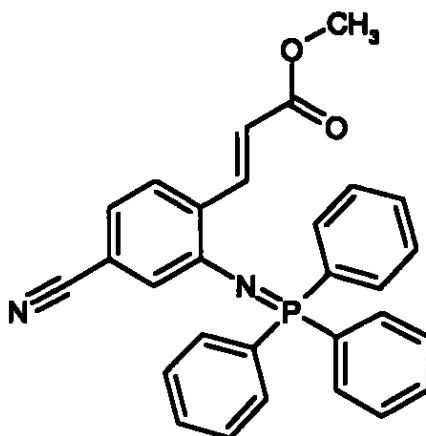


A partir de 1,0 g (4,31 mmol) de compuesto nitro del ejemplo 38A se obtienen segun las instrucciones de trabajo generales [D] (pero sin ebullición sobre carbón activado) 793 mg (89% d t) de producto

5 HPLC (procedimiento 1) $R_t = 3,99$ min

Ejemplo 40A

Éster metílico del ácido (2E)-3-{6-ciano-2-[(trifenilfosforaniliden)amino]fenil}-propenoico



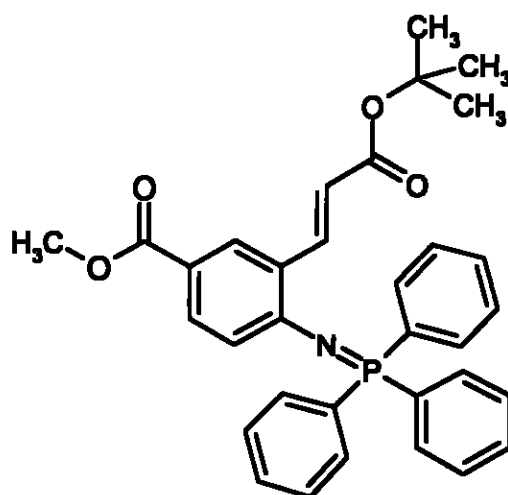
10 A partir de 0,75 g (3,71 mmol) del compuesto amina del ejemplo 39A se obtienen segun las instrucciones de trabajo generales [E] 1,09 g (62% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,30$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 463$ (M+H)⁺

Ejemplo 41A

Éster metílico del ácido 3-[(1E)-3-*tert*-butoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-[(trifenilfosforaniliden)amino]benzoico



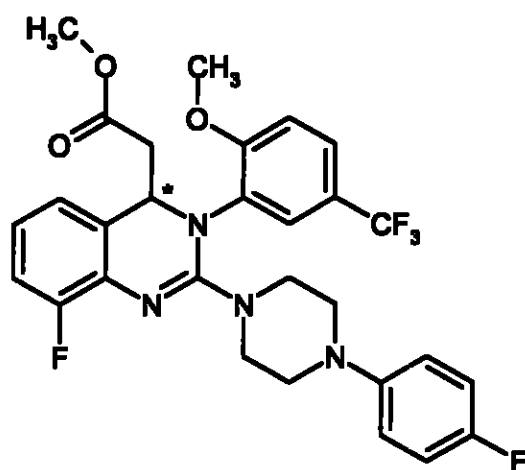
A partir de 19,0 g (68,5 mmol) del compuesto amina del ejemplo 37A se obtienen segun las instrucciones de trabajo generales [E] 31,4 g (85% d t) de producto

5 HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,69$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 538$ (M+H)⁺

Ejemplo 42A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



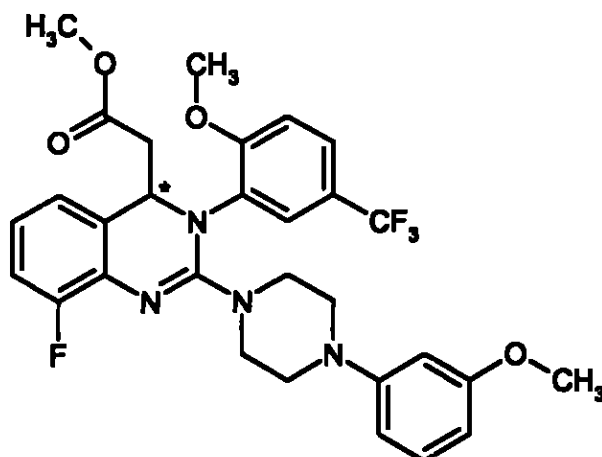
10

El compuesto se obtiene como enantiómero A separando cromatográficamente el racemato del ejemplo 30A según el procedimiento 15 en sus enantiómeros A partir de 231 g de racemato, se obtienen 120 g del producto diana, que se hace reaccionar de nuevo directamente

15 EM (ESI-pos) $m/z = 575$ (M+H)⁺

Ejemplo 43A

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

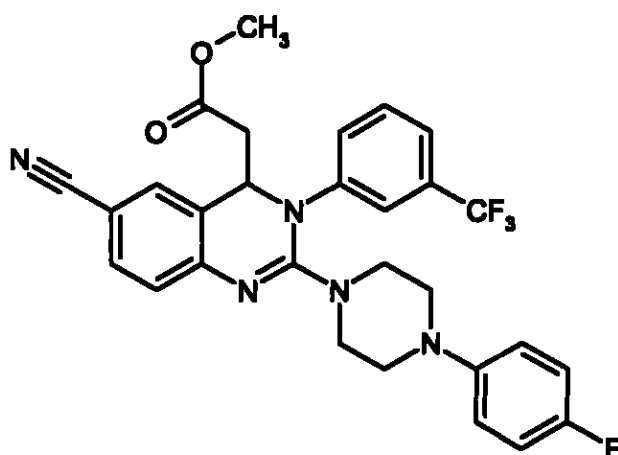


5 El compuesto se obtiene como enantiómero A separando cromatográficamente el racemato del ejemplo 31A segun el procedimiento 15 en sus enantiómeros A partir de 231 g de racemato, se obtienen 111 g (48% d t) del producto diana

EM (ESI-pos) $m/z = 587 (M+H)^+$

10 **Ejemplo 44A**

Éster metílico del ácido {6-ciano-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



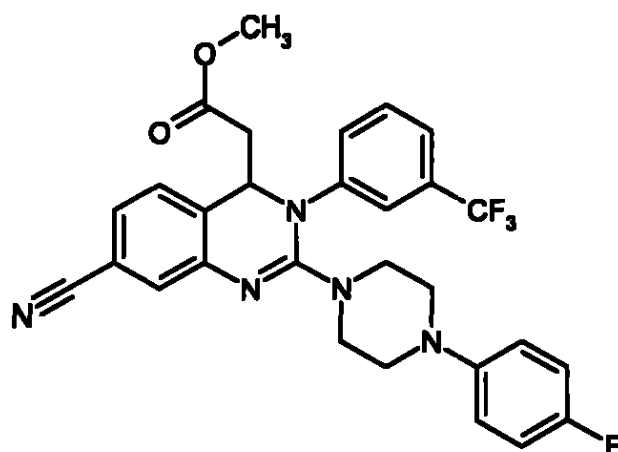
A partir de 400 mg (0,6 mmol) del iminofosforano del ejemplo 12A se
15 obtienen segun las instrucciones de trabajo generales [G] 166 mg (48% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,65$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 552$ (M+H)⁺

Ejemplo 45A

Éster metílico del ácido {7-ciano-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil]acético



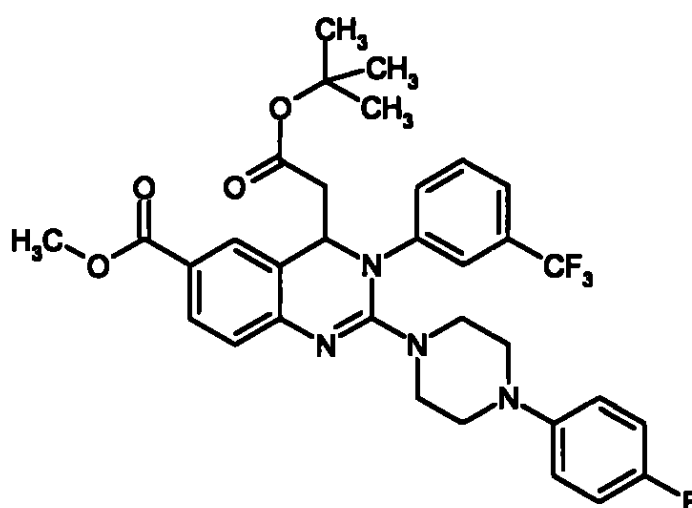
A partir de 1,0 g (2,16 mmol) del iminofosforano del ejemplo 40A se obtienen segun las instrucciones de trabajo generales [G] 1,07 g (98% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,72$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 552$ (M+H)⁺

Ejemplo 46A

Éster metílico del ácido 4-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-6-carboxílico



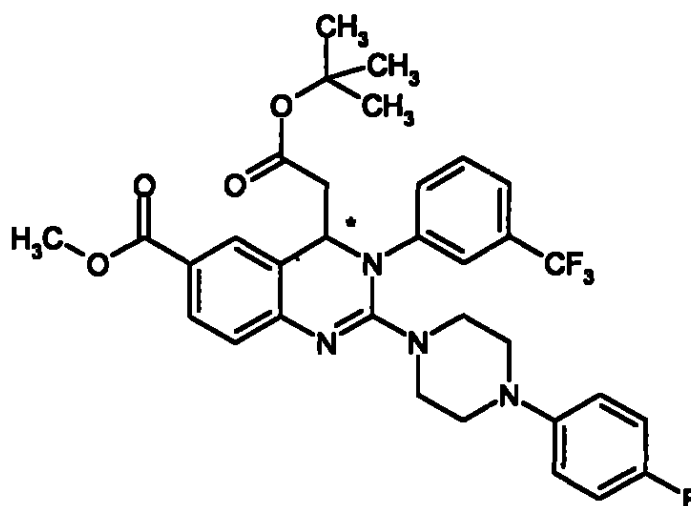
A partir de 4,2 g (9,3 mmol) del iminofosforano del ejemplo 41A se obtienen segun las instrucciones de trabajo generales [G] 3,9 g (51% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 5,03$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 627$ (M+H)⁺

5 **Ejemplo 47A**

Éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil]acético



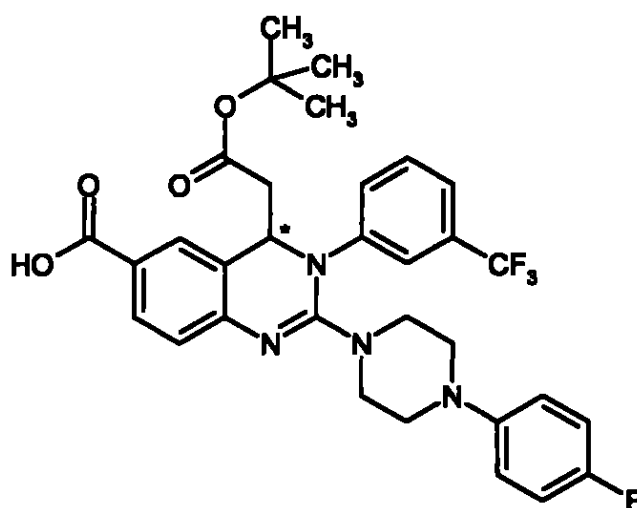
Este compuesto se obtiene como enantiómero A después de la separación enantiomérica de 3,5 g del ejemplo 46A (1,4 mg, 20% d t)

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,91$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 627$ (M+H)⁺

Ejemplo 48A

Ácido 4-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-6-carboxílico



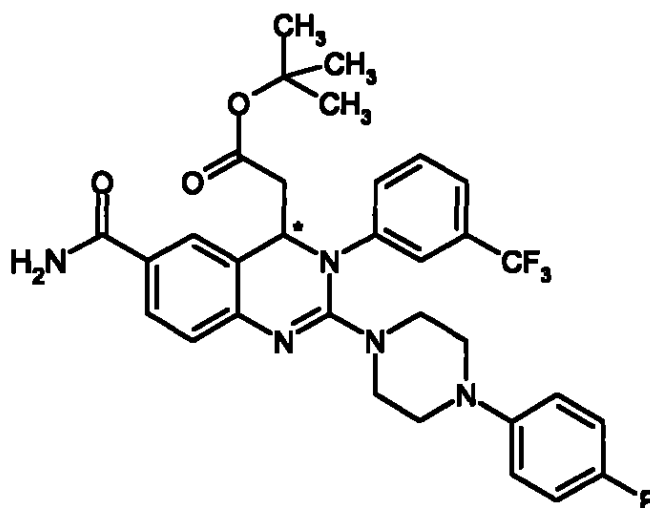
Se disuelven 1,3 g (2,0 mmol) de éster metílico del ácido carboxílico del ejemplo 47A en 12 ml de dioxano, se mezclan con 2,4 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido de potasio y se agita durante 5 horas a 60°C. Se ajusta a pH= 4 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, se concentra la mezcla de reacción y se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 580 mg (48% d t) de producto.

