



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 951**

51 Int. Cl.:

C07D 249/12 (2006.01) **A61K 31/4196** (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) **A61K 31/497** (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01) **A61P 7/02** (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **C07D 403/04** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) **C07D 409/04** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **C07D 417/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07739256 .1**

96 Fecha de presentación : **22.03.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2000465**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2008**

54 Título: **Derivados de triazolona.**

30 Prioridad: **24.03.2006 JP 2006-83486**
29.03.2006 US 786687 P
12.06.2006 JP 2006-162594
15.06.2006 US 804878 P
10.08.2006 JP 2006-218819
18.08.2006 US 838418 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2011

73 Titular/es: **EISAI R&D MANAGEMENT Co., Ltd.**
6-10, Koishikawa 4-chome
Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, JP

72 Inventor/es: **Clark, Richard; Matsuura, Fumiyoshi;**
Kira, Kazunobu; Hirota, Shinsuke;
Azuma, Hiroshi; Nagakura, Tadashi;
Horizoe, Tatsuo; Tabata, Kimiyo;
Kusano, Kazutomi; Omae, Takao y
Inoue, Atsushi

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 355 951 T3

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

DESCRIPCIÓN

Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos derivados de triazolona que son útiles como medicamentos, a sus sales farmacológicamente aceptables, o hidratos de los mismos, y a
5 agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades asociadas con formación de trombos que comprenden los mismos como ingredientes activos.

Técnica anterior

Los organismos vivos con vasos sanguíneos dañados evitan la muerte por hemorragia mediante la producción rápida de trombina. No obstante, el exceso de producción de trombina
10 debido a la reacción inflamatoria en los vasos sanguíneos dañados produce trombosis, que altera la función de los órganos esenciales. Los inhibidores de trombina, como la heparina y la warfarina, que inhiben la producción de trombina o bloquean directamente la actividad de la trombina, se han usado desde hace tiempo como anticoagulantes para tratar o prevenir la trombosis. En cualquier caso, no se puede decir que dichos medicamentos sean muy
15 satisfactorios desde un punto de vista médico y continúan realizándose esfuerzos en todo el mundo hacia la investigación y desarrollo de nuevos anticoagulantes de administración oral con una excelente respuesta a la dosis y bajo riesgo de hemorragia.

El mecanismo de coagulación sanguínea se ha clasificado en dos vías, la "vía de coagulación intrínseca" que comienza con la activación del factor XII (FXII) tras el contacto con
20 sustancias con carga negativa, y la "vía de coagulación extrínseca", que se activa mediante el factor tisular (TF) y el factor VII (FVII). Dado que la patología del inicio de la trombosis se asocia con la expresión específica de TF, se ha sugerido que la coagulación extrínseca es de la mayor importancia. Se piensa que los compuestos que inhiben el factor de coagulación VIIa, que está lo más corriente arriba antes en la vía de coagulación extrínseca de la cascada de
25 coagulación, tienen un uso potencial como agentes terapéuticos y/o profilácticos para enfermedades asociadas con la formación de trombos, tales como trombosis, en las que el mecanismo de coagulación extrínseco desempeña un papel.

Como compuestos que inhiben el factor de coagulación VIIa en la técnica anterior se conocen derivados de amidinonaftol (véase el documento 1 que no es una patente), derivados
30 de amidino (véase el documento Patente 1), derivados de N-sulfonil dipéptido (véase el documento patente 2), derivados de 6-[[alil]oxi]metil]naftalen-2-carboxiimidamida (véase el documento patente 3) y derivados de fenilglicina (documentos de patente 4 y 5).

No obstante, estos compuestos conocidos son inadecuados desde el punto de vista de la inhibición de la actividad contra el factor de coagulación VIIa, los efectos de la coagulación
35 sanguínea y los efectos de tratamiento de la trombosis.

[Documento que no es Patente 1] Tetrahedron, 55, p.6219, 1999

[Documento de Patente 1] EP 1078917

[Documento de Patente 2] WO 00/58346

[Documento de Patente 3] WO 00/66545

5 [Documento de Patente 4] WO 00/35858

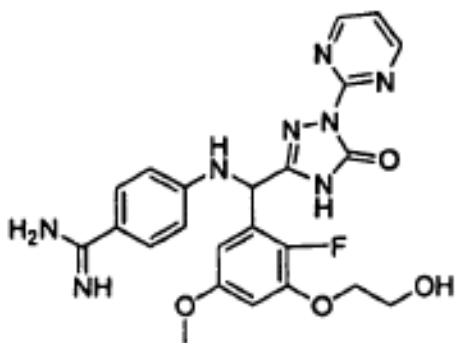
[Documento de Patente 5] WO 00/41531

Divulgación de la invención

10 Es un objeto de la presente invención, que se ha conseguido a la luz de los problemas de la técnica anterior mencionados anteriormente, para proporcionar nuevos derivados de triazolona que tienen actividad inhibidora de serínproteasa y una actividad inhibidora contra el factor de coagulación VIIa particularmente excelente, así como sus sales farmacológicamente aceptables e hidratos de las mismas, y agentes terapéuticos y/o profilácticos para enfermedades asociadas con la formación de trombos, que emplean los anteriores.

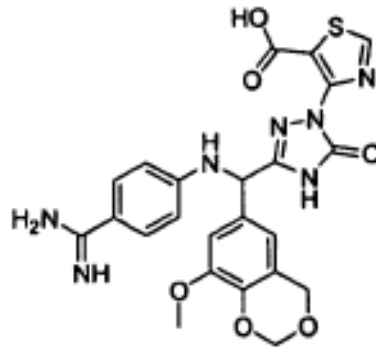
15 Como resultado de gran investigaciones diligentes a la luz de las circunstancias descritas con anterioridad, los presentes inventores han tenido éxito en la síntesis de nuevos derivados de triazolona que tienen una estructura química específica y han completado la presente invención tras descubrir que estos compuestos tienen una actividad inhibidora excelente contra el factor de coagulación VIIa y, particularmente, que son útiles como agentes
20 terapéuticos y/o profilácticos para enfermedades asociadas con la formación de trombos. En otras palabras, la presente invención proporciona los siguientes [1] a [8].

[1] Un compuesto seleccionado de 4-({[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil} amino)benzamidina



25

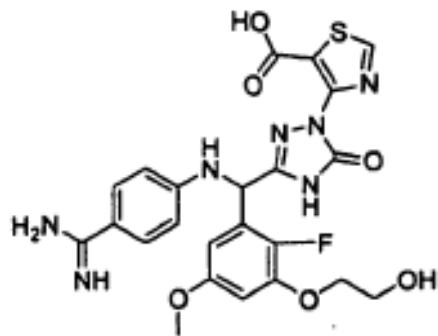
Ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il} tiazol-5-carboxílico



o

5

Ácido 4-(3-((4-carbamimidofenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

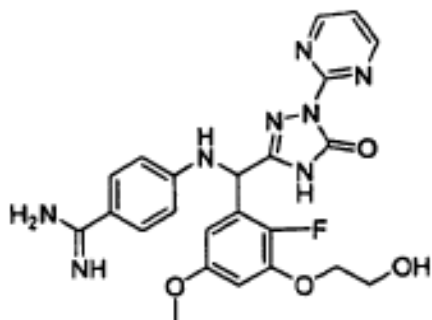


10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[2] El compuesto de acuerdo con [1], que es 4-((2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil)-[5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)amino)benzamidina

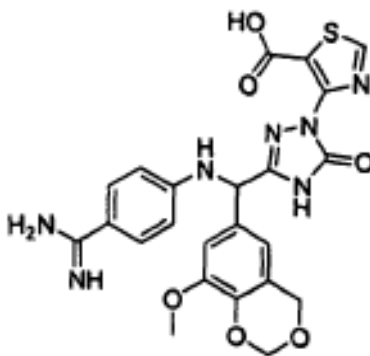
15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

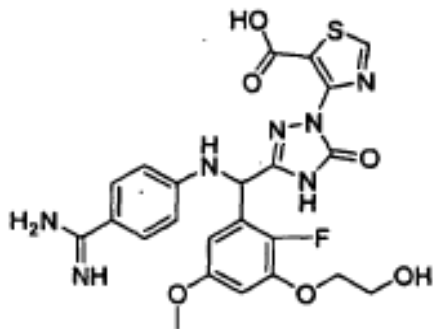
[3] El compuesto de acuerdo con [1], que es ácido 4-{3-[(4-carbamimidoylfenilamino)-(8-metoxi-4H-benzo[1,2,4]dioxin-3-il)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[4] El compuesto de acuerdo con [1], que es ácido 4-{3-[(4-carbamimidoylfenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[5] Un medicamento que comprende un compuesto de cualquiera de [1] a [4] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 [6] Un compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [4], o su sal farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad asociada con la formación de trombos.

10 [7] Un compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [4], o su sal farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad seleccionada del grupo consiste en trombosis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, reestenosis vascular, síndrome de la coagulación intravascular diseminada y tumores malignos.

15 [8] Un compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [4], o su sal farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad seleccionada del grupo consiste en trombosis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, reestenosis vascular y síndrome de la coagulación intravascular diseminada.

20 Los compuestos de la invención tienen excelentes efectos inhibidores contra el factor de coagulación VIIa y excelentes efectos anticoagulantes y, por tanto, son útiles como agentes terapéuticos y/o profilácticos para enfermedades asociadas con la formación de trombos (por ejemplo, trombosis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, vascular o síndrome de la coagulación intravascular diseminada) (Johannes Ruef & Hugo A Katus, *New antithrombotic drugs on the horizon*, *Expert Opin. Investig. Drugs* (2003) 12 (5): 781-797).

25 También se ha notificado que sustancias con efectos inhibidores contra el factor de coagulación VIIa exhiben supresión y reducción de metástasis de tumores malignos. Por tanto, los compuestos de la presente invención que tienen excelentes efectos inhibidores contra el factor de coagulación VIIa son también útiles como agentes terapéuticos y/o profilácticos para tumores malignos y similares (Mattias Belting y col., *Regulation of angiogenesis by tissue factor cytoplasmic domain signaling*, *Nature Medicine* (2004) 10 (5): 502-509; X Jiang y col., *Formation of tissue factor-factor Vila-factor Xa complex promotes cellular signaling and migration of human breast cancer cells*, *J Thromb Haemost*, (2004) 2: 93-101; Hembrough TA, Swartz GM, Papathanassiou A, Vlasuk GP, Rote WE, Green SJ, Pribluda VS., *Tissue factor/factor Vila inhibitors block angiogenesis and tumor growth through a nonhemostatic mechanism*. *Cancer Research* (2003) 63 (11): 2997-3000).