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,85$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 613$ (M+H)⁺

10 Ejemplo 49A

Éster *tert*-butílico del ácido {6-(aminocarbonil)-2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



Se suspenden 560 mg (0,9 mmol) del ácido carboxílico del ejemplo 48A con

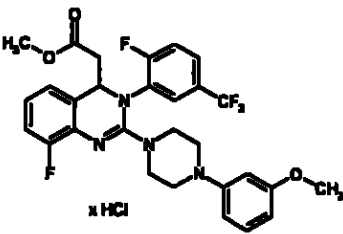
2,6 mmol de cloruro de aluminio, 1,1 mmol de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol hidratado y 1,1 mmol de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida en DMF Se añaden 2,6 mmol de *N,N*-diisopropilamina y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente La mezcla de reacción se mezcla con 20 ml de acetato de etilo y con
5 una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio Las fases acuosas reunidas se ajustan a pH=8 y se extraen con acetato de etilo Las fases orgánicas reunidas se lavan a continuación con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran Se obtienen 548 mg (97% d t) de
10 producto

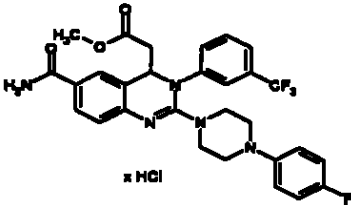
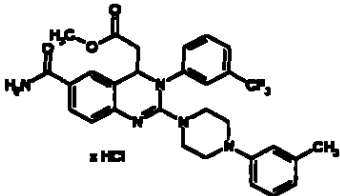
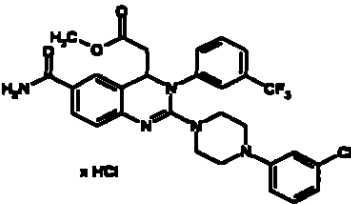
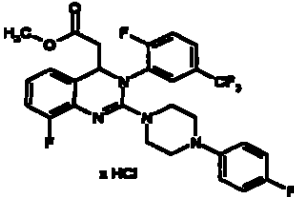
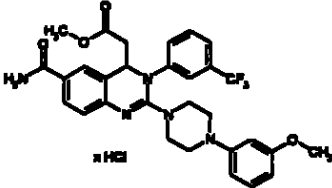
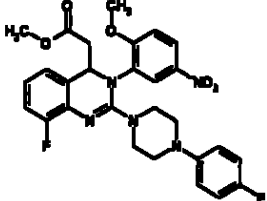
HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,73$ min

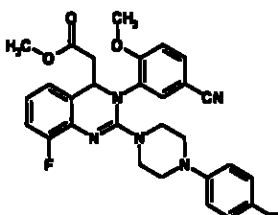
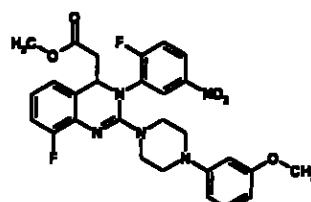
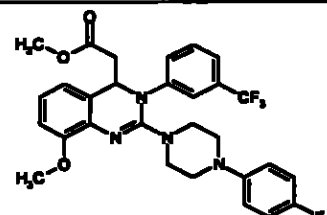
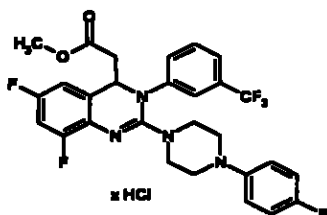
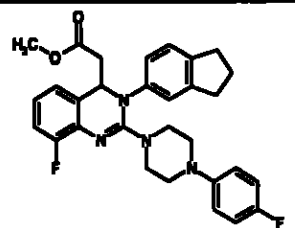
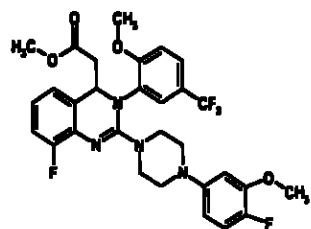
EM (ESI-pos) $m/z = 612$ (M+H)⁺

Los ejemplos 50A a 112A de la tabla 1 pueden prepararse según las instrucciones de trabajo generales [A] a [G] a partir de los correspondientes
15 compuestos de partida

Tabla 1

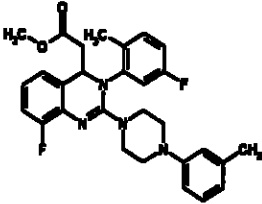
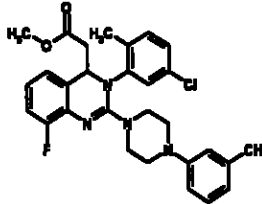
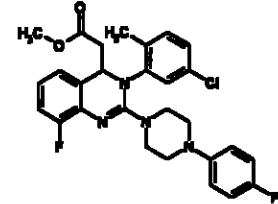
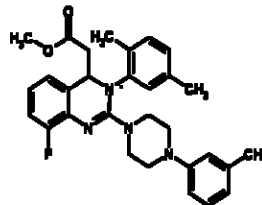
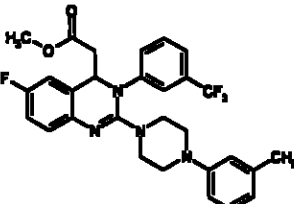
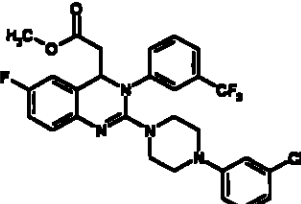
Nº ejemplo	Estructura	R_t [min]	Proced HPLC	EM ESİpos [M + H] ⁺
50A	 x HCl	4,53	1	561 [M+H-HCl] ⁺

Nº ejemplo	Estructura	R _t [min]	Proced HPLC	EM ESpos [M + H] ⁺
51A		4,22	1	556 [M+H-HCl] ⁺
52A		4,36	1	552 [M+H-HCl] ⁺
53A		4,37	1	572 [M+H-HCl] ⁺
54A		4,54	1	549 [M+H-HCl] ⁺
55A		4,27	1	568 [M+H-HCl] ⁺
56A		4,30	1	538

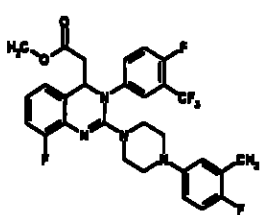
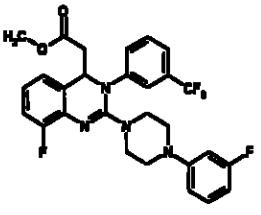
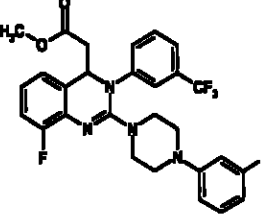
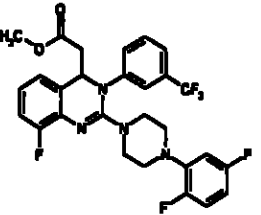
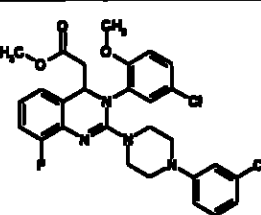
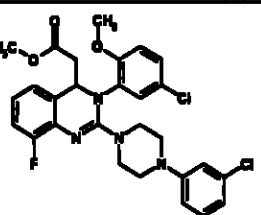
N° ejemplo	Estructura	R _t [min]	Proced HPLC	EM ESipos [M + H] ⁺
57A		4,28	1	518
58A		4,41	1	538
59A		4,82	1	557
60A		4,61	1	549 [M+H-HCl] ⁺
61A		4,89	1	517
62A		4,81	6	605

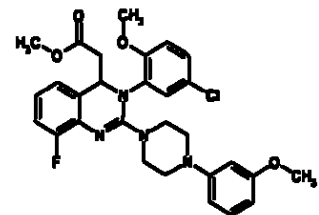
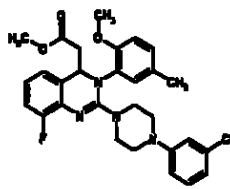
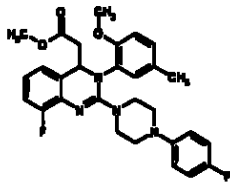
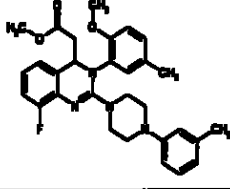
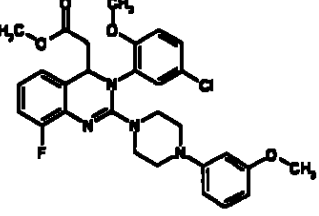
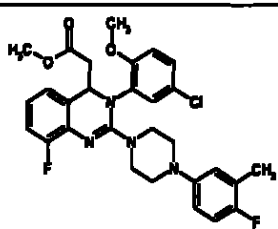
Nº ejemplo	Estructura	R _t [min]	Proced HPLC	EM ESIspos [M + H] ⁺
69A		4,76	1	563
70A		4,81	1	581
71A		5,21	1	581
72A		5,12	1	575
73A		4,98	1	559
74A		4,86	1	591

Nº ejemplo	Estructura	R _t [min]	Proced HPLC	EM ESpos [M + H] ⁺
75A		4,86	6	593
76A		4,94	1	547
77A		4,82	1	539
78A		4,92	1	589
79A		4,57	1	582
80A		2,38	3	495

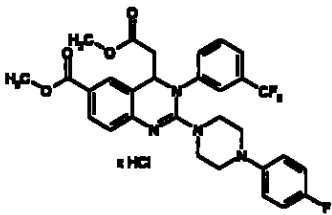
Nº ejemplo	Estructura	R _t [min]	Proced HPLC	EM ESIspos [M + H] ⁺
81A		1,95	9	491
82A		1,97	9	507
83A		1,93	9	511
84A		1,90	9	487
85A		4,87	1	541
86A		4,91	1	561

Nº ejemplo	Estructura	R _t [min]	Proced HPLC	EM ESIspos [M + H] ⁺
87A		4,76	1	557
88A		4,65	1	552
89A		4,77	1	568
90A		4,62	1	564
91A		5,00	1	609
92A		4,70	1	563

Nº ejemplo	Estructura	R _t [min]	Proced HPLC	EM ESIspos [M + H] ⁺
93A				577
94A		4,74	1	545
95A		4,90	1	605
96A		4,83	1	563
97A		4,82	1	537
98A		4,90	1	557

Nº ejemplo	Estructura	R _t [min]	Proced HPLC	EM ESipos [M + H] ⁺
99A		4,81	1	553
100A				
101A		4,78	1	521
102A		4,73	1	517
103A		3,10	16	533
104A		2,75	17	555

N° ejemplo	Estructura	R _t [min]	Proced HPLC	EM ESIspos [M + H] ⁺
105A		2,95	17	555
106A		4,74	1	545
107A		4,93	1	541
108A		5,08	1	575
109A		4,88	1	563
110A		4,54	1	531 [M+H-HCl] ⁺

Nº ejemplo	Estructura	R _t [min]	Proced HPLC	EM ESpos [M + H] ⁺
111A		4,54	1	571 [M+H-HCl] ⁺

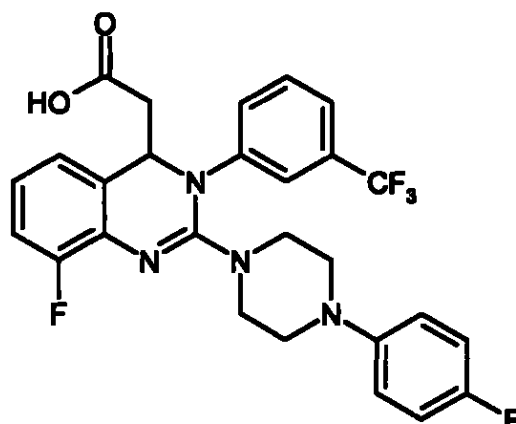
Ejemplos de realización

Instrucciones de trabajo generales [H] saponificación de ésteres del ácido quinazolinilacético

- 5 Se disuelven 1,0 equivalentes de éster del ácido quinazolinilacético en dioxano y se añaden 5,0 equivalentes de lejía de sosa 1 N Se deja agitar durante 16 horas a 80°C y después de terminada la reacción (control de reacción mediante HPLC analítica), se concentra la preparación El residuo se recoge después en agua y se ajusta a pH 5 con ácido clorhídrico 1 N Se filtra el precipitado formado,
- 10 se lava con un poco de agua y dietiléter y se seca a alto vacío a temperatura ambiente Como alternativa, el precipitado puede filtrarse a través de un cartucho Extrelut, lavarse con acetato de etilo y concentrarse el filtrado En caso de que la pureza del producto no sea suficientemente alta, se purifica mediante HPLC preparativa en fase inversa (procedimiento 2 o procedimiento 5) o en gel de sílice
- 15 con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo

Ejemplo 1

Ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 37 mg (0,07 mmol) del éster metílico del ejemplo 19A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [H] 29 mg (80% d t) de producto

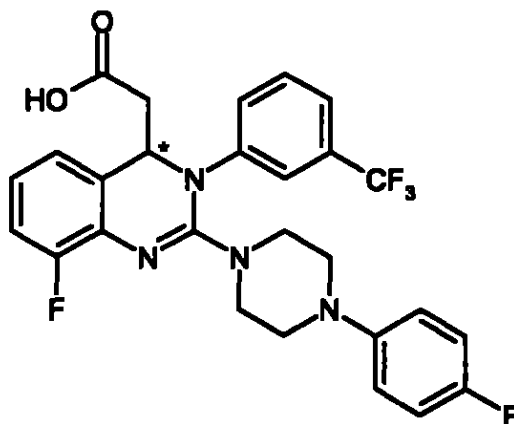
5 HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,49$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 530,7$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 7,59 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,37 (t, 2H), 7,02-6,95 (m, 3H), 6,93-6,85 (m, 4H), 5,24 (dd, 1H), 2,98 (db, 4H), 2,91 (db, 4H), 2,73 (dd, 1H), 2,54 (dd, 1H)

10 Ejemplo 2

Ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 695 mg (1,27 mmol) del éster metílico del ejemplo 20A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [H] 488 mg (64% d t) de producto