35

Dado que los compuestos de la invención tienen excelentes efectos supresores de la coagulación sanguínea y son más seguros con estabilidad fisicoquímica adecuada, son útiles como medicamentos y, especialmente, como agentes terapéuticos y/o profilácticos para enfermedades asociadas con la formación de trombos.

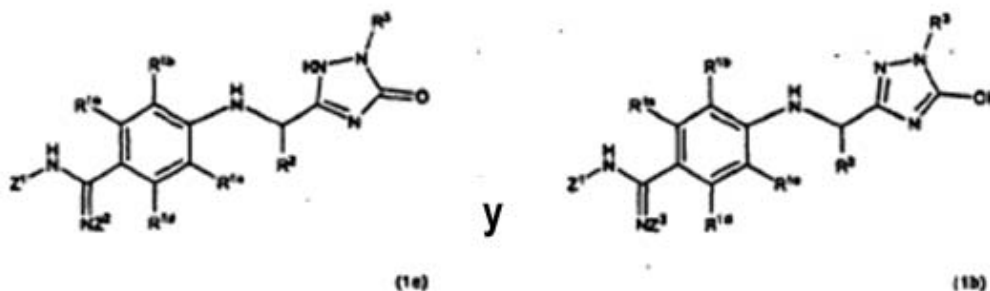
5 Mejores modos para llevar a cabo la invención.

La presente invención se describirá con mayor detalle a continuación.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, las fórmulas estructurales de los compuestos sólo mostrarán un isómero por comodidad, pero la invención incluye todos los isómeros tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos, estereoisómeros y tautómeros implicados por las estructuras del compuesto, así como sus mezclas de isómeros, y los compuestos pueden, por tanto, ser cualquiera de los isómeros o sus mezclas, sin quedar limitados a las fórmulas mostradas por conveniencia. Por tanto, los compuestos de la invención pueden estar en forma ópticamente activa o racémica, ambas incluidas sin restricciones de acuerdo con la invención. También existen cristales polimórficos y pueden usarse cualquier forma de cristal o una mezcla de las mismas sin ninguna restricción, mientras que los compuestos de la invención incluyen las formas tanto anhidras como hidratadas.

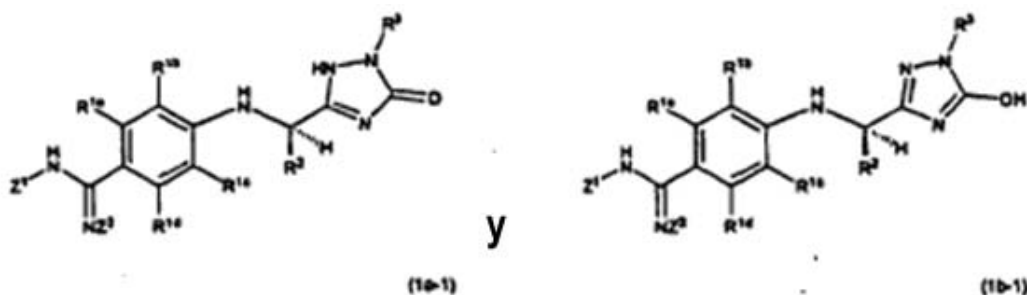
El tautómero representado por la fórmula general (1) incluye los compuestos representados por la fórmula general (1a) y (1b);

[Fórmula química 8]

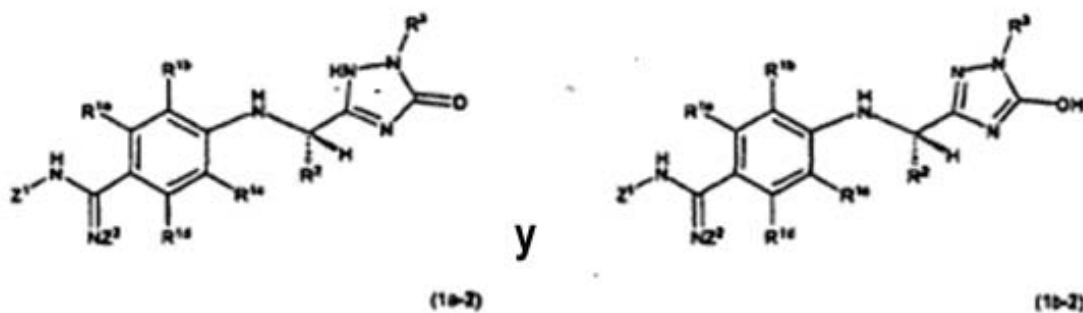


El tautómero representado por la fórmula general (1-1) incluye los compuestos representados por la fórmula general (1a-1) y (1b-1);

25

[Fórmula química 9]

El tautómero representado por la fórmula general (1-2) incluye los compuestos
5 representados por la fórmula general (1a-2) y (1b-2);

[Fórmula química 10]

10

Las definiciones de los términos y símbolos usados a lo largo de la presente memoria descriptiva se explicarán a continuación, antes de una descripción más detallada de la invención.

La expresión “enfermedad asociada con la formación de trombos” no está
15 particularmente restringida siempre que sea una enfermedad con inicio causado directa o indirectamente por la formación de trombos, y como ejemplos específicos se pueden mencionar trombosis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, reestenosis vascular, síndrome de coagulación intravascular diseminada y tumores malignos, y, preferentemente, trombosis, trombosis venosa
20 profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, reestenosis vascular y síndrome de coagulación intravascular diseminada.

Un “Halógeno” se refiere flúor, cloro, bromo o yodo. Como ejemplos preferidos de “halógeno” se pueden mencionar flúor y cloro.

El término "alquilo C1-6" se refiere a un grupo alquilo de C1-6 de cadena lineal o ramificado y como ejemplos específicos se pueden mencionar metilo, etilo, 1-propilo, (n-propilo), 2-propilo, (i-propilo), 2-metil-1-propilo (i-butilol), 2-metil-2-propilo (t-butilo), 1-butilo (n-butilo), 2-butilo (s-butilo), 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo y 2,3-dimetil-2-butilo.

El término "alqueno C2-6" se refiere a un grupo alqueno de C2-6 de cadena lineal o ramificada que contiene un doble enlace y como ejemplos específicos se pueden mencionar vinil(etenilo), alil(2-propenilo), 1-propenilo, isopropenil(1-metilvinil), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, pentenilo y hexenilo.

El término "alquino C2-6" se refiere a un grupo alquino de C2-6 de cadena lineal o ramificada que contiene un triple enlace y como ejemplos específicos se pueden mencionar etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. [

El término "cicloalquilo C3-8" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico de C3-8 y como ejemplos específicos se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "arilo C6-10" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico aromático de C6-10 y como ejemplos específicos se pueden mencionar fenilo y naftilo.

La expresión "heteroarilo de 5 a 10 miembros" se refiere a un grupo cíclico aromático que tiene 5-10 átomos de carbono que componen el anillo y que contienen 1-5 heteroátomos entre los átomos que componen el anillo, y como ejemplos específicos se pueden mencionar furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, isotiazolilo, furazanilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, purinilo, pteridinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftilidinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, quinazolinilo, ftaladinilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, imidazooxazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, pirrolopiridilo, tienopiridilo, furopiridilo, benzotiadiazolilo, benzooxadiazolilo, piridopirimidinilo, benzofurilo, benzotienilo, benzo[1,3]dioxol, tienofurilo, N-oxipiridilo y N-C1-6 alquilpiridinio.

La expresión "grupo heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros" se refiere a (5) un grupo cíclico no aromático (1) que tiene 5 ó 6 átomos que componen el anillo, (2) que contiene 1 ó 2 heteroátomos entre los átomos que componen el anillo, (3) que opcionalmente contiene 1 ó 2 dobles enlaces en el anillo y (4) que opcionalmente contiene 1 ó 2 grupos oxo (carbonilo) en el anillo y como ejemplos específicos se pueden mencionar pirrolidinilo, piperidinilo,

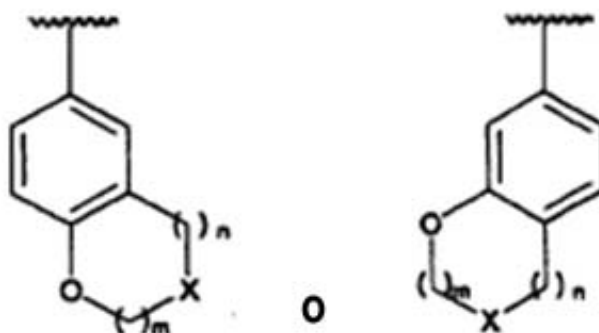
morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, piridonilo y dihidropiracinilo.

La expresión "heterociclo de 5 a 8 miembros" se refiere a un anillo (1) que tiene 5-8 átomos que componen el anillo, (2) que contiene 1 ó 2 heteroátomos entre los átomos que componen el anillo, (3) que opcionalmente contiene 1 ó 2 dobles enlaces en el anillo y

5 (4) que opcionalmente contiene 1 ó 2 grupos (carbonilo) en el anillo y como ejemplos específicos se pueden mencionar anillo de pirrolidina, anillo piperididina, anillo acepado, anillo azocado, anillo piperacina, anillo diacepan, anillo diazocano, anillo morfolina, anillo tiomorfolina, anillo tetrahidrofurano, anillo tetrahidropirano, anillo oxepano, anillo dioxano, anillo dioxepano, anillo dihidrofurano, anillo tetrahidrotiofeno, anillo tetrahidrotiopirano, anillo oxazolidina, anillo tiazolidina, anillo piridona y anillo dihidropiracina.