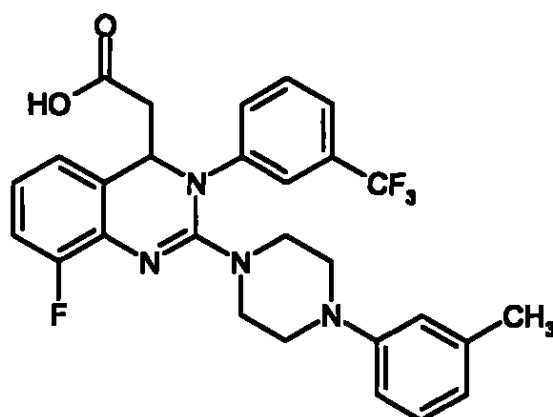
HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,59$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 530,8 (M+H)^+$

RMN ^1H (400MHz, CD_3CN) δ [ppm] = 7,60 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 3H), 7,03-6,86 (m, 7H), 5,26-5,23 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 4H), 2,99-2,90 (m, 4H), 2,75 (dd, 1H), 2,56 (dd, 1H)

5 Ejemplo 3

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 34 mg (0,06 mmol) del éster metílico del ejemplo 23A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [H] 30 mg (90% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,56$ min

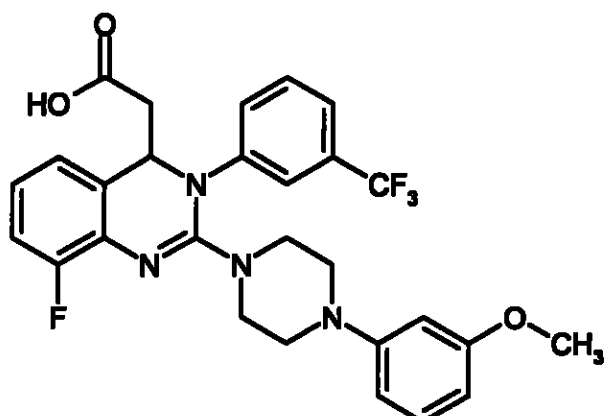
EM (ESI-pos) $m/z = 526,9 (M+H)^+$

RMN ^1H (200 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm] = 7,64 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,11-6,90 (m, 3H), 6,72-6,59 (m, 4H), 5,33-5,25 (m, 1H), 3,52 (db, 4H), 3,02 (db, 4H), 2,69-2,55 (m, 2H, parcialmente bajo la señal de DMSO), 2,23 (s, 3H)

Ejemplo 4

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

- 67 -



A partir de 36 mg (0,07 mmol) del éster metílico del ejemplo 25A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [H] y después de cromatografía (procedimiento 2) 28 mg (77% d t) de producto

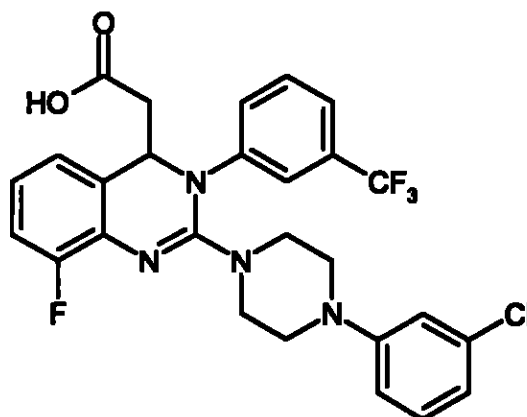
5 HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,46$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 542,9$ ($M+H$)⁺

¹H-RMN (200MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 7,67 (s, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,14-6,94 (m, 3H), 6,51-6,35 (m, 4H), 5,35-5,25 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,50 (d_b, 4H), 3,06 (d_b, 4H), 2,58-2,52 (m, 2H)

10 Ejemplo 5

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 38 mg (0,07 mmol) del éster metílico del ejemplo 35A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [H] 25 mg (66% d t) de producto

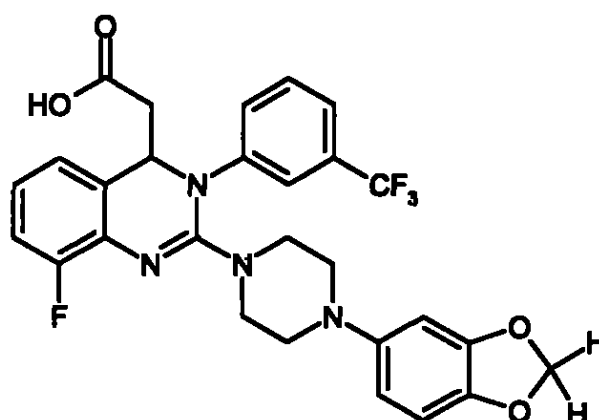
HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,64$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 546,9$ ($M+H$)⁺

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 7,66 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,10-6,78 (m, 6H), 5,33-5,26 (m, 1H), 3,51 (db, 4H), 3,11 (db, 4H), 2,61-2,55 (m, 2H)

5 Ejemplo 6

Ácido {8-fluoro-2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 173 mg (0,30 mmol) del éster metílico del ejemplo 36A se
10 obtienen según las instrucciones de trabajo generales [H] 79 mg (46% d t) de
producto

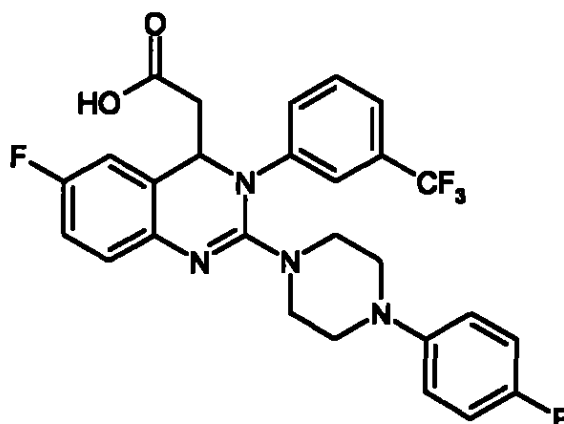
HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,44$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 557,2$ ($M+H$)⁺

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7,47 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 3H), 7,03-
15 6,89 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,22 (dd, 1H), 5,87 (s, 2H),
5,20-5,15 (m, 1H), 3,59 (sb, 3H), 2,94-2,85 (m, 5H), 2,59 (dd, 1H)

Ejemplo 7

Ácido {6-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



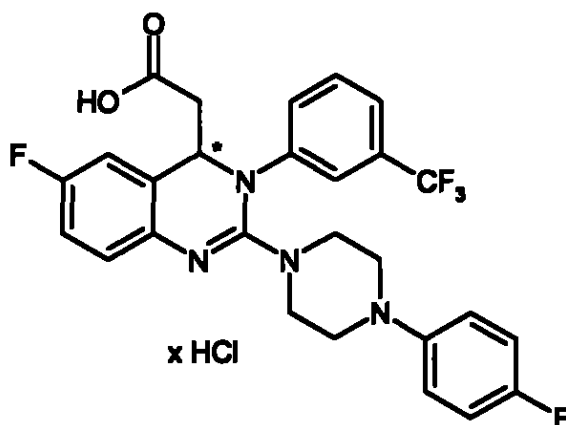
A partir de 42 mg (0,08 mmol) del éster metílico del ejemplo 21A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [H] 34 mg (76% d t) de producto

5 HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,63$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 530,9$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 8

Clorhidrato del ácido {6-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



10

A partir de 350 mg (0,64 mmol) del éster del ejemplo 22A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [H] 284 mg (83% d t) de producto

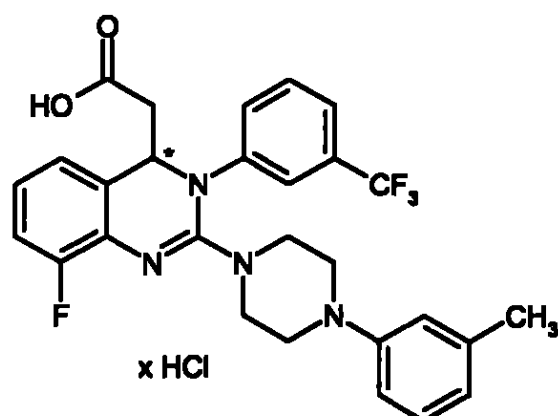
HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,53$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 530,8$ ($M+H-HCl$)⁺

15 RMN ¹H (400MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 7,62 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,43-7,41 (d, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 2H), 6,91-6,85 (m, 3H), 5,23 (dd, 1H), 3,55 (s_b, 3H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,94 (s_b, 4H), 2,80 (dd, 1H)

Ejemplo 9

Clorhidrato del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



- 5 A partir de 1,10 g (1,93 mmol) del éster del ejemplo 24A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [H] 1,04 g (91% d t) de producto. Después de la separación enantiomérica según el procedimiento 4 se obtiene el producto como enantiómero A

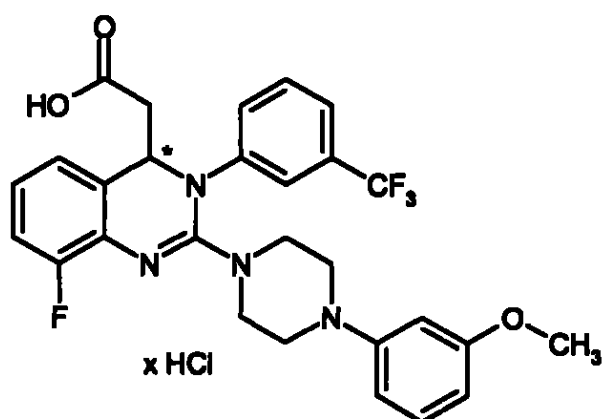
HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,68$ min

- 10 EM (ESI-pos) $m/z = 526,9$ ($M+H-HCl$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 7,61 (s, 1H), 7,49-7,38 (m, 3H), 7,10-6,89 (m, 4H), 6,71-6,65 (m, 3H), 5,26 (dd, 1H), 3,60-3,52 (m, 4H), 3,03-2,95 (m, 4H), 2,76 (dd, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,25 (s, 3H)

Ejemplo 10

- 15 Clorhidrato del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 437 mg (0,79 mmol) del éster del ejemplo 26A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [H] 344 mg (72% d t) de producto

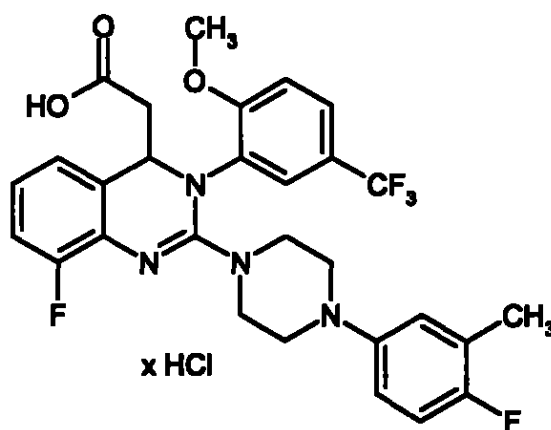
HPLC (procedimiento 1) R_t = 4,48 min

EM (ESI-pos) m/z = 543,0 (M+H-HCl)⁺

5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 7,61 (s, 1H), 7,49-7,38 (m, 3H), 7,14-6,89 (m, 4H), 6,47-6,39 (m, 3H), 5,26 (dd, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,60-3,54 (m, 4H), 3,07-3,00 (m, 4H), 2,77 (dd, 1H), 2,57 (dd, 1H)

Ejemplo 11

Clorhidrato del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[6-metoxi-
10 3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



A partir de 1,03 g (1,75 mmol) del producto bruto del éster del ejemplo 27A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [H] y después de cromatografía según el procedimiento 5, así como suspensión posterior del
15 producto en metanol/ácido clorhídrico 1 N y evaporación repetida del disolvente, 283 mg (22% d t) de clorhidrato

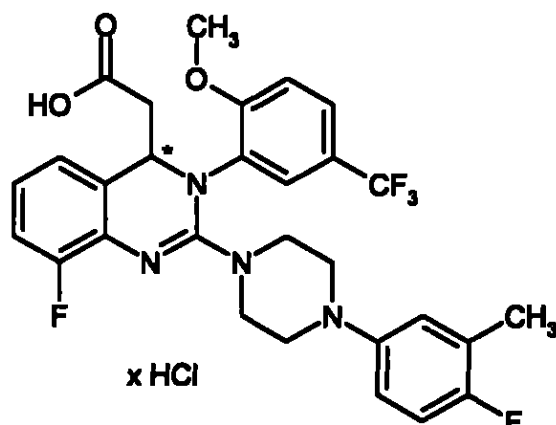
HPLC (procedimiento 1) R_t = 4,58 min

EM (ESI-pos) m/z = 575,2 (M+H-HCl)⁺

20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 8,17 (s, 0,66H), 7,69 (d, 1H), 7,55-7,30 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,16 (d, 0,6H), 7,09-7,04 (m, 2H), 5,33-5,27, 5,12-5,06 (2x m, 1H), 4,08-3,35 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,80-2,76 (m, 1H), 2,25 (s, 3H)

Ejemplo 12

Clorhidrato del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[6-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



Antes de la separación enantiomérica, se recogen 268 mg del clorhidrato del ejemplo 11 en diclorometano y se extrae la fase orgánica dos veces con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases acuosas reunidas se extraen una vez con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se separa el disolvente a vacío. Se obtienen 204 mg (86% d t) de la base libre. Partiendo de ella, se obtienen después de separación enantiomérica (procedimiento 4) y nueva purificación mediante HPLC preparativa (procedimiento 5), así como posterior suspensión del producto en metanol/ácido clorhídrico 1 N y nueva evaporación del disolvente, 80 mg (78% d t) del enantiómero A.