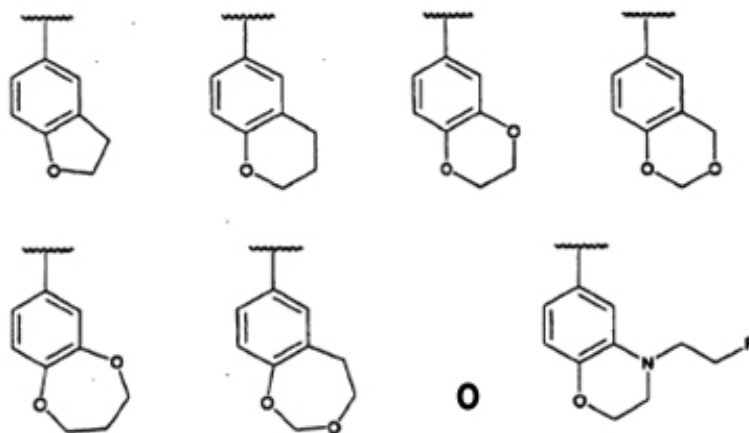
10 La expresión "grupo cíclico condensado con benceno de 9 a 12 miembros" se refiere a un grupo cíclico que comprende un "heterociclo de 5 a 8 miembros" como se ha definido con anterioridad condensado con un grupo fenilo y como ejemplos preferidos específicos se pueden mencionar los grupos representados por la fórmula:

15 **[Fórmula química 11]**



(en la que los símbolos son como se ha definido con anterioridad) y, más preferentemente, grupos representados por la fórmula

20

[Fórmula química 12]

El término “alcoxi C1-6” se refiere a un grupo que consiste en un grupo oxi unido a
 5 “alquilo de C1-6” como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se pueden
 mencionar metoxi, etoxi, 1-propiloxi, 2-propiloxi, 2-metil-1-propiloxi, 2-metil-2-propiloxi 1-butiloxi,
 2-butiloxi, 1-pentiloxi, 2-pentiloxi, 3-pentiloxi, 2-metil-1-butiloxi, 3-metil-1-butiloxi, 2-metil-2-
 butiloxi, 3-metil-2-butiloxi, 2,2-dimetil-1-propiloxi, 1-hexiloxi, 2-hexiloxi, 3-hexiloxi, 2-metil-1-
 pentiloxi, 3-metil-1-pentiloxi, 4-metil-1-pentiloxi, 2-metil-2-pentiloxi, 3-metil-2-pentiloxi, 4-metil-2-
 10 pentiloxi, 2-metil-3-pentiloxi, 3-metil-3-pentiloxi, 2,3-dimetil-1-butiloxi, 3,3-dimetil-1-butiloxi, 2,2-
 dimetil-1-butiloxi, 2-etil-1-butiloxi, 3,3-dimetil-2-butiloxi y 2,3-dimetil-2-butiloxi.

El término “cicloalquiloxi C3-8” se refiere a un grupo consiste en un grupo oxi unido a
 “cicloalquilo C3-8” como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se
 pueden mencionar ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y
 15 ciclooctiloxi.

El término “alqueniloxi C2-6” se refiere a un grupo consiste en un grupo oxi unido a
 “alquenilo de C2-6” como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se
 pueden mencionar viniloxi (eteniloxi), aliloxi (2-propeniloxi), 1-propeniloxi, isopropeniloxi(1-
 metilviniloxi), 1-buteniloxi, 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, penteniloxi y hexeniloxi.

El término “alquiniloxi C2-6” se refiere a un grupo consiste en un grupo oxi unido a
 20 “alquinilo C2-6” como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se pueden
 mencionar etiniloxi, 1-propiniloxi, 2-propiniloxi, butiniloxi, pentilniloxi y hexiniloxi.

El término “alquiltio C1-6” se refiere a un grupo consiste en un grupo tio unido a “alquilo
 C1-6” como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se pueden mencionar
 25 metiltio, etiltio, 1-propiltio, 2-propiltio, butiltio y pentiltio.

El término “alquinilsulfínilo C1-6” se refiere a un grupo consiste en un grupo sulfínilo
 unido a “alquilo C1-6” como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se

pueden mencionar metilsulfinilo, etilsulfinilo, 1-propilsulfinilo, 2-propilsulfinilo, butilsulfinilo y pentilsulfinilo.

5 El término “alquilsulfonylo C1-6” se refiere a un grupo consiste en un grupo sulfonylo unido a “alquilo C1-6” como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se pueden mencionar metilsulfonylo, etilsulfonylo, 1-propilsulfonylo, 2-propilsulfonylo, butilsulfonylo y pentilsulfonylo.

10 El término “alquylcarbonilo C2-7” se refiere a un grupo consiste en un grupo carbonilo unido a “alquilo C1-6” como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se pueden mencionar acetilo, propionilo, isopropionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo y pivaloílo.

El término “alcoxycarbonilo C2-7” se refiere a un grupo consiste en un grupo carbonilo unido a “alcoxi C1-6” como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se pueden mencionar metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 1-propiloxycarbonilo y 2-propiloxycarbonilo.

15 El término “ariloxi C6-10” se refiere a un grupo consiste en un grupo oxi unido a “arilo C6-10” como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se pueden mencionar feniloxi, 1-naftiloxi y 2-naftiloxi.

20 La expresión “heteroariloxi de 5 a 10 miembros” se refiere a un grupo consiste en un grupo oxi unido a “heteroarilo de 5-10 miembros como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se pueden mencionar furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, imidazoliloxi, piridiloxi y piraziniloxi.

La expresión “heterociclooxi no aromático de 5 ó 6 miembros” se refiere a un grupo consiste en un grupo oxi unido a un “grupo heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros” como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se pueden mencionar pirrolidiniloxi, piperidiniloxi, morfoliniloxi, tiomorfoliniloxi, tetrahidrofuriloxi y tetrahidropiranyliloxi.

25 El término “alquylsulfonyloxi C1-6” se refiere a un grupo consiste en un grupo oxi unido a “alquylsulfonylo C1-6” como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se pueden mencionar metilsulfonyloxi, etilsulfonyloxi, 1-propilsulfonyloxi, 2-propilsulfonyloxi, butilsulfonyloxi y pentilsulfonyloxi.

30 El término “arilmetilo C6-10” se refiere a un grupo que consiste en metilo unido a “arilo C6-10” como se ha definido con anterioridad, y como ejemplos específicos se pueden mencionar bencilo, 1-naftilmetilo y 2-naftilmetilo.

El término “arilamino C6-10” se refiere a un grupo consiste en un grupo amino unido a “arilo C6-10” como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se pueden mencionar fenilamino, 1-naftilamino y 2-naftilamino.

35 El término “mono(alquyl C1-6)amino” se refiere a un grupo consiste en un grupo amino

unido a "alquilo C1-6" como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se pueden mencionar metilamino y etilamino.

5 El término "di(alquil C1-6)amino" se refiere a un grupo consiste en un grupo amino unido a "alquilo C1-6" como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se pueden mencionar dimetilamino y metiletilamino.

El término "mono(alquil C1-6)aminocarbonilo" se refiere a un grupo consiste en un grupo carbonilo unido a "mono(alquilo C1-6)amino" como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se pueden mencionar metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo.

10 El término "di(alquil C1-6)aminocarbonilo" se refiere a un grupo consiste en un grupo carbonilo unido a "di(alquilo C1-6)amino" como se ha definido con anterioridad y como ejemplos específicos se pueden mencionar dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo.

El término "piridilo" se refiere a un grupo monovalente derivado mediante la eliminación de un hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de piridina y, específicamente, se puede mencionar 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.

15 El término "N-oxipiridilo" se refiere al "piridilo" mencionado con anterioridad que tiene el nitrógeno en el anillo oxidado y, específicamente, se pueden mencionar N-oxi-2-piridilo, N-oxi-3-piridilo y N-oxi-4-piridilo.

20 El término "N-alquilpiridinio C1-6" se refiere a un grupo cíclico consiste en el "alquilo C-16" mencionado con anterioridad unido al nitrógeno del anillo del "piridilo" mencionado con anterioridad, específicamente, se pueden mencionar N-metil-2-piridinilo, N-metil-3-piridinilo y N-metil-4-piridinilo. El grupo "N-alquilpiridinio C1-6" forma un par iónico con aniones en la molécula y, como ejemplos de dichos aniones se pueden mencionar el ion acetato y el ion trifluoroacetato.

25 El término "pirazinilo" se refiere a un grupo monovalente derivado mediante la eliminación de un hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de pirazina.

El término "piridazilo" se refiere a un grupo monovalente derivado mediante la eliminación de un hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de piridazina y, específicamente, se puede mencionar 2-piridacinilo y 3-piridacinilo.

30 El término "pirimidinilo" se refiere a un grupo monovalente derivado mediante la eliminación de un hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de pirimidina y, específicamente, se puede mencionar 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo y 5-pirimidinilo.

El término "pirazolilo" se refiere a un grupo monovalente derivado mediante la eliminación de un hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de pirazol y, específicamente, se puede mencionar 3-pirazolilo, 4-pirazolilo y 5-pirazolilo.

35 El término "imidazolilo" se refiere a un grupo monovalente derivado mediante la

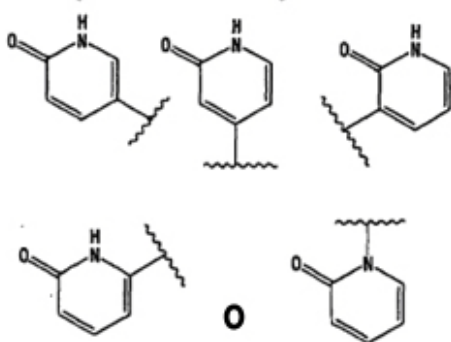
eliminación de un hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de imidazol y, específicamente, se puede mencionar 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y 5-imidazolilo.

El término “tiazolilo” se refiere a un grupo monovalente derivado mediante la eliminación de un hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de tiazol y, específicamente, se puede mencionar 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo.

El término “tienilo” se refiere a un grupo monovalente derivado mediante la eliminación de un hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de tiofeno y, específicamente, se puede mencionar 2-tienilo y 3-tienilo.

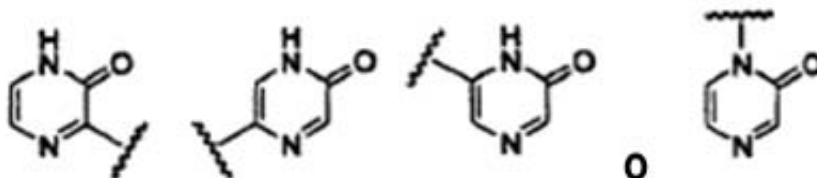
El término “piridonilo” se refiere a un grupo monovalente derivado mediante la eliminación de un hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de piridona y, específicamente, se pueden mencionar grupos representados por la fórmula:

[Fórmula química 13]



La expresión “dihidropirazinilo que tiene un grupo oxo” se refiere a un grupo monovalente derivado mediante la eliminación de un hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de dihidropirazina y que tiene un grupo oxo (carbonilo) en el anillo de dihidropirazina y, específicamente, se pueden mencionar grupos representados por la fórmula:

[Fórmula química 14]



La expresión “tetrahidrofuriloxi” se refiere a un grupo consiste en un grupo oxi unido a un “grupo monovalente derivado mediante la eliminación de un hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de tetrahidrofurano” y, específicamente, se puede mencionar 2-tetrahidrofuriloxi y 3-tetrahidrofuriloxi.

El término "tetrahidropiraniloxi" se refiere a un grupo que consiste en un grupo oxo unido a un "grupo monovalente derivado mediante la eliminación de un hidrógeno de cualquier posición deseada de un anillo de tetrahidropirano" y, específicamente, se puede mencionar 2-tetrahidropiraniloxi, 3-tetrahidropiraniloxi y 4-tetrahidropiraniloxi.

5 El término "que opcionalmente tiene sustituyentes" significa que el compuesto puede tener uno o más sustituyentes en cualquier combinación deseada en posiciones sustituibles.

Una "sal" tal como se hace referencia a lo largo de la presente memoria descriptiva no está particularmente restringida siempre que se forme con el compuesto de la invención y sea farmacológicamente aceptable, y, como ejemplos, se pueden mencionar sales de ácido inorgánico; sales de ácido orgánico, sales de base inorgánica, sales de base orgánica y sales de aminoácidos ácidos o básicos.

Como ejemplos preferidos de sales de ácidos inorgánicos se pueden mencionar sales de ácido clorhídrico, sales de ácido bromhídrico, sales de ácido sulfúrico, sales de ácido nítrico y sales de ácido fosfórico, y como ejemplos preferidos de sales de ácido orgánico se pueden
15 mencionar sales de ácido acético, sales de ácido succínico, sales de ácido fumárico, sales de ácido maleico, sales de ácido tartárico, sales de ácido cítrico, sales de ácido láctico, sales de ácido esteárico, sales de ácido benzoico, sales de ácido metanosulfónico, sales de ácido etanosulfónico, sales de ácido p-toluenosulfónico y sales de ácido bencenosulfónico.

Como ejemplos preferidos de sales de bases inorgánicas se pueden mencionar sales de metales alcalinos como las sales de sodio y potasio, las sales de metales alcalino-térreos, tales como sales de calcio y de magnesio, y sales de amonio y de aluminio, y como ejemplos preferidos de sales de bases orgánicas se pueden mencionar sales de dietilamina, sales de dietanolamina, sales de meglumina y sales de N,N'-dibenciletildiamina.

Como ejemplos preferidos de sales de aminoácidos ácidos se pueden mencionar sales de ácido aspártico y sales de ácido glutámico, y como ejemplos de sales de aminoácidos básicos se pueden mencionar sales de arginina, sales de lisina y sales de ornitina.

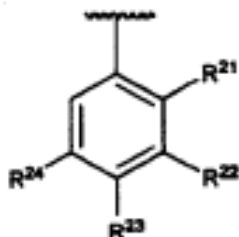
Cada sustituyente de los compuestos de la presente invención representados por las fórmulas anteriores (I), (1-1) y (1-2) se explica a continuación.

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} , cada uno de forma independiente, representan hidrógeno, hidroxilo, alquilo C1-6 o halógeno. Como ejemplos preferibles de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} , hidrógeno, flúor o hidroxilo se mencionan de forma independiente. Como ejemplos más preferibles de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} , hidrógeno o flúor se mencionan de forma independiente. R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} pueden ser (1) todos son hidrógeno, (2) todos son sustituyentes distintos a hidrógeno o (3) algunos son hidrógeno y los otros son sustituyentes distintos a hidrógeno y, preferentemente, tres o cuatro
35 de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} son hidrógeno.

R² representa arilo C6-10 que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 que figura a continuación, heteroarilo de 5 a 10 miembros que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 que figura a continuación o un grupo cíclico condensado con benceno de 9 a 12 miembros que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 que figura a continuación. Como ejemplos preferibles de R² se mencionan fenilo que opcionalmente tiene 1-4 sustituyentes seleccionados del Grupo D1 que figura a continuación, piridilo que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo D1 que figura a continuación o un grupo cíclico condensado con benceno de 9 a 12 miembros que opcionalmente tiene 1-4 sustituyentes seleccionados del Grupo D1 que figura a continuación.

Como ejemplo preferible de que R² es fenilo que tiene opcionalmente sustituyentes se menciona fenilo que tiene opcionalmente 2 o 3 sustituyentes seleccionados del Grupo D3 que figura a continuación. Como otro ejemplo preferible de que R² es fenilo que tiene opcionalmente sustituyentes se menciona un grupo representado por la fórmula siguiente:

[Fórmula química 15]



en la que R²¹ representa hidrógeno, flúor o cloro;

R²² representa hidrógeno, hidroxilo, metilo que opcionalmente tiene 1 sustituyente seleccionado del Grupo D5 que figura a continuación, metoxi que opcionalmente tiene 1 sustituyente seleccionado del Grupo D5 que figura a continuación, etoxi que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo D5 que figura a continuación, 1-propiloxi que opcionalmente tiene 1 sustituyente seleccionado del Grupo D5 que figura a continuación, 2-propiloxi que opcionalmente tiene 1 sustituyente seleccionado del Grupo D5 que figura a continuación, aliloxi, tetrahidrofuriloxi, tetrahidropiraniloxi o acetilo;

R²³ representa hidrógeno, flúor, hidroxilo, metoxi que opcionalmente tiene 1 sustituyente seleccionado del Grupo D6 que figura a continuación, etoxi que opcionalmente tiene 1 sustituyente seleccionado del Grupo D6 que figura a continuación o 2-propiloxi que opcionalmente tiene 1 sustituyente seleccionado del Grupo D6 que figura a continuación; y

R²⁴ representa hidrógeno, flúor, hidroxilo, metilo que opcionalmente tiene 1 sustituyente

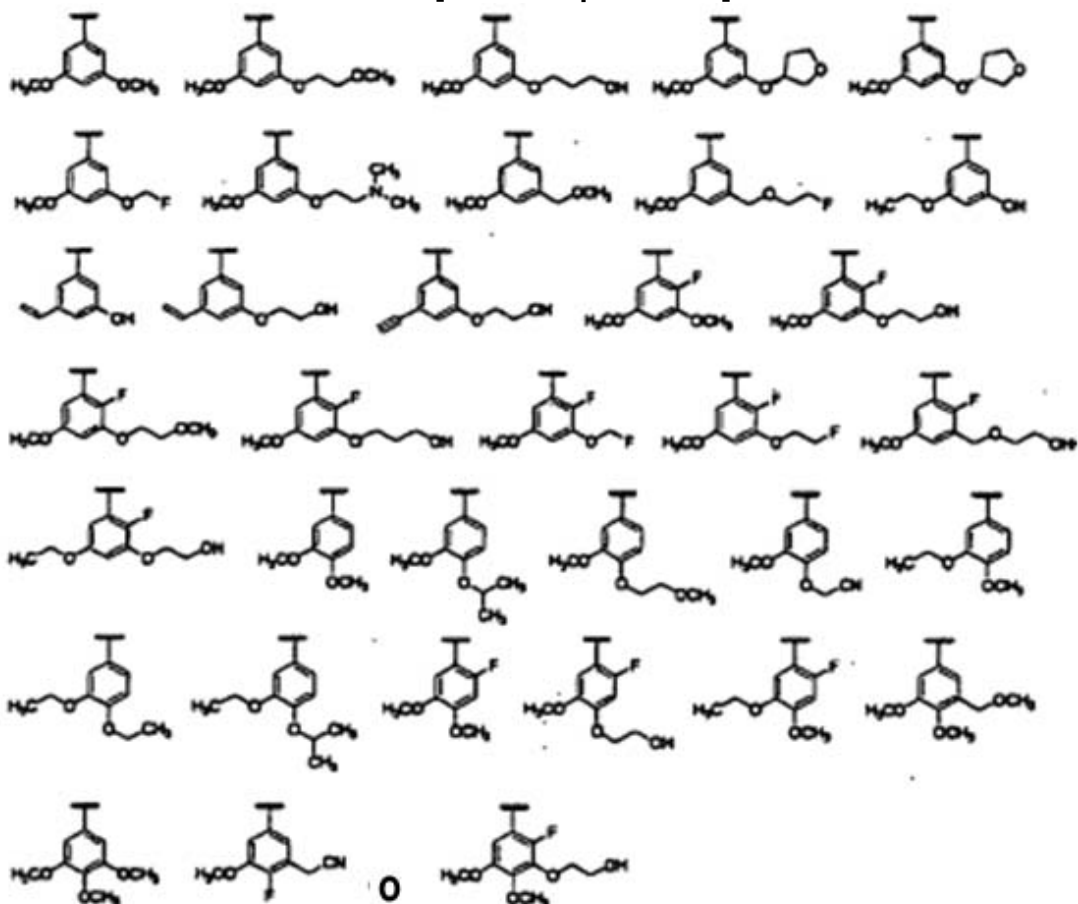
seleccionado del Grupo D7 que figura a continuación, etilo, vinilo, etinilo, metoxi que opcionalmente tiene 1 sustituyente seleccionado del Grupo D7 que figura a continuación, etoxi que opcionalmente tiene 1 sustituyente seleccionado del Grupo D7 que figura a continuación, 2-propiloxi o aliloxi.

- 5 Como ejemplos específicos preferibles de R^{21} se mencionan hidrógeno o flúor; como ejemplos preferibles de R^{22} se mencionan hidrógeno, hidroxilo, cianometilo, metoximetilo, metoxi, dimetilaminocarbonilmetoxi, etoxi, 2-fluoroetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-metoxietoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, tetrahidrofuriloxi, tetrahidropiraniloxi, fluorometoxi, 3-hidroxipropiloxi, 2-fluoroetoximetilo o 2-hidroxietoximetilo; como ejemplos preferibles de R^{23} se mencionan
- 10 hidrógeno, flúor, metoxi, cianometoxi, etoxi, 2-propiloxi o 2-metoxietoxi; y como ejemplos preferibles de R^{24} se mencionan hidrógeno, hidroxilo, metilo, metoximetilo, etilo, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi o 2-fluoroetoxi.