HPLC (procedimiento 6) $R_t = 4,66$ min

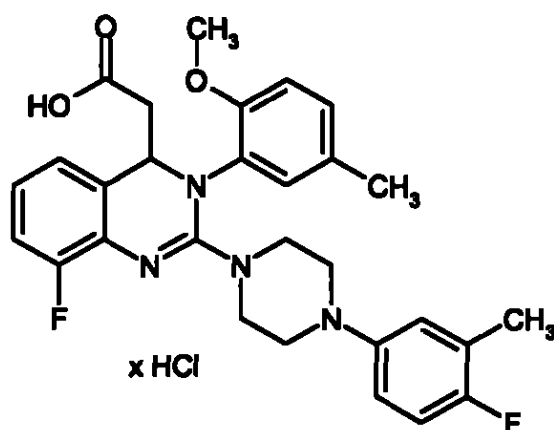
EM (ESI-pos) $m/z = 575,2$ ($M+H-HCl$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 8,17 (s, 0,66H), 7,69 (d, 1H), 7,45-7,30 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,15 (d, 0,7H), 7,08-7,01 (m, 2H), 5,32-5,27, 5,11-5,07 (2x m, 1H), 4,06-3,50 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,33-3,24 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,24, 2,23 (2x s, 3H)

20 Ejemplo 13

Clorhidrato del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[6-metoxi-3-metilfenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

- 73 -



A partir de 183 mg (0,34 mmol) de producto bruto del éster del ejemplo 28A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [H] y después de cromatografía según el procedimiento 5 y posterior suspensión del producto en metanol/ácido clorhídrico 1 N y nueva evaporación del disolvente, 135 mg (67% d t) de clorhidrato

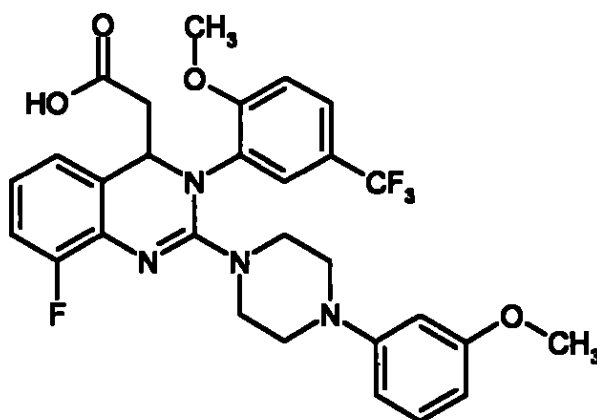
HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,67$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 521,2$ ($M+H-HCl$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 7,69-7,42 (m, 4H), 7,25-7,06 (m, 5H), 6,93-6,78 (m, 1H), 5,24-5,21, 5,06-5,03 (2x m, 1H), 4,00-3,35 (m, 8H), 3,21-3,08 (m, 1H), 3,01-2,77 (m, 1H), 2,34, 2,20 (2x s, 3H), 2,26 (s, 3H)

Ejemplo 14

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



15

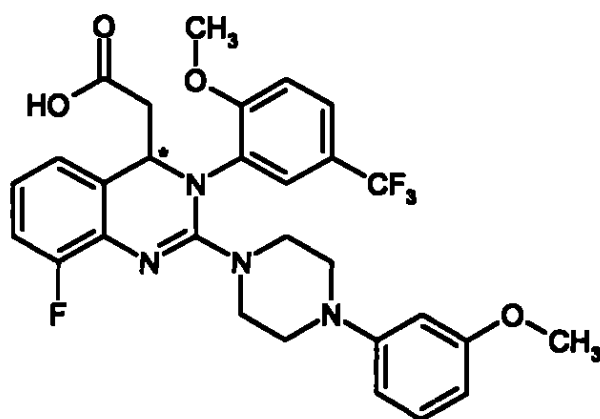
En 40 ml de dioxano se mezclan 878 mg (1,5 mmol) de éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-

3,4-dihidro-4-quinazolinil)acético (ejemplo 31A) a temperatura ambiente con 179,6 mg (4,49 mmol) de hidróxido de sodio, y se agita durante 2 horas a 50°C. A continuación, se lleva a pH 4-5. El producto se filtra, se lava con agua y se seca a vacío.

- 5 Rendimiento 801 mg (93% d t)
 HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,5$ min
 EM (ESI-pos) $m/z = 573$ (M+H)⁺

Ejemplo 15

- Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-
 10 3,4-dihidro-4-quinazolinil)acético



- Después de la separación enantiomérica (procedimiento 11) de 500 mg de racemato (ejemplo 14), se purifica el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice y a continuación se disuelve en lejía de sosa 1 N y se extrae con dietiléter. Después de acidificar con ácido clorhídrico 1 N, se filtra el producto y se
 15 seca a vacío.

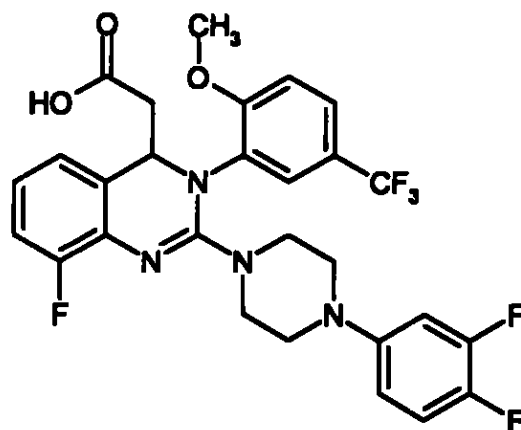
- Rendimiento 105 mg (21% d t)
 EM (ESI-pos) $m/z = 573$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 2,4-2,5 (m, 1H), 2,7-3,1 (m, 5H),
 20 3,3-3,6 (m, 4H), 3,7 (s, 3H), 3,7-3,9 (s_b, 3H), 4,8-5,05 (s_b, 1H), 6,3-6,4 (m, 2H), 6,4-6,5 (m, 1H), 6,8-7,65 (m, 6H), 12,5 (s_b, 1H)

 Como alternativa, se obtiene el producto diano haciendo reaccionar el éster enantioméricamente puro del ejemplo 43A según las instrucciones de trabajo.

generales [H] A partir de 111 g (0,19 mol) de éster se obtienen 69 g (63% d t) de producto diana

Ejemplo 16

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3,4-difluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-
5 fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



En 40 ml de dioxano se agitan durante 2 horas a 50°C 881 mg (1,49 mmol) de éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3,4-difluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético (ejemplo 32A) con
10 178 mg (4,46 mmol) de hidróxido de sodio Después de acidificar con ácido clorhídrico 1 N, se separa por filtración con succión el producto, se lava con agua y se seca a vacío

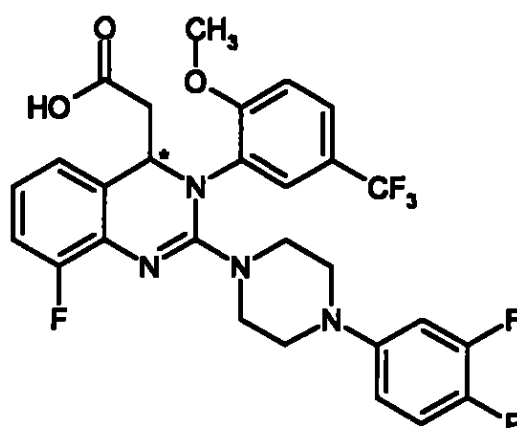
Rendimiento 775 mg (90% d t)

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,5$ min

15 EM (ESI-pos) $m/z = 579$ (M+H)⁺

Ejemplo 17

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3,4-difluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-
fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



Después de la separación enantiomérica (procedimiento 12) de 500 mg (0,86 mmol) de racemato (ejemplo 16), se purifica el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano, diclorometano/metanol 20 1, 10 1), se disuelve en lejía de sosa 1 N y se extrae con dietiléter. La fase acuosa se lleva a pH 4-5 con ácido clorhídrico 1 N, se filtra el producto, se lava con agua y se seca a vacío.

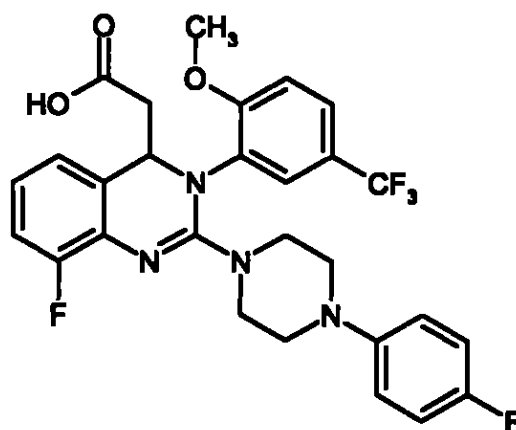
Rendimiento 86 mg (17% d t)

EM (ESI-pos) $m/z = 579 (M+H)^+$

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 2,6-3,1 (m, 6H), 3,25-3,6 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 4,85 (s, 1H), 6,6-6,7 (m, 1H), 6,7-7,7 (m, 9H), 12,5 (s, 1H)

Ejemplo 18

Ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



15

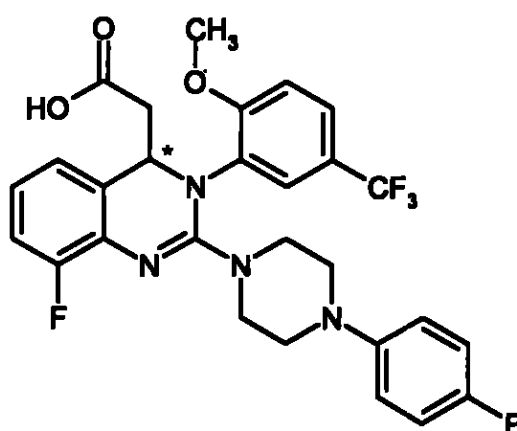
En 800 ml de dioxano se agitan durante 4 horas a 50°C 15 g (26,11 mmol) de éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-

(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético (ejemplo 30A) con 3,13 g (78,32 mmol) de hidróxido de sodio. Después de destilar el disolvente, se disuelve el residuo en 500 ml de agua, se acidifica y se separa por filtración por succión el precipitado. El producto se lava con agua y se seca a vacío.

- 5 Rendimiento 14,5 g (99% d t)
 HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,5$ min
 EM (ESI-pos) $m/z = 561$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 19

- Ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-
 10 3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



- Se separan 14,2 g (25,33 mmol) de racemato (ejemplo 18) (procedimiento
 13). El producto bruto se disuelve en 250 ml de una solución de hidróxido de sodio
 0,5 N y a continuación se purifica mediante extracción con dietiléter. Después de
 15 acidificar la fase acuosa con ácido clorhídrico, se filtra el producto, se lava con
 agua y se seca a vacío.

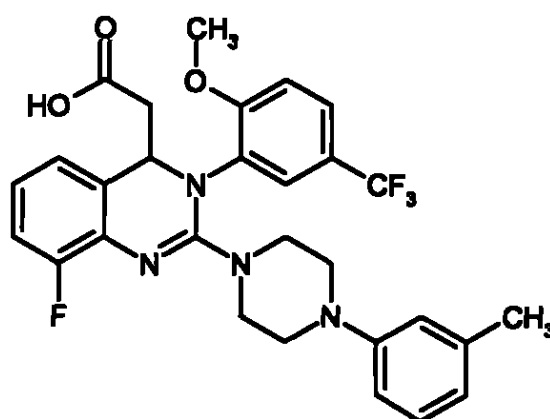
- Rendimiento 5,85 g (41% d t)
 EM (ESI-pos) $m/z = 561$ ($M+H$)⁺
 HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,5$ min
 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 2,6-3,0 (m, 6H), 3,3-3,6 (m, 4H),
 3,6-4,0 (s_b, 3H), 4,8-5,2 (s_b, 1H), 6,7-7,75 (m, 10H), 12,2-12,8 (s_b, 1H)

 Como alternativa, se obtiene el producto diano haciendo reaccionar el éster enantioméricamente puro del ejemplo 42A según las instrucciones de trabajo.

generales [H] A partir de 120 g (0,21 mol) de éster, se obtienen 96 g (81% d t) de producto diana

Ejemplo 20

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-
5 3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



En 40 ml de dioxano, se agitan durante 2 horas a 50°C 892 mg (1,56 mmol) de éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético (ejemplo 33A) con 187,6 mg
10 (4,69 mmol) de hidróxido de sodio. Después de separar el disolvente, se suspende el residuo en agua y se ajusta a pH 4-5 con ácido clorhídrico 1 N. Después de filtrar, se lava el producto con agua y se seca a vacío.

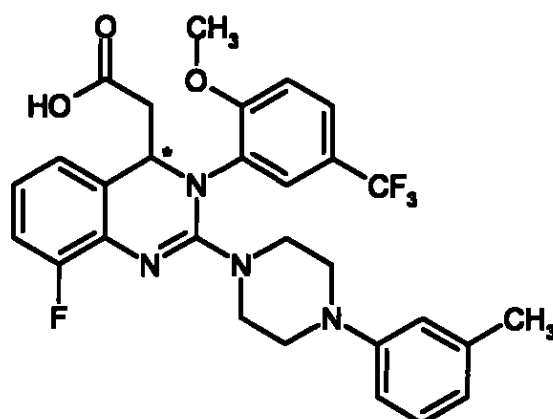
Rendimiento 788 mg (91% d t)

EM (ESI-pos) m/z = 557 (M+H)⁺

15 HPLC (procedimiento 6) R_t = 4,5 min

Ejemplo 21

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-
3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



Se realiza la separación enantiomérica (procedimiento 13) de 500 mg (0,9 mmol) de racemato (ejemplo 20). A continuación, se disuelve el producto bruto en lejía de sosa 1 N, se extrae con dietiléter y se lleva la fase acuosa a pH 4-5 con ácido clorhídrico 1 N. El producto se separa por filtración con succión, se lava con agua y se seca a vacío.