Como ejemplos preferibles de que R^2 es fenilo que tiene opcionalmente sustituyentes se menciona un grupo representado por la fórmula siguiente:

15

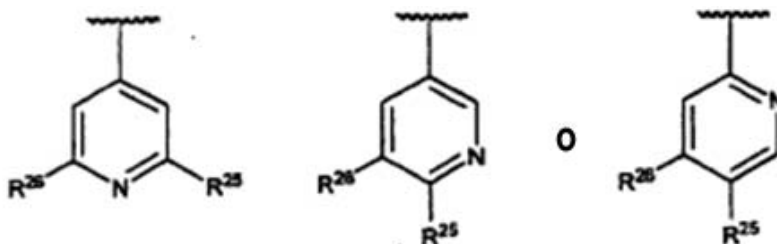
[Fórmula química 16]



Como ejemplo preferible de que R^2 es piridilo que tiene opcionalmente sustituyentes se menciona piridilo que tiene opcionalmente 2 sustituyentes seleccionados del grupo consiste en alquilo C1-6 y alcoxi C1-6; un ejemplo más preferible es piridilo que tiene opcionalmente 2 sustituyentes seleccionados del grupo consiste en metilo, metoxi y etoxi; y ejemplos todavía

5

. [Fórmula química 17]

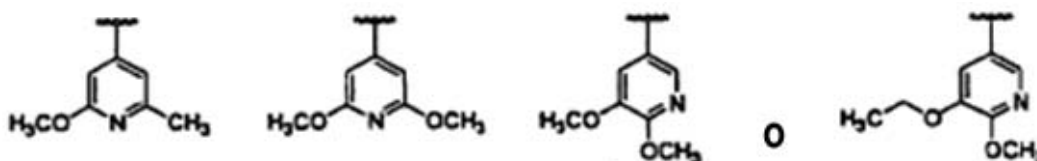


en la que R^{25} representa metilo o metoxi; y R^{26} representa metoxi o etoxi.

10

Como ejemplos preferibles específicos de que R^2 es piridilo que tiene opcionalmente sustituyentes se menciona un grupo representado por la fórmula siguiente:

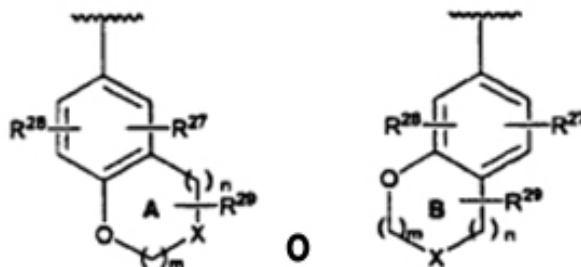
[Fórmula química 18]



15

Como otro ejemplo preferible de que R^2 es un grupo cíclico condensado con benceno de 9-12 miembros que tiene opcionalmente sustituyentes se menciona un grupo representado por la fórmula siguiente:

[Fórmula química 19]



20

en la que R^{27} representa hidrógeno o halógeno;

R^{28} representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C1-6 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo D8 que figura a continuación, alqueno C2-6, alquinilo

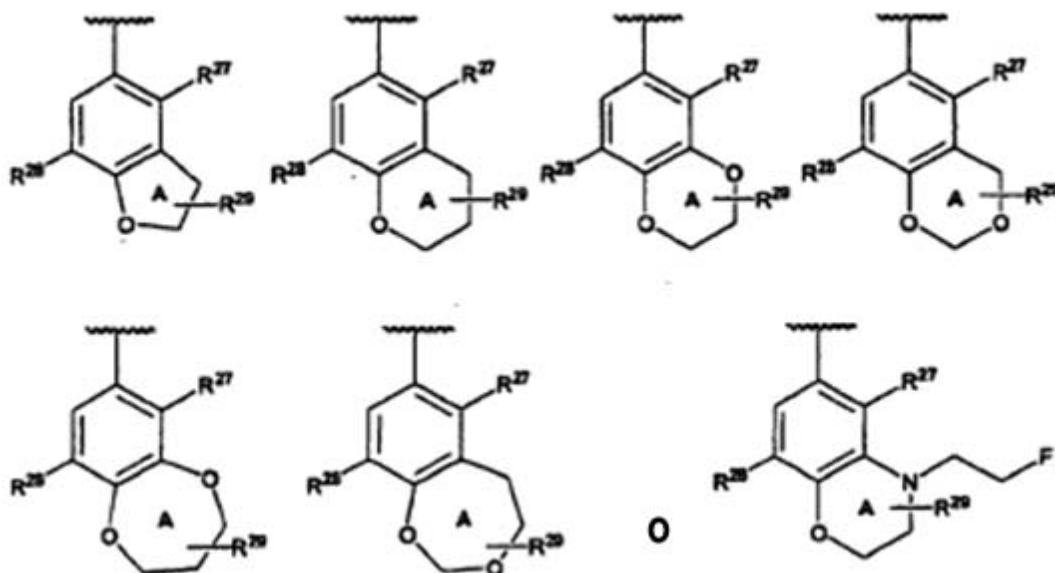
C2-6, alcoxi C1-6 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo D8 que figura a continuación o alquilcarbonilo C2-7;

5 R^{29} representa hidrógeno, ciano, alquilo C1-6 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo D8 que figura a continuación, alcoxi C1-6 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo D8 que figura a continuación o carbamoilo;

X representa carbono que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo D8 que figura a continuación, nitrógeno que opcionalmente tiene 1 sustituyente seleccionado del Grupo D8 que figura a continuación o carbamoilo;

10 m representa un número entero de 0-3 y n representa un número entero de 0-2, con la condición de que la suma de m y n sea 1-4; y los anillos A y B contienen opcionalmente un doble enlace en el anillo y opcionalmente tienen un grupo oxo en el anillo, y ejemplos más preferibles son un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula química 20]

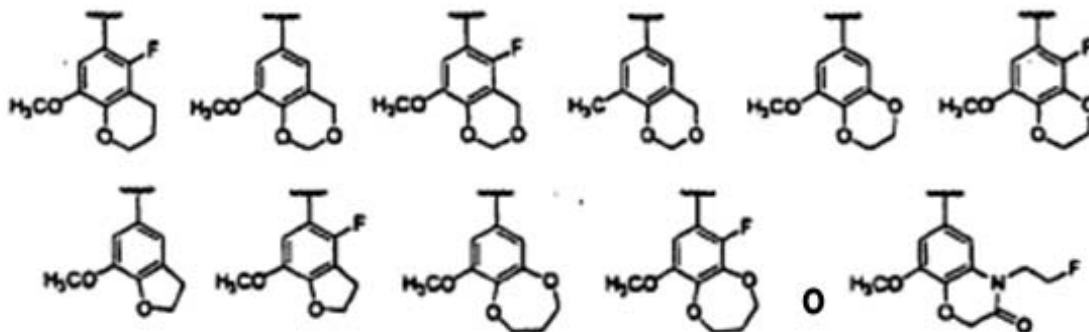


15

en la que R^{27} , R^{28} y R^{29} tienen las mismas definiciones que antes; y el Anillo A tiene opcionalmente un grupo oxo en el anillo. Como ejemplos preferibles de R^{28} se mencionan metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo o etinilo; y como un ejemplo preferible de R^{29} se menciona hidrógeno. Como ejemplos preferibles específicos de que R^2 es un grupo cíclico condensado con benceno de 9-12 miembros que tiene opcionalmente sustituyentes se menciona un grupo

20 representado por la fórmula siguiente:

[Fórmula química 21]



R³ representa un grupo heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros que
 5 opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 que figura a continuación,
 arilo C6-10 que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 que figura a
 continuación o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes
 seleccionados del Grupo A1 que figura a continuación.

Como ejemplos preferibles de R³ se mencionan fenilo que opcionalmente tiene 1-3
 sustituyentes seleccionados del Grupo E1 que figura a continuación, piridilo que opcionalmente
 10 tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo E1 que figura a continuación, N-oxipiridilo que
 opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo E1 que figura a continuación,
 alquilpiridinio N-C1-6 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo E1
 que figura a continuación, pirazinilo que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados
 15 del Grupo E1 que figura a continuación, piridazinilo que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes
 seleccionados del Grupo E1 que figura a continuación, pirimidinilo que opcionalmente tiene 1-3
 sustituyentes seleccionados del Grupo E1 que figura a continuación, pirazolilo que
 opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo E1 que figura a continuación,
 imidazolilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo E1 que figura
 a continuación, tiazolilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo
 20 E1 que figura a continuación, tienilo que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados
 del Grupo E1 que figura a continuación o dihidropirazinilo que tiene un grupo oxo, con la
 condición de que cuando R³ es alquilpiridinio N-C1-6, R³ forma un par iónico con un anión en la
 molécula.

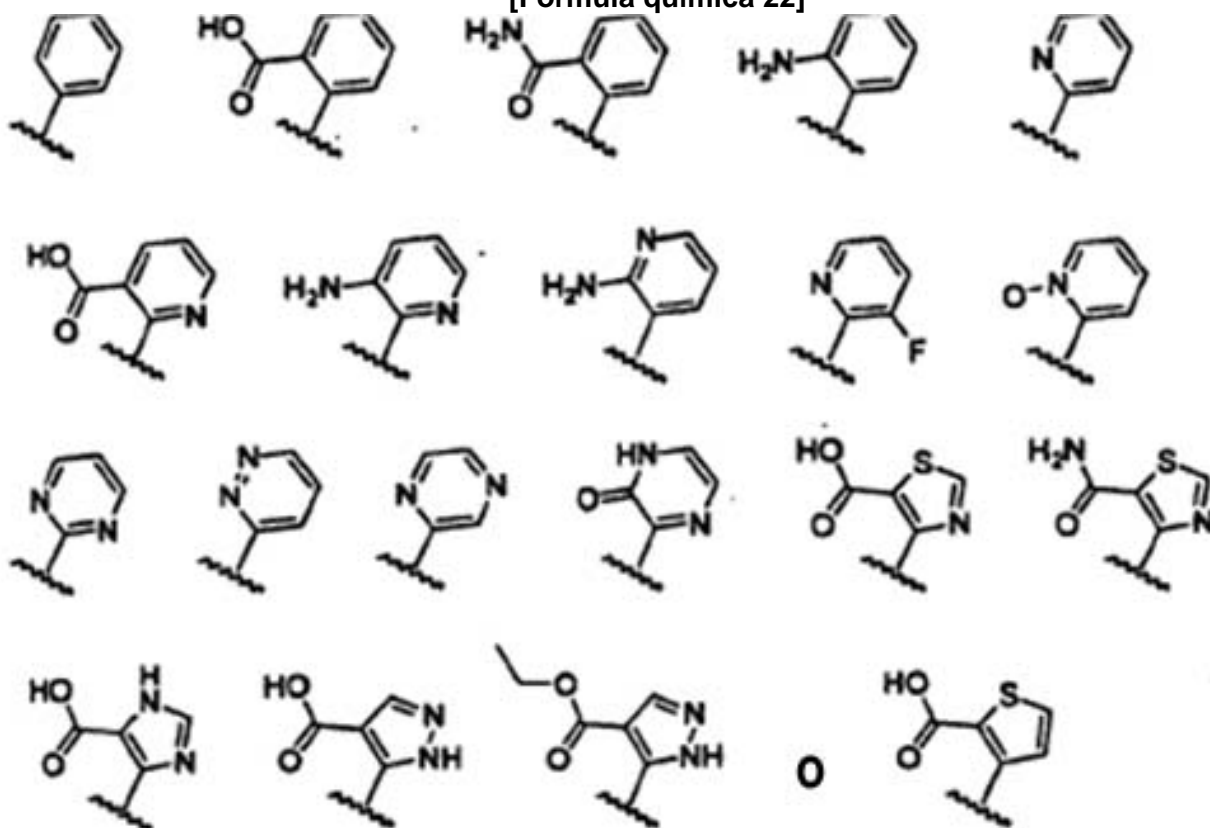
Como ejemplos más preferibles de R³ se menciona fenilo que opcionalmente tiene 1 ó 2
 25 sustituyentes seleccionados del Grupo E3 que figura a continuación, piridilo que opcionalmente
 tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo E3 que figura a continuación, N-oxipiridilo
 que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo E3 que figura a
 continuación, pirazinilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo
 E3 que figura a continuación, piridazinilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes

seleccionados del Grupo E3 que figura a continuación, pirimidinilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo E3 que figura a continuación, pirazolilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo E3 que figura a continuación, imidazolilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo E3 que figura a continuación, tiazolilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo E3 que figura a continuación, tienilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo E3 que figura a continuación o dihidropirazinilo que tiene un grupo oxo.

Como ejemplos todavía más preferibles de R^3 se menciona fenilo que opcionalmente tiene un grupo seleccionado del Grupo E4 que figura a continuación, piridilo que opcionalmente tiene un grupo seleccionado del Grupo E5 que figura a continuación, N-oxipiridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo que opcionalmente tiene un grupo seleccionado del Grupo E4 que figura a continuación, imidazolilo que opcionalmente tiene un grupo seleccionado del Grupo E4 que figura a continuación, tiazolilo que opcionalmente tiene un grupo seleccionado del Grupo E4 que figura a continuación, tienilo que opcionalmente tiene un grupo seleccionado del Grupo E4 que figura a continuación o dihidropirazinilo que tiene un grupo oxo.

Como ejemplos preferibles específicos de R^3 se menciona un grupo representado por la fórmula siguiente:

[Fórmula química 22]



El Grupo A1 consta de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, oxo, alquilo C-16 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, cicloalquilo C3-8 que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, alqueno C2-6, alquino C2-6, alcoxi C1-6 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, cicloalquiloxi C3-8 que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, alquenoxi C2-6, alquinoxi C2-6, alquiltio C1-6, alquilsulfinilo C1-6, alquilsulfonilo C1-6, alquilsulfoniloxi C-16, arilo C6-10 que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, ariloxi C6-10 que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, heteroarilo de 5 a 10 miembros que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, heteroariloxi de 5 a 10 miembros que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, un grupo heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, un grupo heterociclooxi no aromático de 5 ó 6 miembros que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, un grupo representado por la fórmula $NR^{1t}-R^{2t}$ y un grupo representado por la fórmula $-CO-R^{3t}$.

en la que NR^{1t} y R^{2t} pueden representar, cada uno de forma independiente, hidrógeno, alquilo C-16 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, alqueno C2-6, alquilcarbonilo C2-7 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, alcoxycarbonilo C2-7 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, alquilsulfonilo C1-6 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, carbamoilo, aminosulfonilo, arilo C6-10 que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación o heteroarilo de 5 a 10 miembros que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, y R^{3t} representa hidroxilo, alquilo C1-6 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, alcoxi C1-6 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación, amino, mono(alquil C1-6)amino que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación o di(alquil C1-6)amino que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo B1 que figura a continuación.

El Grupo B1 consta de hidroxilo, halógeno, ciano, oxo, alcoxi C1-6 que opcionalmente tiene halógeno, cicloalquilo C3-8, amino, mono(alquil C1-6)amino, di(alquil C1-6)amino, carbamoilo, mono(alquil C1-6)aminocarbonilo, di(alquil C1-6)aminocarbonilo, arilo C6-10 que

opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo C1 que figura a continuación y heteroarilo de 5-10 miembros que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo C1.

El Grupo C1 consta de halógeno, alquilo C1-6 y alcoxi C1-6.

5 El Grupo D1 consta de hidroxilo, halógeno, alquilo C1-6 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo D2 que figura a continuación, alqueno C2-6, alquino C2-6, alcoxi C1-6 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo D2 que figura a continuación, alquinoxilo C2-6, alquilsulfonilo C1-6, un grupo heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del
10 Grupo D2 que figura a continuación y alquilcarbonilo C2-7..

El Grupo D2 consta de hidroxilo, halógeno, ciano, oxo, alcoxi C1-6 que opcionalmente tiene halógeno, mono(alquil C1-6)amino, di(alquil C1-6)amino, mono(alquil C1-6)aminocarbonilo y di(alquil C1-6)aminocarbonilo.

El Grupo D3 consta de flúor, cloro, metilo que opcionalmente tiene 1 sustituyente
15 seleccionado del Grupo D4 que figura a continuación, etilo que opcionalmente tiene 1 sustituyente seleccionado del Grupo D4 que figura a continuación, vinilo, etinilo, metoxi que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo D4 que figura a continuación, 1-propiloxi que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del Grupo D4 que figura a continuación, 2-propiloxi que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del
20 Grupo D4 que figura a continuación, aliloxi, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano y acetilo.

El Grupo D4 consta de hidroxilo, flúor, ciano, metoxi, metilamino, dimetilamino, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo.

El Grupo D5 consta de hidroxilo, flúor, ciano, metoxi, dimetilamino, dimetilaminocarbonilo, 2-fluorometoxi y 2-hidroxietoxi.

25 El Grupo D6 consta de flúor, ciano, metoxi, dimetilamino, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo,

El Grupo D7 consta de hidroxilo, flúor, ciano y etoxi que tiene un metoxi.

El Grupo D8 consta de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcoxi C1-6, mono(alquil C1-6)amino, di(alquil C1-6)amino, mono(alquil C1-6)aminocarbonilo, di(alquil C1-6)aminocarbonilo
30 y alquilo C1-6 que opcionalmente tiene halógeno.

El Grupo E1 consta de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, un grupo representado por la fórmula $-NH-R^{21t}$ y un grupo representado por la fórmula $-CO-R^{31t}$,

en la que R^{21t} representa hidrógeno, alquilo C-16, alqueno C2-6, alquilcarbonilo 2-7 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados del Grupo E2 que figura a
35 continuación, alcoxycarbonilo C2-7 que opcionalmente tiene 1-3 sustituyentes seleccionados

del Grupo E2 que figura a continuación, alquilsulfonilo C1-6, carbamoilo o aminosulfonilo, y R^{31t} representa hidroxilo, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, amino, mono(alquil C1-6)amino o di(alquil C1-6)amino).

El Grupo E2 consta de hidroxilo, alcoxi C1-6 y cicloalquilo C3-8.

5 El Grupo E3 consta de halógeno, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, un grupo representado por la fórmula -NH-R^{22t}, en la que R^{22t} representa hidrógeno o alcoxicarbonilo C2-7 y un grupo representado por la fórmula -CO-R^{32t}, en la que R^{32t} representa hidroxilo, alcoxi C1-6 o amino.

El Grupo E4 consta de metoxi, carboxilo, carbamoilo, metoxicarbonilo y metoxicarbonilamino.

10 El Grupo E5 consta de flúor, metilo, metoxi y amino.

Entre los compuestos preferibles de las fórmulas (1), (1-1) y (1-2) se incluyen los compuestos que se pueden obtener seleccionando y combinando las respectivas formas de realización de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R² y R³.

15 Compuestos específicos de las fórmulas (1), (1-1) y (1-2) incluyen los compuestos descritos en los Ejemplos 153, 162,163,167,172,181 y 182.

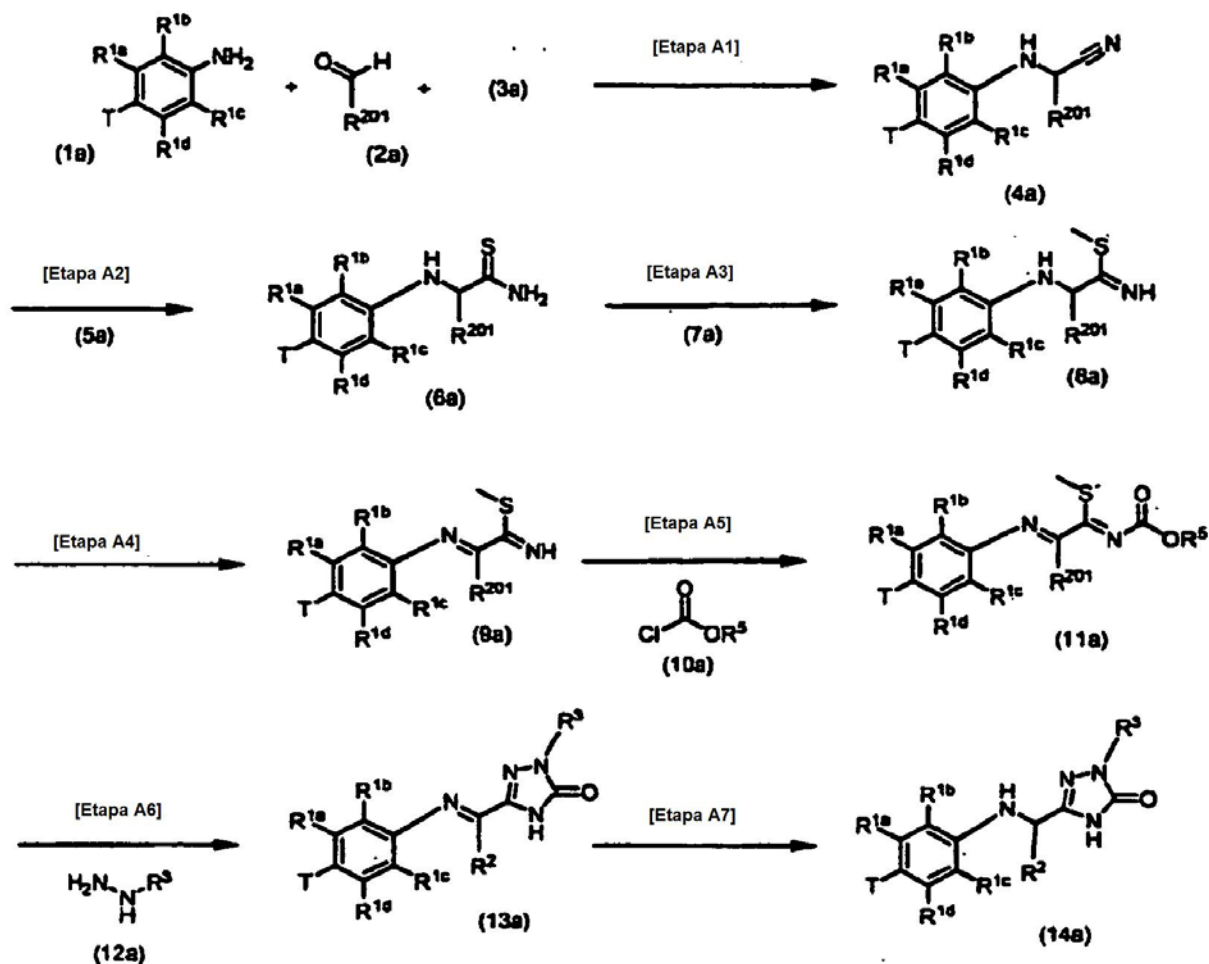
[Procedimientos de producción general para compuestos de la invención]