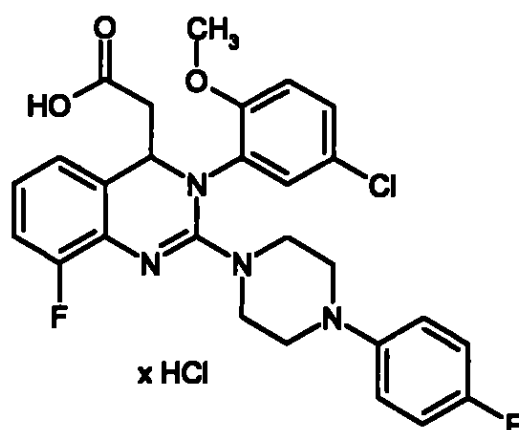
Rendimiento 104 mg (21% d t)

EM (ESI-pos) $m/z = 557 (M+H)^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 2,2 (s, 3 H), 2,35-2,5 (m, 1H), 2,6-3,1 (m, 5H), 3,3-3,6 (m, 4), 3,8 (s, 3 H), 4,9 (s, 1H), 6,5-6,7 (m, 3H), 6,8-7,7 (m, 7H), 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 22

Clorhidrato del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[6-metoxi-3-clorofenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



15

A partir de 621 mg (1,15 mmol) del éster del ejemplo 28A se obtienen según las instrucciones de trabajo generales [H], y después de purificación mediante

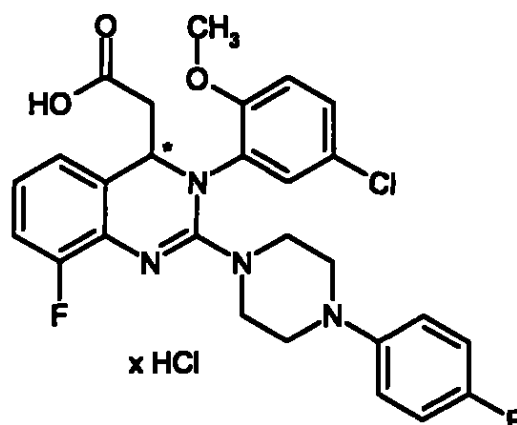
HPLC preparativa (procedimiento 5) y coevaporación con metanol/ácido clorhídrico 1 N, 330 mg (51% d t) de producto

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,58$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 527,0$ ($M+H-HCl$)⁺

5 **Ejemplo 23**

Clorhidrato del ácido {8-fluoro-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[6-metoxi-3-clorofenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



10 A partir de 320 mg (0,06 mmol) del racemato del ejemplo 22 se obtienen después de separación enantiomérica cromatográfica (procedimiento 4), así como posterior suspensión del producto en metanol/ácido clorhídrico 1N y nueva evaporación del disolvente, 174 mg (50% d t) de clorhidrato

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,51$ min

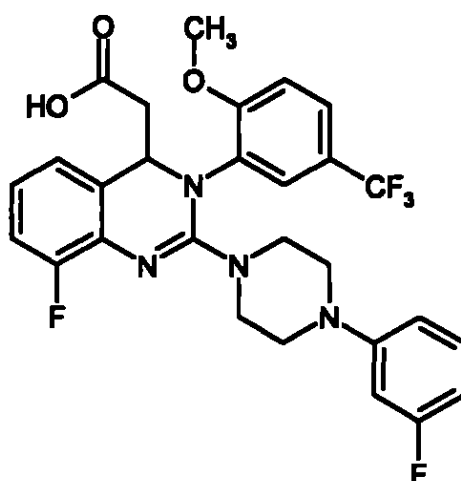
EM (ESI-pos) $m/z = 527,1$ ($M+H-HCl$)⁺

15 RMN ¹H (400MHz, CD₃CN) δ [ppm] = 7,29 (dd, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 4H), 6,87-6,83 (m, 2H), 5,08 (t, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,56 (s, 4H), 3,03-2,92 (m, 5H), 2,72 (dd, 1H)

Ejemplo 24

20 Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético

- 81 -



En 15 ml de dioxano se mezclan 117 mg (0,2 mmol) de éster metílico del ácido {8-fluoro-2-[4-(3-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético (ejemplo 34A) con 0,61 ml de lejía de sosa 1 N y se agita durante 3 horas a 50°C. Después de separar el disolvente, se suspende el residuo en agua y se ajusta a pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado se separa por filtración con succión, se lava con agua y se seca a vacío.

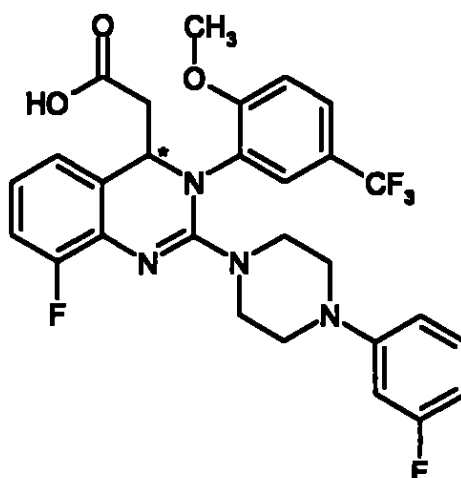
Rendimiento 76 mg (67% d t)

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,6$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 561$ (M+H)⁺

Ejemplo 25

Ácido {8-fluoro-2-[4-(3-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



Se separan 52 mg (0,09 mmol) del racemato (ejemplo 24) en los

enantiómeros (procedimiento 13) A continuación, se purifica el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (ácido acético, diclorometano/metanol 10 1) y se seca a vacío

Rendimiento 12,3 mg (24% d t)

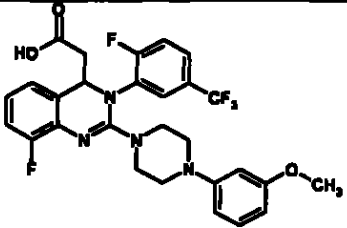
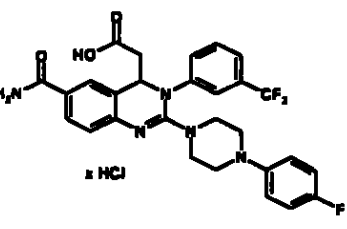
5 LC-EM (procedimiento 7) $R_t = 2,50$ min

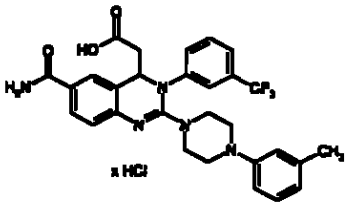
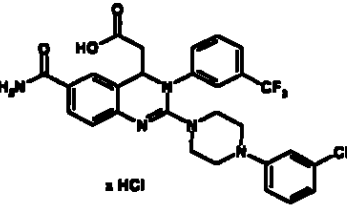
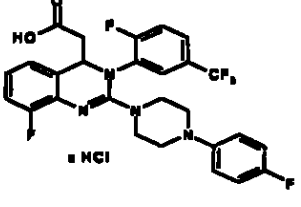
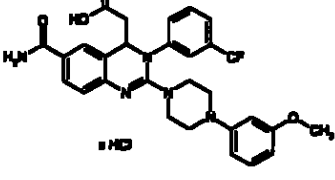
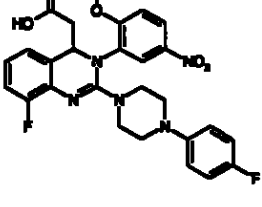
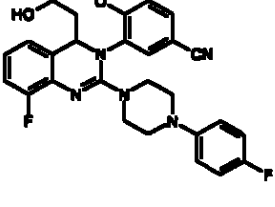
EM (ESI-pos) $m/z = 561$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 2,35-2,5 (m, 1H), 2,7-3,1 (m, 5H), 3,3-3,6 (m, 4H), 3,8 (s_b, 3H), 4,8-4,9 (m, 1H), 6,45-6,6 (m, 1H), 6,6-6,7 (m, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 6,98-7,1 (m, 1H), 7,1-7,6 (m, 4H), 12,4 (s_b, 1H)

10 Los ejemplos 26 a 34 y 36 a 89 de la tabla 2 pueden prepararse según las instrucciones de trabajo generales [A] a [H] a partir de los correspondientes compuestos de partida y el ejemplo 35 como se describe a continuación en la tabla 2

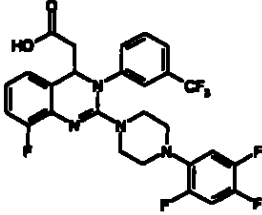
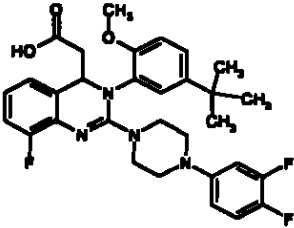
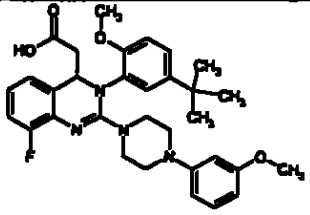
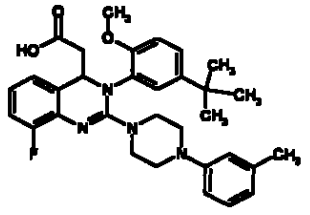
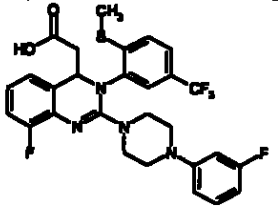
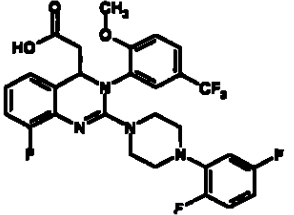
Tabla 2

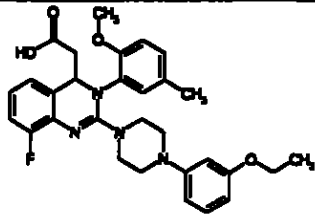
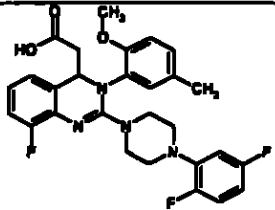
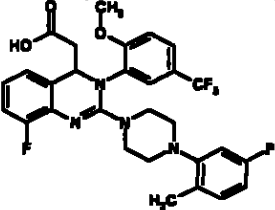
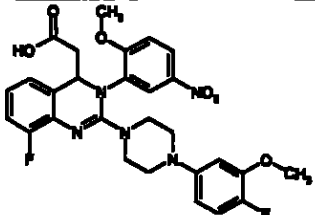
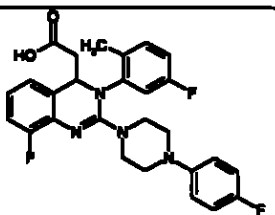
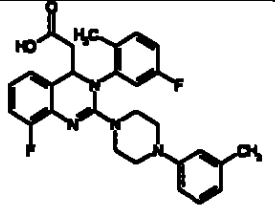
Nº de ejem plo	Estructura	Peso molecular [g/mol]	Ejemplo de compuesto partida	R _t [min]	Proc HPLC	EM
26		597,0	50A	4,53	1	561 [M+H- HCl] ⁺
27		592,0	51A	4,22	1	556 [M+H- HCl] ⁺

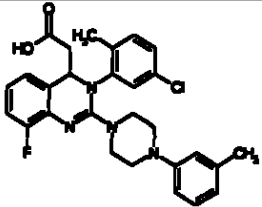
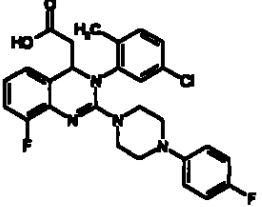
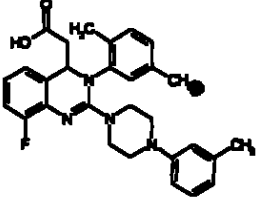
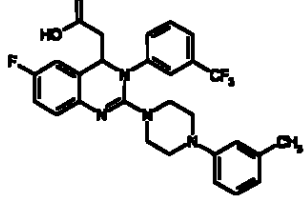
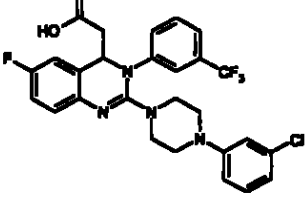
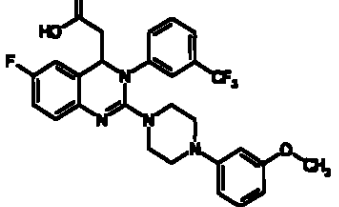
N° de ejem plo	Estructura	Peso molecular [g/mol]	Ejemplo de compuesto partida	R _t [min]	Proc HPLC	EM
28		588,0	52A	4,36	1	552 [M+H- HCl] ⁺
29		608,4	53A	4,37	1	572 [M+H- HCl] ⁺
30		584,9	54A	4,54	1	548 [M+H- HCl] ⁺
31		604,0	55A	4,27	1	568 [M+H- HCl] ⁺
32		537,5	56A	4,30	1	538 [M+H] ⁺
33		517,5	57A	4,28	1	518 [M+H] ⁺