20 Los compuestos de la invención se pueden producir mediante los procedimientos que se describen a continuación. No obstante, los procedimientos para la producción de compuestos de la invención no están restringidos únicamente a estos.

A continuación se explicarán los procedimientos.

25 [Procedimiento de producción A] Procedimiento de producción para el compuesto intermedio (14a)

[Fórmula química 23]



En ella, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 y R^3 tienen las mismas definiciones que antes. R^{201} representa arilo C6-10 que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 anterior, heteroarilo de 5 a 10 miembros que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 anterior o un grupo cíclico condensado con benceno de 9 a 12 miembros que opcionalmente tiene 1-5 sustituyentes seleccionados del Grupo A1 anterior. Cuando el sustituyente seleccionado del Grupo A¹ anterior es hidroxilo, el hidroxilo puede estar protegido. R^5 representa alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con arilo 6-10. T es un grupo ciano o un grupo representado por la fórmula

[Fórmula química 24]



(en la que R⁴ es alquilo C-16 opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con arilo C6-10, arilo C6-10 o ariloxi C6-10).

[Etapa A1]

5 Esta es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (1a), el compuesto (2a) y un agente de cianación tal como cianuro de trimetilsililo o cianuro de hidrógeno (3a) en un disolvente, en presencia o en ausencia de un catalizador ácido de Lewis y en presencia o ausencia de un agente deshidratador adecuado, para producir el compuesto (4a).

10 Esta etapa se puede llevar a cabo mediante un protocolo de uso habitual tal como se describe en SYNLETT, 1997, 115-116 y en otros lugares. La etapa también se puede llevar a cabo bajo una corriente o en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

Como compuesto (1a) se puede usar un compuesto conocido públicamente, un compuesto comercialmente disponible o un compuesto que se puede producir a partir de un compuesto disponible comercialmente mediante un procedimiento habitual para los expertos en la técnica o mediante los procedimientos descritos en los ejemplos siguientes.

15 Como compuesto (2a) se puede usar un compuesto conocido públicamente, un compuesto comercialmente disponible o un compuesto que se puede producir a partir de un compuesto disponible comercialmente mediante un procedimiento habitual para los expertos en la técnica o mediante los procedimientos descritos en los ejemplos siguientes.

20 El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y que no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes con base de halógeno tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, disolventes basados en éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico y 1,4 dioxano, disolventes basados en éster tales como acetato de etilo, disolventes basados en nitrilo tales como acetonitrilo, disolventes basados en hidrocarburo aromático tales como benceno y tolueno, disolventes basados en hidrocarburo alifático tales como heptano y hexano, y mezclas de disolventes de los mismos, entre los que se prefieren diclorometano o tetrahidrofurano.

30 Como ejemplos de ácidos de Lewis que se van a usar para la reacción se pueden mencionar trifluorometanosulfonato de yterbio (III) hidrato, trifluorometanosulfonato de escandio (III), cloruro de bismuto (III), cloruro de rutenio (III), cloruro de níquel (II) y perclorato de litio, entre los que se prefiere el trifluorometanosulfonato de yterbio (III) hidrato.

Como ejemplos de agentes de deshidratación para la reacción se pueden usar tamices moleculares 3A, tamices moleculares 4A, sulfato magnésico anhidro, sulfato sódico anhidro y similares, entre los que se prefieren los tamices moleculares 3A.

35 Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de

partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre -20°C y 50°C, y, más preferentemente, entre 10°C y 30°C.

5 Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante 1-96 horas y, más preferentemente, 12-48 horas a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

10 El compuesto (1a) se puede usar en una cantidad 1-2 veces molar con respecto al compuesto (2a), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 1 a 1,2 veces molar y, más preferentemente, en una cantidad de 1 a 1,05 veces molar.

El agente de cianación (3a) se puede usar en una cantidad 1 a 3 veces molar con respecto al compuesto (2a), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 1 a 2 veces molar y, más preferentemente, en una cantidad de 1,5 a 2 veces molar.

15 El catalizador de ácido de Lewis se puede usar en una cantidad 0,01 a 2 veces molar con respecto al compuesto (2a), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 0,05 a 0,2 veces molar y, más preferentemente, en una cantidad 0,1 veces molar.

[Etapa A2]

20 Esta es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (4a) con un agente de sulfuración tal como sulfuro amónico acuoso (5a) en un disolvente para producir el compuesto (6a).

La etapa también se puede llevar a cabo bajo una corriente o en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón. El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y que no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes con base de alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol o disolventes basados en éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico y 1,4 dioxano o mezclas de los mismos, entre 25 las que se prefiere la mezcla de metanol y tetrahidrofurano. Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre 0°C y 80°C, y, más preferentemente, entre 30 10°C y 50°C.

35 Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante 1-48 horas y, más preferentemente, durante aproximadamente 2-12 horas a la temperatura de reacción mencionada con

anterioridad tras la adición de los reactivos.

El agente de sulfuración (5a) se puede usar en una cantidad 1 a 10 veces molar con respecto al compuesto (4a), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 2 a 6 veces molar y, más preferentemente, en una cantidad de 3 a 5 veces molar.

5 [Etapa 3]

Esta es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (6a) con un agente de metilación tal como tetrafluoroborato de trimetiloxonio (7a) en un disolvente para producir el compuesto (8a).

10 La etapa también se puede llevar a cabo bajo una corriente o en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes con base de halógeno tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, disolventes basados en hidrocarburo aromático tales como benceno y tolueno, disolventes basados en hidrocarburo alifático tales como heptano y hexano, disolventes basados en nitrilo tales como acetonitrilo, disolventes basados en nitro tales como nitrometano o mezclas de de los mismos, entre las que se prefieren diclorometano o acetonitrilo.

20 Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre -20°C y 50°C, y, más preferentemente, entre 0°C y 30°C.

25 Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante entre 10 minutos y 14 horas y, más preferentemente, durante entre 10 minutos y 2 horas a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

El agente de metilación (7a) se puede usar en una cantidad 1 a 1,5 veces molar con respecto al compuesto (6a), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 1 a 1,2 veces molar y, más preferentemente, en una cantidad de 1,05 veces molar.

30 [Etapa A4]

Esta es una etapa de conversión del compuesto (8a) en un compuesto (9a) con un agente de oxidación adecuado en un disolvente.

35 El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y que no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes con base de halógeno tal como diclorometano, 1,2-

dicloroetano y cloroformo, disolventes basados en éster tal como acetato de etilo, disolventes basados en éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico y 1,4 dioxano, disolventes basados en hidrocarburo aromático tales como benceno y tolueno, disolventes basados en hidrocarburo alifático tales como heptano y hexano, disolventes basados en cetona tales como acetona y mezclas de los mismos, entre las que se prefieren diclorometano o acetato de etilo. Como ejemplos específicos de agentes de oxidación para la reacción se puede usar dióxido de manganeso, ácido m-cloroperbenzoico y 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona, entre los que se prefiere dióxido de manganeso.

Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y el agente de oxidación usados en la reacción pero, preferentemente, está entre 0°C y 50°C, y, más preferentemente, entre 10°C y 30°C.

Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante entre 10 minutos y 12 horas y, más preferentemente, durante entre 10 minutos y 2 horas a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

El agente de oxidación se puede usar en una cantidad 1 a 20 veces molar con respecto al compuesto (8a), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 5 a 15 veces molar.

[Etapa A5]

Esta es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (9a) con un éster de ácido clorofórmico tal como cloroformiato de metilo o cloroformiato de etilo (10a) en un disolvente, en presencia de una base adecuada, para producir el compuesto (11a).

La etapa también se puede llevar a cabo bajo una corriente o en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón. El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y que no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes basados en éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico y 1,4 dioxano, disolventes basados en halógeno tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, disolventes basados en hidrocarburo aromático tales como benceno, tolueno y xileno, disolventes basados en hidrocarburo alifático tales como heptano y hexano, y mezclas de los mismos, entre las que se prefiere tolueno.

Como bases específicas para la reacción se pueden usar bases orgánicas tales como colidina, piridina y lutidina, entre las que se prefiere colidina.

Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre 0°C y 120°C, y, más preferentemente, entre 60°C y 100°C.

5 Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante 1-24 horas y, más preferentemente, durante 1-14 horas a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

10 El éster de ácido clorofórmico (10a) se puede usar en una cantidad 1 a 3 veces molar con respecto al compuesto (9a), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 1 a 2 veces molar y, más preferentemente, en una cantidad de 1,2 a 1,6 veces molar.

La base se puede usar en una cantidad 1 a 5 veces molar con respecto al compuesto (9a), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 1 a 3 veces molar y, más preferentemente, en una cantidad de 1,5 a 2,5 veces molar.

15 [Etapa A6]

Esta es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (11a) con el compuesto (12a) en un disolvente, en presencia o ausencia de una base adecuada, para producir el compuesto (13a).