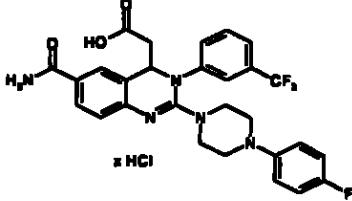
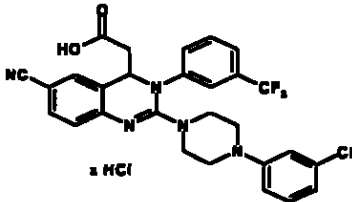
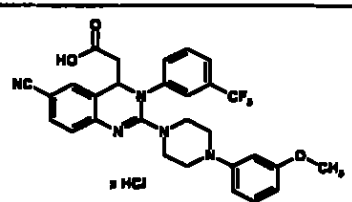
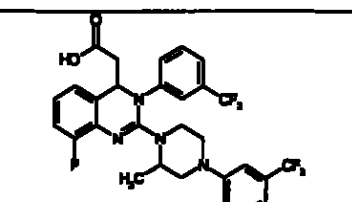
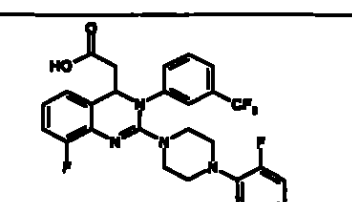
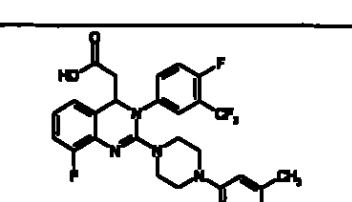
Nº de ejem plo	Estructura	Peso molecular [g/mol]	Ejemplo de compuesto partida	R _t [min]	Proc HPLC	EM
34		537,5	58A	4,41	1	538 [M+H] ⁺
35		565,0	89	4,47	1	529 [M+H- HCl] ⁺
36		584,9	60A	4,61	1	549 [M+H- HCl] ⁺
37		502,6	61A	4,6	1	503 [M+H] ⁺
38		590,6	62A	4,6	6	591 [M+H] ⁺
39		590,6	63A	4,53	1	591 [M+H] ⁺

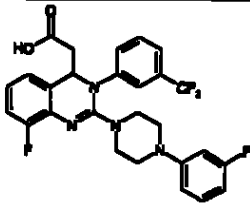
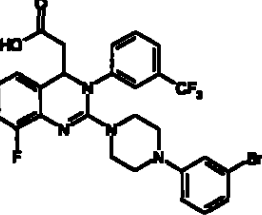
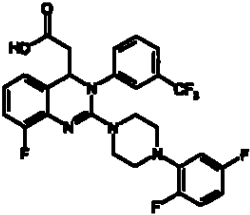
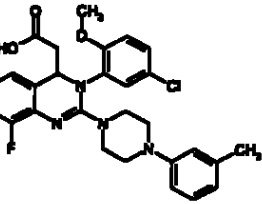
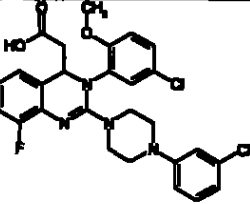
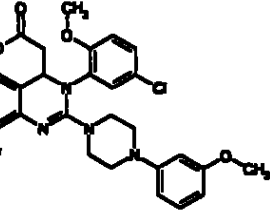
Nº de ejem plo	Estructura	Peso molecular [g/mol]	Ejemplo de compuesto partida	R _t [min]	Proc HPLC	EM
40		576,6	64A	4,5	6	577 [M+H] ⁺
41		594,6	65A	4,5	6	595 [M+H] ⁺
42		588,6	66A	4,4	6	589 [M+H] ⁺
43		572,6	67A	4,5	6	573 [M+H] ⁺
44		548,6	68A	4,9	1	549 [M+H] ⁺
45		548,5	69A	4,67	1	549 [M+H] ⁺

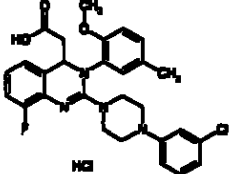
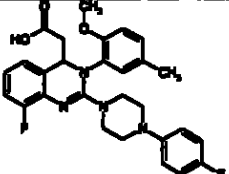
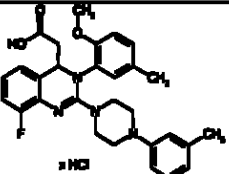
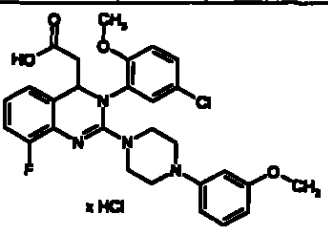
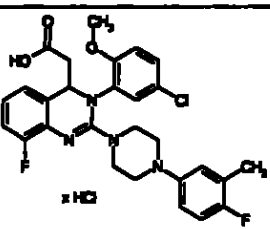
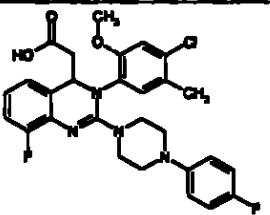
Nº de ejem plo	Estructura	Peso molecular [g/mol]	Ejemplo de compuesto partida	R _t [min]	Proc HPLC	EM
46		566,5	70A	4,60	1	567 [M+H] ⁺
47		566,6	71A	4,9	1	567 [M+H] ⁺
48		560,7	72A	4,8	1	561 [M+H] ⁺
49		544,7	73A	5,0	1	545 [M+H] ⁺
50		576,6	74A	4,6	1	577 [M+H] ⁺
51		578,5	75A	4,7	1	579 [M+H] ⁺

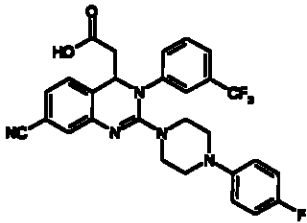
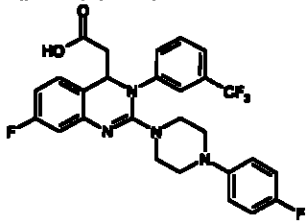
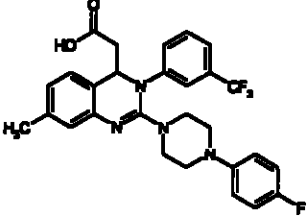
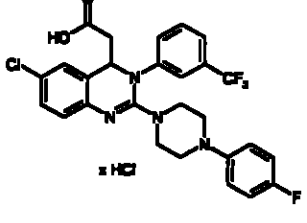
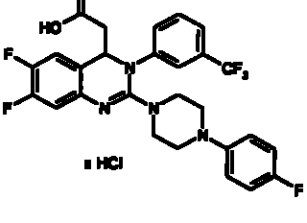
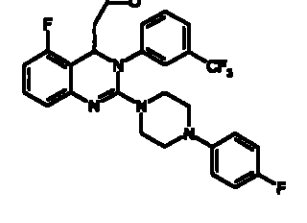
Nº de ejem plo	Estructura	Peso molecular [g/mol]	Ejemplo de compuesto partida	R _t [min]	Proc HPLC	EM
52		532,6	76A	4,6	1	561 [M+H] ⁺
53		524,5	77A	4,5	1	525 [M+H] ⁺
54		574,6	78A	4,7	1	575 [M+H] ⁺
55		567,6	79A	4,3	1	568 [M+H] ⁺
56		494,5	80A	2,77	10	495 [M+H] ⁺
57		490,6	81A	1,94	9	491 [M+H] ⁺

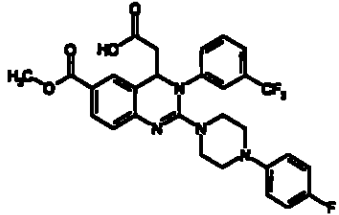
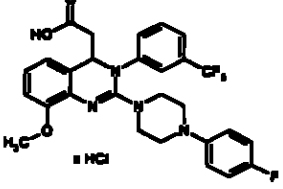
N° de ejem plo	Estructura	Peso molecular [g/mol]	Ejemplo de compuesto partida	R _t [min]	Proc HPLC	EM
58		507,0	82A	1,97	9	507 [M+H] ⁺
59		511,0	83A	1,93	9	511 [M+H] ⁺
60		486,6	84A	1,90	9	487 [M+H] ⁺
61		526,5	85A	4,69	1	527 [M+H] ⁺
62		545,0	86A	3,57	8	547 [M+H] ⁺
63		542,5	87A	3,37	8	543 [M+H] ⁺

Nº de ejem plo	Estructura	Peso molecular [g/mol]	Ejemplo de compuesto partida	R _t [min]	Proc HPLC	EM
64		574,0	88A	4,43	1	538 [M+H- HCl] ⁺
65		590,4	89A	4,58	1	554 [M+H- HCl] ⁺
66		586,0	90A	4,41	1	550 [M+H- HCl] ⁺
67		594,5	91A	4,82	1	595 [M+H] ⁺
68		548,5	92A	4,66	1	549 [M+H] ⁺
69		562,5	93A	4,74	1	563 [M+H] ⁺

N° de ejem plo	Estructura	Peso molecular [g/mol]	Ejemplo de compuesto partida	R _t [min]	Proc HPLC	EM
70		530,5	94A	4,62	1	531 [M+H] ⁺
71		591,4	95A	4,76	1	591 [M+H] ⁺
72		548,5	96A	4,63	1	549 [M+H] ⁺
73		523,0	97A	4,65	1	523 [M+H] ⁺
74		543,4	98A	4,67	6	543 [M+H] ⁺
75		539,0	99A	4,56	6	539 [M+H] ⁺

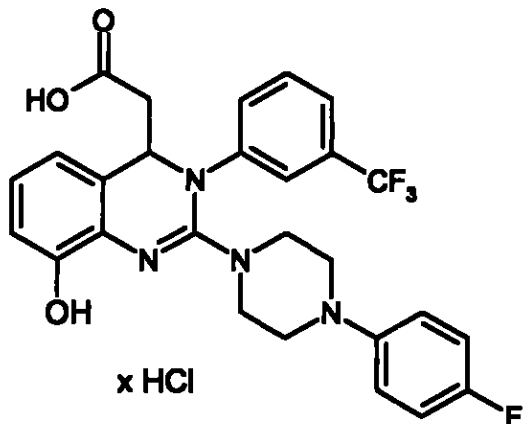
Nº de ejem plo	Estructura	Peso molecular [g/mol]	Ejemplo de compuesto partida	R _t [min]	Proc HPLC	EM
76		559,5	100A	4,63	6	523 [M+H- HCl] ⁺
77		506,6	101A	4,52	6	507 [M+H] ⁺
78		539,0	102A	4,63	6	503 [M+H- HCl] ⁺
79		555,0	103A	4,41	6	519 [M+H- HCl] ⁺
80		577,5	104A	4,53	6	541 [M+H- HCl] ⁺
81		541,0	105A	4,68	1	541 [M+H] ⁺

Nº de ejem plo	Estructura	Peso molecular [g/mol]	Ejemplo de compuesto partida	R _t [min]	Proc HPLC	EM
82		537,5	45A	4,52	1	538 [M+H] ⁺
83		530,5	106A	4,51	1	531 [M+H] ⁺
84		526,5	107A	4,70	1	527 [M+H] ⁺
85		583,4	108A	4,61	1	547 [M+H- HCl] ⁺
86		585,0	109A	4,82	1	549 [M+H- HCl] ⁺
87		530,5	110A	4,54	1	531 [M+H] ⁺

Nº de ejemplo	Estructura	Peso molecular [g/mol]	Ejemplo de compuesto partida	R _t [min]	Proc. HPLC	EM
88		570,6	111A	4,54	1	571 [M+H] ⁺
89		579,0	59A	4,60	1	543 [M+H-HCl] ⁺

Ejemplo 35

Ácido {2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-8-hidroxi-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



5

Se disuelven 80 mg (0,14 mmol) de metiléter (ejemplo 89) en 2 ml de diclorometano y se mezclan a 0°C con 0,41 mmol de una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, se añaden otros 0,82 mmol de solución de tribromuro de boro y después de 24 horas otros 1,23 mmol. Se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción a continuación sobre hielo y se añaden 5 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. Se extrae con 25 ml de acetato de etilo

10

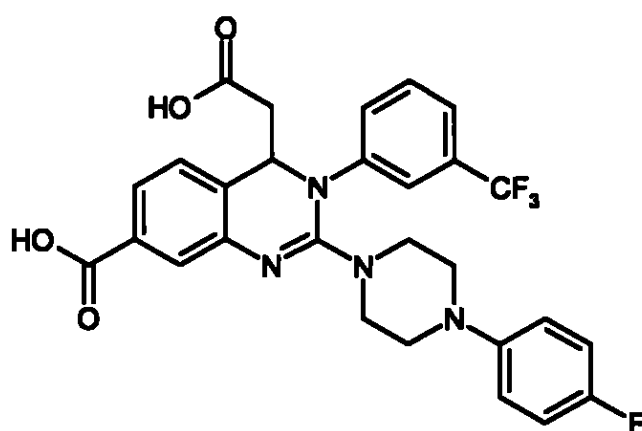
La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 50 mg (63% d t) de producto.

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,47$ min

5 EM (ESI-pos) $m/z = 529$ ($M+H-HCl$)⁺

Ejemplo 90

Ácido {7-hidroxicarbonil-2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-3-[5-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético



10 Se suspenden 100 mg (0,16 mmol) del éster del ejemplo 45A en ácido clorhídrico semiconcentrado y se agita la mezcla de reacción durante 42 horas a 90°C. Después de enfriar, se ajusta a pH= 4 con lejía de sosa al 20%, se filtra el residuo así formado, se lava con agua y se seca a vacío.

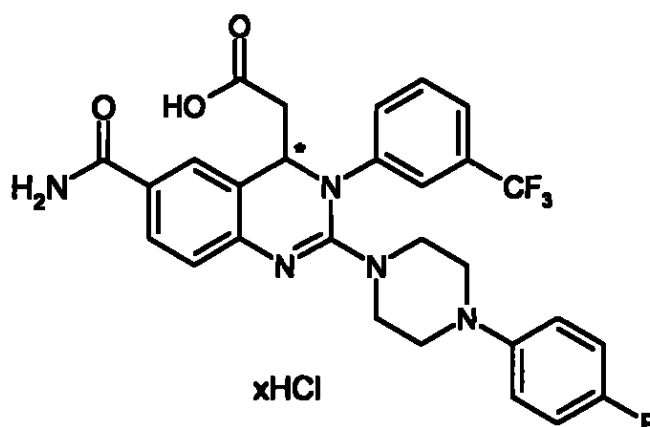
Rendimiento 64 mg (66% d t)

15 HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,38$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 557$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 91

Clorhidrato del ácido {6-(aminocarbonil)-2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il}acético



Se suspenden 500 mg (0,8 mmol) del éster *terc*-butilico del ejemplo 49A con 8 ml de una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano, y se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. La suspensión se
5 concentra y se seca a vacío.

Rendimiento 564 mg (99% d t)

HPLC (procedimiento 1) $R_t = 4,25$ min

EM (ESI-pos) $m/z = 556$ ($M+H-HCl$)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 12,94 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03-
10 7,95 (m, 2H), 7,92-7,65 (m, 4H), 7,09-6,91 (m, 4H), 5,50 (dd, 1H), 4,38-4,12 (m, 4H), 3,17-3,06 (m, 5H), 2,81 (dd, 1H)

B Evaluación de la actividad fisiológica

La actividad *in vitro* de los compuestos según la invención puede mostrarse
15 en los siguientes ensayos

Ensayo de citopatogenicidad anti-HCMV (anti-citomegalovirus humano)

Se utilizan los compuestos de ensayo en forma de soluciones 50 milimolar (mM) en dimetilsulfóxido (DMSO). Ganciclovir®, Foscarnet® y Cidofovir® sirven como compuestos de referencia. Después de la adición de 2 μ l de soluciones madre en DMSO respectivamente 50, 5, 0,5 y 0,05 mM a 98 μ l de medio de cultivo celular en las filas 2 A-H para determinación por duplicado, se llevan a cabo diluciones 1:2 con 50 μ l de medio cada vez hasta la fila 11 de la placa de 96 pocillos. Los pocillos de las filas 1 y 12 contienen cada uno 50 μ l de medio. A cada
20

pocillo se pipetea después 150 µl de una suspensión de 1×10^4 células (fibroblastos dérmicos normales humanos [NHDF]) (fila 1 =control celular), o a las filas 2-12 una mezcla de células NHDF infectadas con HCMV y no infectadas (M O I = 0,001 - 0,002), es decir, 1-2 células infectadas por 1000 células no infectadas. La fila 12 (sin sustancia) sirve como control viral. Las concentraciones de ensayo finales se encuentran a 250 - 0,0005 µM. Las placas de cultivo se incuban durante 6 días a 37°C / 5% de CO₂, es decir, hasta que se infectan todas las células en los controles virales (100% de efecto citopatógeno [ECP]). Los pocillos se fijan y colorean después mediante la adición de una mezcla de formalina y colorante Giemsa (30 minutos), se lavan con agua bidestilada y se secan en una cámara de secado a 50°C. Después, se evalúan visualmente las placas de cultivo con un microscopio suspendido (multiplicador de placa de cultivo de la compañía Technomara).

Pueden determinarse los siguientes datos de las placas de cultivo de ensayo

CC₅₀ (NHDF) = concentración de sustancia, en µM, a la que, en comparación con el control celular no tratado, no es perceptible ningún efecto citostático visible sobre las células,

CE₅₀ (HCMV) = concentración de sustancia, en µM, a la que el efecto ECP (efecto citopático) se inhibe un 50% en comparación con controles virales no tratados,

IS (Índice de selectividad) = CC₅₀ (NHDF) / CE₅₀ (HCMV)

Se representan los datos de actividad *in vitro* representativos para los compuestos según la invención en la tabla A

25 **Tabla A**

Nº ejemplo	CC ₅₀ NHDF [µM]	EC ₅₀ HCMV [µM]	IS HCMV
2	12	0,016	750

Nº ejemplo	CC ₅₀ NHDF [µM]	EC ₅₀ HCMV [µM]	IS HCMV
9	15	0,02	750
15	31	0,002	15500
19	17	0,002	8947
23	24	0,002	12632
29	47	0,07	671

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

Modelo HCMV Xenograft-Gelfoam®

5 Animales

Se adquieren ratones hembra de 3-4 semanas inmunodeficientes (16-18 g) Fox Chase SCID o Fox Chase SCID-NOD o SCID-beis de cnadores comerciales (Taconic M+B, Jackson, EE UU) Los animales se mantienen en condiciones estériles (incluyendo lecho de paja y alimento)

10 Cultivo de virus

Se cultiva citomegalovirus humano (HCMV), cepa Davis o AD169 *in vitro* en fibroblastos dérmicos normales embronanos humanos (células NHDF) Después de la infección de las células NHDF con una multiplicidad de infección (M O I) de 0,01-0,03, se recogen las células infectadas con virus 5-10 días después y se conservan en medio esencial mínimo (MEM), suero fetal bovino (SFB) al 10% con 10% de DMSO a -40°C Después de la dilución en sene de las células infectadas con virus en escalones de diez, se realiza la determinación de la titulación en placas de 24 pocillos con células NHDF confluentes tras coloración vital con rojo neutro

20 Preparación de esponjas, transplante, tratamiento y valoración

Se humedecen en primer lugar esponjas de colágeno de 1x1x1 cm de

tamaño (Gelfoam[®], compañía Pease & Lorey, n° cat 407534, K T Chong *et al* ,
"Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and
Chemotherapy", 1999, pág 439) con solución salina tamponada con fosfato
(PBS), se separan las burbujas de aire encerradas mediante desgasificación y
5 después se conservan en MEM + 10% de SFB Se desprenden 1×10^6 células
NHDF infectadas con virus (infección con HCMV-Davis o HCMV AD169 de M O I =
0,03) 3 horas después de la infección y se añaden gota a gota en 20 µl de MEM,
10 % de SFB a una esponja húmeda Aprox 16 horas después, se incuban las
esponjas cargadas con las células infectadas con 25 µl de PBS / 0,1 % de BSA /
10 DTT 1 mM con 5 ng/µl de factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF) Para
el trasplante, se anestesian los ratones inmunodeficientes con avertina o con una
mezcla de ketamina/xilacina/azepromacina, se elimina el pelaje de la espalda con
ayuda de una maquinilla de afeitar, se abre la epidermis 1-2 cm, se descarga y se
transplantan las esponjas húmedas bajo la piel de la espalda Se cierra la herida
15 de la operación con adhesivo de tejidos 6 horas después del trasplante, los
ratones pueden tratarse por primera vez (el día de la operación se tratan una vez)
En los días posteriores, se tratan durante un periodo de 8 días tres veces al día (a
las 7 00 y 14 00 y 19 00), dos veces al día (a las 8 00 y 18 00) o una vez al día (a
las 14 00) por vía oral con sustancia La dosis diaria es por ejemplo de 3 ó 10 ó 30
20 ó 60 ó 100 mg/kg de peso corporal, el volumen de administración de 10 ml/kg de
peso corporal La formulación de las sustancias se realiza en forma de una
suspensión en tilosa al 0,5% con 2% de DMSO o una suspensión en tilosa al
0,5% 9 días después del trasplante y 16 horas después de la última
administración de sustancia, se sacrifican indoloramente los animales y se retira la
25 esponja Se liberan las células infectadas con virus de la esponja mediante
digestión con colagenasa (330 U/ 1,5 ml) y se conservan en presencia de MEM,
10% de suero fetal bovino, 10% de DMSO a -140°C La valoración se realiza
después de diluciones en serie de las células infectadas con virus en escalones de
diez mediante determinación de la titulación en placas de 24 pocillos de células

NHDF confluentes después de tinción vital con rojo neutro Se determina el número de células infectadas o partículas virales infecciosas (ensayo de centro infeccioso) después del tratamiento con sustancia en comparación con el grupo control tratado con placebo

5 **Ensayo de Inhibición de CYP**

Para investigar la inhibición basada en mecanismo (irreversible) de CYP3A4, se incuba la sustancia de ensayo a diferentes concentraciones con microsomas hepáticos humanos (2 mg/ml de proteína microsomal) en tampón fosfato de potasio a pH 7,4 con adición de un sistema generador de NADPH (NADP+, glucosa-6-fosfato y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) a 37°C En distintos momentos se toman 2 alícuotas de la incubación

La primera alícuota se incuba 1 50 en una nueva solución de incubación (tampón fosfato, sistema generador de NADPH y midazolam 10 µM) durante otros 10 min a 37°C Después, se detiene la incubación con acetonitrilo sobre hielo, se sedimenta la proteína en una centrifuga a 15000 g, y se analiza el sobrenadante por HPLC/EM según procedimientos estándar la formación de 1'-hidroximidazolam

La segunda alícuota se detiene con acetonitrilo sobre hielo y se analiza la sustancia de ensayo restante por HPLC/UV/EM

De ambos conjuntos de datos analíticos se determinan los parámetros típicos de inhibición irreversible (k_{inact} , K_i y relación de reparto r) y se evalúa así la sustancia de ensayo (véase A Madan, *et al* , en A D Rodrigues (ed) "Drug-Drug Interaction" en "Drugs and the Pharmaceutical Science", Vol 116, , ISBN 0-8247-0283 2, Marcel Dekker Inc , Nueva York, 2002)

25

C Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden transformarse de la manera siguiente en preparados farmacéuticos

Comprimidos

Composición

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

5 Peso de comprimidos 212 mg Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm

Preparación

Se granula la mezcla de principio activo, lactosa y almidón con una solución al 5% (m/m) del PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se comprime en una prensa de comprimidos convencional (para el formato del comprimido véase anteriormente). Como norma para la compresión se emplea una potencia de prensa de 15 kN.

10 comprimidos convencional (para el formato del comprimido véase anteriormente)

Suspensión de administración oral**Composición**

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

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

Preparación

20 Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el principio activo a la suspensión. Se realiza la adición del agua con agitación. Se agita hasta la terminación del hinchamiento del Rhodigel aprox. 6 h.

Solución de administración intravenosa**Composición**

25 10-500 mg del compuesto del ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyecciones

Preparación

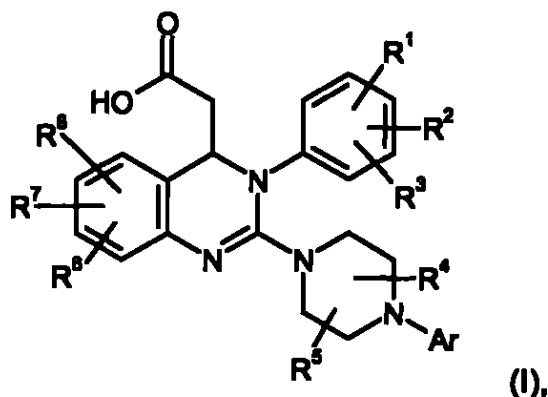
El compuesto del ejemplo 1 se disuelve junto con polietilenglicol 400 en agua con agitación. La solución se esteriliza por filtración (diámetro de poro 0,22

µm) y se rellenan frascos de infusión esterilizados térmicamente en condiciones
asépticas. Estos se tapan con tapones de infusión y cápsulas con reborde

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5 1 Compuesto de fórmula



en la que

Ar representa anillo, pudiendo estar el anillo sustituido con 1 a 3
sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente
entre sí del grupo compuesto por alquilo, alcoxi, formilo, carboxilo,
alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano,
hidroxi, amino, alquilamino, aminocarbonilo y nitro,

pudiendo estar el alquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes,
seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del
grupo compuesto por halógeno, amino, alquilamino, hidroxi y anillo,
o dos de los sustituyentes del anillo, junto con los átomos de carbono
a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano, un anillo de
ciclopentano o un anillo de ciclohexano, y un tercer sustituyente
eventualmente presente se selecciona independientemente de los
grupos citados,

R¹ representa hidrógeno, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio,
ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo,

R² representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, ciano, halógeno, nitro
o trifluorometilo,

R³ representa amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, alquilsulfonilo o alquilaminosulfonilo

o

5 uno de los restos R¹, R² y R³ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo y los otros dos, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano, un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano,

R⁴ representa hidrógeno o alquilo,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo

10

o

los restos R⁴ y R⁵ en el anillo de piperazina están unidos a átomos de carbono exactamente opuestos y forman un puente metileno sustituido eventualmente con 1 a 2 grupos metilo,

15

R⁶ representa alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro

20

y

R⁸ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, formilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo o nitro,

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

25

2 Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

Ar representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈,

carboxilo, alquil C₁-C₆ carbonilo, alcoxi C₁-C₆ carbonilo, trifluorometilo, fluor, cloro, bromo, ciano, hidroxil, amino, alquil C₁-C₆ amino y nitro,

o dos sustituyentes en el fenilo, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano y un tercer sustituyente eventualmente presente se selecciona independientemente de los grupos citados,

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃ tio, flúor o cloro,

R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃ tio, fluor o cloro,

R³ representa alquilo C₁-C₄, ciano, fluor, cloro, nitro, trifluorometilo o alquil C₁-C₃ sulfonilo,

o

uno de los restos R¹, R² y R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, halógeno, nitro o trifluorometilo y los otros dos, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano,

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

R⁵ representa hidrógeno,

R⁶ representa alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, carboxilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, fluor, cloro, ciano, hidroxil o nitro,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluor, cloro, ciano o hidroxil

y

R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluor, cloro, ciano o hidroxil

3 Compuesto segun la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque

- Ar representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por metilo, metoxi, flúor y cloro,
- R¹ representa hidrógeno, metilo, metoxi, metiltio, flúor o cloro,
- 5 R² representa hidrógeno,
- R³ representa metilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciano, flúor, cloro, nitró o trifluorometilo,
- R⁴ representa hidrógeno,
- R⁵ representa hidrógeno,
- 10 R⁶ representa aminocarbonilo, flúor, cloro, ciano o hidroxilo,
- R⁷ representa hidrógeno
- y
- R⁸ representa hidrógeno, flúor o cloro
- 15 4 Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R¹ representa hidrógeno, metilo, metoxi o flúor
- 5 Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R¹ representa metoxi
- 20 6 Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R¹ está unido al anillo fenilo por la posición orto respecto al punto de unión del anillo fenilo
- 25 7 Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 6, caracterizado porque R² representa hidrógeno
- 8 Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R³ representa trifluorometilo, cloro, metilo, isopropilo o *terc*-butilo

9 Compuesto segun una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R³ representa trifluorometilo, cloro o metilo

5 10 Compuesto segun una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R¹ está unido por la posición orto al anillo fenilo con respecto al punto de unión del anillo fenilo y R³ está unido al anillo fenilo por la posición meta opuesta a R¹ con respecto al punto de unión del anillo fenilo

10 11 Compuesto segun una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 10, caracterizado porque R⁴ y R⁵ representan hidrógeno

12 Compuesto segun una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque R⁶ representa fluor

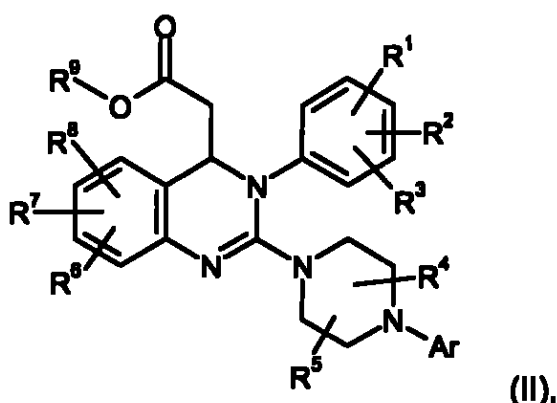
15

13 Compuesto segun una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 12, caracterizado porque R⁷ representa hidrógeno

14 Compuesto segun una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 13, caracterizado porque R⁸ representa hidrógeno, metilo o fluor

15 Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 14, caracterizado porque Ar representa fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí del grupo compuesto por metilo, metoxi, fluor y cloro

16 Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) segun la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula



en la que

Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado dado en la reivindicación 1

5 y

R⁹ representa alquilo, preferiblemente metilo o etilo o *tert*-butilo, con una base o un ácido

17 Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades

18 Medicamento que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en combinación con un coadyuvante inerte no tóxico farmacéuticamente adecuado

15

19 Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones virales

20 20 Uso según la reivindicación 19, caracterizado porque la infección viral es una infección por citomegalovirus humano (HCMV) u otro representante del grupo de herpesvirus

21 Medicamento según la reivindicación 18 para el tratamiento y/o la

profilaxis de infecciones virales

22 Procedimiento para combatir infecciones virales en hombres y
animales mediante la administración de una cantidad antiviralmente eficaz de al
5 menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 15, un medicamento
según la reivindicación 18 o un medicamento obtenido según la reivindicación 19 ó
20

Dihidroquinazolinas sustituidas con propiedades antivirales**Resumen**

- 5 La invención se refiere a dihidroquinazolinas sustituidas de fórmula (I) y a procedimientos para su preparación así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente para el uso como agente antiviral, especialmente contra citomegalovirus

LaA 36145-WO

1/7

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG)

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3 50 (Build 0002 158)
0-5	Antragssuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentrechts behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	LaA 36145-WO
I	Bezeichnung der Erfindung	SUBSTITUIERTE DIHYDROCHINAZOLINE
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BAYER HEALTHCARE AG
II-5	Anschrift	51368 Leverkusen Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr	0214 30 71166
II-9	Telefaxnr	0214 30 53482
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1 1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME Vorname)	WUNBERG, Tobias
III-1-5	Anschrift	Otto-Müller-Str. 39 42699 Solingen Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1 7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

LaA 38145-WO

2/7

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG)

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME Vorname)	BAUMEISTER, Judith
III-2-5	Anschrift	Kreuzstr 46 42277 Wuppertal Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME Vorname)	BETZ, Ulrich
III-3-5	Anschrift	~~Im Johannisstal 11~~ Georgenstr. 77 ~~42119 Wuppertal~~ 64354 Reinheim Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	JESKE, Mario
III-4-5	Anschrift	~~Bruderstr. 20-22~~ Schneebacher Weg 20 ~~42105 Wuppertal~~ 42699 Solingen Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	LAMPE, Thomas
III-5-5	Anschrift	Karolingerstr 93 40223 Düsseldorf Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

177

LaA 36145-WO

3/7

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG)

III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-6-2	Anmelder für	Nur US
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	NIKOLIC, Susanne
III-6-5	Anschrift	Knipprather Str 14 40789 Monheim Deutschland
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-7-2	Anmelder für	Nur US
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	REEFSCHLÄGER, Jürgen
III-7-5	Anschrift	Nedderlandsweg 45 26125 Oldenburg Deutschland
III 7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III 7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-8	Anmelder und/oder Erfinder	
III-8-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-8-2	Anmelder für	Nur US
III-8-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SCHOKE-LOOP, Rudolf
III-8-5	Anschrift	Arndtstr 10a 42327 Wuppertal Deutschland
III-8-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-8-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-9	Anmelder und/oder Erfinder	
III-9-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-9-2	Anmelder für	Nur US
III-9-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SÜSMEIER, Frank
III-9-5	Anschrift	~~Hintrachtstr. 29~~ Andreas-Hofer-Str 20 ~~42275 Wuppertal~~ 42277 Wuppertal Deutschland
III-9-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-9-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

LaA 36145-WO

4/7

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG)

III-10	Anmelder und/oder Erfinder	Anmelder und Erfinder
III-10-1	Diese Person ist	Nur US
III-10-2	Anmelder für	ZIMMERMANN, Holger
III-10-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	Katernberger Schulweg 53
III-10-5	Anschrift	42113 Wuppertal
		Deutschland
III-10-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-10-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-11	Anmelder und/oder Erfinder	Anmelder und Erfinder
III-11-1	Diese Person ist	Nur US
III-11-2	Anmelder für	GROSSER, Rolf
III-11-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	Gellertstr 9
III-11-5	Anschrift	51373 Leverkusen
		Deutschland
III-11-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-11-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-12	Anmelder und/oder Erfinder	Anmelder und Erfinder
III-12-1	Diese Person ist	Nur US
III-12-2	Anmelder für	HENNINGER, Kerstin
III-12-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	Claudiusweg 7
III-12-5	Anschrift	42115 Wuppertal
		Deutschland
III-12-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-12-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-13	Anmelder und/oder Erfinder	Anmelder und Erfinder
III-13-1	Diese Person ist	Nur US
III-13-2	Anmelder für	HEWLETT, Guy
III-13-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	Krutscheider Weg 96
III-13-5	Anschrift	42327 Wuppertal
		Deutschland
III-13-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	GB
III-13-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

LaA 36145-WO

5/7

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG)

III-14	Anmelder und/oder Erfinder	
III-14-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-14-2	Anmelder für	Nur US
III-14-4	Name (FAMILIENNAME Vorname)	KELDENICH, Jörg
III-14-5	Anschrift	Damaschkeweg 49 42113 Wuppertal Deutschland
III-14-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-14-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-15	Anmelder und/oder Erfinder	
III-15-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-15-2	Anmelder für	Nur US
III-15-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	LANG, Dieter
III-15-5	Anschrift	Wimmersberger Str 60 42553 Velbert Deutschland
III-15-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-15-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-16	Anmelder und/oder Erfinder	
III-16-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-16-2	Anmelder für	Nur US
III-16-4	Name (FAMILIENNAME Vorname)	NELL, Peter
III-16-5	Anschrift	Funckstr 63 42115 Wuppertal Deutschland
III-16-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-16-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter, oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten und zwar als	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BAYER HEALTHCARE AG
IV-1-2	Anschrift	Law and Patents, Patents and Licensing 51368 Leverkusen Deutschland
IV-1-3	Telefonnr	0214 30 71166
IV-1-4	Telefaxnr	0214 30 53482

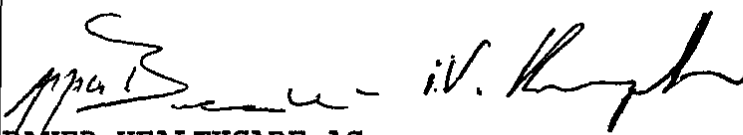
PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG)

V	BESTIMMUNGEN		
V-1	Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und, insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.		
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-1-1	Anmeldedatum	02. Mai 2003 (02.05.2003)	
VI-1-2	Nummer	10319612.9	
VI-1-3	Staat	DE	
VII-1	Gewählte Internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	-	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit	-	
IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	7	✓
IX-2	Beschreibung	100	-
IX-3	Ansprüche	6	-
IX-4	Zusammenfassung	1	✓
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	114	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1	-
IX-17	PCT-SAFE Datenträger	-	✓
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch	

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG)

X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	
X-1-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BAYER HEALTHCARE AG
X-1-2	Name der unterzeichnenden Person	
X-1-3	Eigenschaft	

ppa.Dr. Frank Burkert, i.V. Dr. Stefan Beyreuther

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro	
------	---	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004103

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/84 A61K31/517 A61P31/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	EP 1 201 765 A (AXXIMA PHARMACEUTICALS AG) 2 May 2002 (2002-05-02) page 6 - page 7; table 1	1-22
A	MARTINEZ, ANA ET AL: "Benzothiadiazine dioxide human cytomegalovirus inhibitors: Synthesis and antiviral evaluation of main heterocycle modified derivatives" ANTIVIRAL CHEMISTRY & CHEMOTHERAPY , 14(2), 107-114 CODEN: ACCHEH; ISSN: 0956-3202, 2003, XP009033652 figure 5	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 July 2004

Date of mailing of the international search report

29/07/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004103

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GRIBAUDO, G ET AL "The anticytomegaloviral activity of raltitrexed is abrogated in quiescent mouse fibroblasts that overexpress thymidylate synthase" VIRUS RESEARCH , 73(1), 57-65 CODEN VIREFD, ISSN 0168-1702, 2001, XP002288380 the whole document	1-22

183.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2004/004103

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 22 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
- ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/004103

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1201765	A	02-05-2002	EP 1201765 A2	02-05-2002
			US 2003082519 A1	01-05-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/004103

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D239/84 A61K31/517 A61P31/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr
A	EP 1 201 765 A (AXXIMA PHARMACEUTICALS AG) 2. Mai 2002 (2002-05-02) Seite 6 - Seite 7; Tabelle 1	1-22
A	MARTINEZ, ANA ET AL: "Benzothiadiazine dioxide human cytomegalovirus inhibitors: Synthesis and antiviral evaluation of main heterocycle modified derivatives" ANTIVIRAL CHEMISTRY & CHEMOTHERAPY , 14(2), 107-114 CODEN: ACCHEH; ISSN: 0956-3202, 2003, XP009033652 Abbildung 5	1-22



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Juli 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/07/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kollmannsberger, M

C (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitrag Anspruch Nr.
A	GRIBAUDO, G ET AL "The anticytomegaloviral activity of raltitrexed is abrogated in quiescent mouse fibroblasts that overexpress thymidylate synthase" VIRUS RESEARCH , 73(1), 57-65 CODEN VIREFD, ISSN 0168-1702, 2001, XP002288380 das ganze Dokument	1-22

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/004103

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 22 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung
2. ☐ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält.

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung, diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten.

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/004103

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 1201765	A	02-05-2002	EP	1201765 A2	02-05-2002
			US	2003082519 A1	01-05-2003

Formblatt PCT/ISA210 (Anhang Patentfamilie) (Juni 2004)

Extracto publicación folio 186

LS7186

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion 05111848 00000000
Fecha (AMB) 2005-11-02 17:34 06
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 187
NIT 80017608

RECIBO OFICIAL DE CAJA 05 - 83.439
FECHA NOVIEMBRE 1 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27496707	01/11/2005	44,000,880 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	443,000 00
		TOTAL	\$ 443,000 00

SOM CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Gd 14033-841-018-0

187

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 05111848 00000000 Folios: 187
Fecha (MM): 2005-11-02 17:34 06
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente		()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud		()	(X)
- Descripción de la invención		()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes		()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas			
COMPLETA (f)	INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		(X)	()
- Representación gráfica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño		()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud		()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado		()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable

Fecha

189
188

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER HEALTHCARE AG

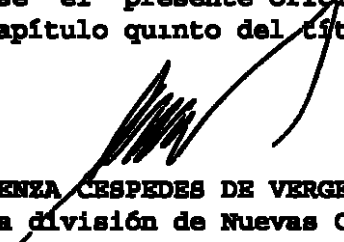
REFERENCIA	Radicación No	5 111848
	Solicitud internacional	EP2004/004103
	Fecha inicio fase nacional	02/12/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	1150

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

1 La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 FEB 2006,
adpa1

800/547
Cu

...

.