20 Como compuesto (12a) se puede usar un compuesto conocido públicamente, un compuesto comercialmente disponible o un compuesto que se puede producir a partir de un compuesto disponible comercialmente mediante un procedimiento habitual para los expertos en la técnica o mediante los procedimientos descritos en los ejemplos siguientes. Asimismo, el compuesto (12a) se puede en forma libre o como una sal. La etapa también se puede llevar a cabo bajo una corriente o en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón. El disolvente
25 usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y que no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes basados en amida tales como N,N-dimetilformamida y dimetilacetamida, disolventes basados en sulfóxido tales como dimetilsulfóxido, disolventes basados en éter tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico y 1,4 dioxano,
30 disolventes basados en hidrocarburo aromático tales como benceno y tolueno, disolventes basados en hidrocarburo alifático tales como heptano y hexano, disolventes basados en alcohol tales como metanol, etanol y 2-propanol, disolventes basados en halógeno tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, o mezclas de los mismos, entre las que se prefiere N,N-dimetilformamida. Como ejemplos específicos de bases para la reacción se
35 pueden usar trietilamina, diisopropiletilamina, colidina y piridina, entre las que se prefiere

triethylamina.

Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre 10°C y 100°C, y, más preferentemente, entre 60°C y 90°C.

5 Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante 1-48 horas y, más preferentemente, durante aproximadamente 14 horas a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

10 El compuesto (12a) se puede usar en una cantidad 1 a 3 veces molar con respecto al compuesto (11a), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 1 a 1,2 veces molar y, más preferentemente, en una cantidad de 1 a 1,05 veces molar.

La base se puede usar en una cantidad de 1 a 3 veces molar con respecto al compuesto (12a) pero, preferentemente se usa en una cantidad de 1 a 2 veces molar.

15 Cuando R²⁰¹ es arilo C6-10 que tiene un grupo hidroxilo protegido, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene un grupo hidroxilo protegido o un grupo cíclico condensado con benceno de 9 a 12 miembros que tiene un grupo hidroxilo protegido, esta etapa puede estar precedida por 1) eliminación del grupo protector hidroxilo y 2) alquilación del grupo hidroxilo.

20 La eliminación del grupo protector se puede conseguir mediante un procedimiento que generalmente se conoce en el campo de la química orgánica sintética y, por ejemplo, mediante los procedimientos descritos en T.W. Greene, (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons.

25 Por ejemplo, cuando el grupo protector hidroxilo es un grupo protector basado en sililo tal como t-butildimetilsililo o triisopropilsililo, la eliminación se puede conseguir haciendo reaccionar un agente desprotector tal como fluoruro de tetrabutilamonio con el compuesto (11a) en un disolvente tal como tetrahidrofurano.

30 La alquilación del grupo hidroxilo se puede conseguir mediante un procedimiento generalmente conocido en el campo de la química orgánica sintética y, por ejemplo, puede conseguirse haciendo reaccionar el compuesto (11a) desprotegido en el grupo protector de hidroxilo (en lo sucesivo en el presente documento denominado "compuesto desprotegido") con un agente alquilante tal como yodoetano o 1-fluoro-2-yodoetano en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, en presencia o ausencia de una base tal como carbonato potásico. También se puede conseguir haciendo reaccionar el compuesto desprotegido con un alcohol tal como 3-hidroxitetrahidrofurano, 1-metilpiperidin-4-ol o 2-dimetilaminoetanol en un disolvente tal como tetrahidrofurano, en presencia de trifenilfosfina en presencia de un diéster de ácido

35

azocarboxílico tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo.

[Etapa A7]

5 Esta es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (13a) con un agente reductor adecuado en un disolvente, en presencia o ausencia de un ácido adecuado, para la conversión en el compuesto (14a).

Esta etapa se puede llevar a cabo mediante un procedimiento de uso habitual tal como se describe en Jikken Kagaku Koza 20 (4ª Edición, The Chemical Society of Japan, Maruzen Publishing, pp.282-284) y en otros lugares.

10 La etapa también se puede llevar a cabo bajo una corriente o en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y que no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes con base de alcohol tales como metanol; etanol y 2-propanol, disolventes basados en amida tales como N,N-dimetilformamida y dimetilacetamida, 15 disolventes basados en sulfóxido tales como dimetilsulfóxido, disolventes basados en éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico y 1,4 dioxano, disolventes basados en hidrocarburo aromático tales como benceno y tolueno, disolventes basados en hidrocarburo alifático tales como heptano y hexano, disolventes basados en halógeno tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, o mezclas de los mismos, 20 entre los que se prefiere una mezcla de disolventes metanol/tetrahidrofurano.

Ejemplos de agentes reductoras que se van a usar para la reacción incluyen compuestos de complejo metal-hidrógeno tales como cianotrihidroborato de sodio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio-aluminio, hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico, borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro de litio, trietilborohidruro de litio y 25 tri(s-butil)borohidruro de litio, complejo borano-tetrahidrofurano, complejo borano-sulfuro de dimetilo, t-hexilborano, catecolborano, 9-borabicyclo[3,3,1]nonato y similares, entre los que se prefiere cianotrihidroborato sódico. Como ejemplos de ácidos para la reacción se pueden usar ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico y similares, entre los que se prefiere ácido acético.

30 Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre -20°C y 80°C, y, más preferentemente, entre 10°C y 30°C.

Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, 35 pero, preferentemente, se realiza agitación durante 1-24 horas y, más preferentemente,

durante aproximadamente 3 horas a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

El agente reductor se puede usar en una cantidad 1 a 10 veces molar con respecto al compuesto (13a), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 3 a 6 veces molar y, más preferentemente, en una cantidad de 5 veces molar.

Como alternativa, el compuesto (13a) se puede convertir en el compuesto (14a) mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador metálico adecuado.

El catalizador metálico usado para la reacción puede ser paladio-carbono, óxido de platino (IV) o similares, siendo preferido el paladio-carbono.

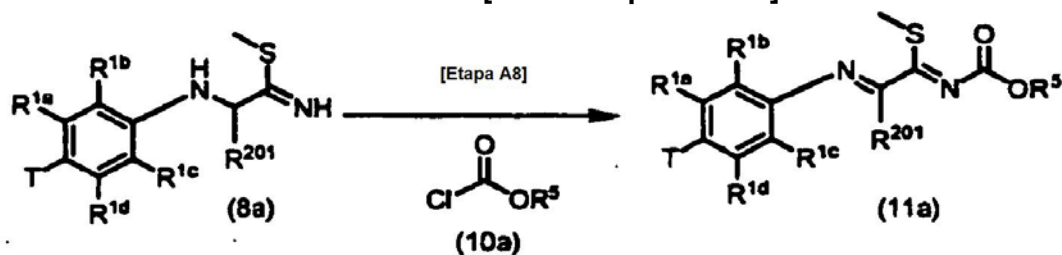
El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y que no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes con base de alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, disolventes basados en éster tal como acetato de etilo, disolventes basados en éter tal como tetrahidrofurano, 1-2 dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico y 1,4 dioxano, disolventes basados en hidrocarburo aromático tales como benceno y tolueno, ácidos orgánicos tales como ácido acético y ácido fórmico, agua o mezclas de los mismos, entre las que se prefiere el disolvente mezclado de etanol y ácido acético.

Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre 10°C y 80°C, y, más preferentemente, entre 10°C y 30°C.

Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante 1-24 horas y, más preferentemente, durante aproximadamente 12 horas a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

El catalizador metálico se puede usar en una cantidad 0,01 a 2 veces molar con respecto al compuesto (13a), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 0,05 a 1 veces molar.

[Fórmula química 25]



En la anterior, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R²⁰¹, R⁵ y T tienen las mismas definiciones que antes.

[Etapa A8]

5 Esta es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (8a) con un éster de ácido clorofórmico tal como cloroformiato de metilo o cloroformiato de etilo (10a) en un disolvente, en presencia de una base adecuada, para producir el compuesto (11a).

La etapa también se puede llevar a cabo bajo una corriente o en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

10 El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y que no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes basados en éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico y 1,4 dioxano, disolventes basados en hidrocarburo aromático tales como benceno y tolueno, disolventes basados en hidrocarburo alifático tales como heptano y hexano, disolventes basados en halógeno tal como
15 diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, y mezclas de los mismos, entre las que se prefiere tolueno.

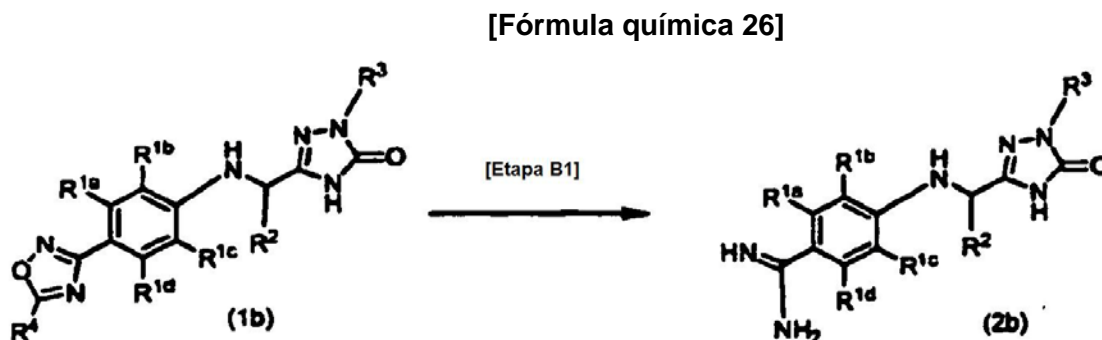
Como bases específicas para la reacción se pueden usar colidina, piridina y lutidina, entre las que se prefiere colidina.

20 Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre 0°C y 100°C, y, más preferentemente, entre 60°C y 80°C.

25 Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante 1-24 horas y, más preferentemente, durante 1-14 horas a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

30 El éster de ácido clorofórmico (10a) se puede usar en una cantidad 1 a 5 veces molar con respecto al compuesto (8a), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 1,5 a 3,5 veces molar y, más preferentemente, en una cantidad de 2 a 3 veces molar. La base se puede usar en una cantidad 1 a 7 veces molar con respecto al compuesto (8a), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 2 a 4 veces molar.

[Procedimiento de producción B] Procedimiento de producción (1) para compuestos de la invención

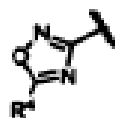


En ella, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 , R^3 y R^4 tienen las mismas definiciones que antes.

[Etapa B1]

- 5 Esta es una etapa de convertir el compuesto (1b) (compuesto (14a) en el que T es la fórmula:

[Fórmula química 27]



- 10 (en la que R^4 es como se ha definido con anterioridad) en el compuesto (2b) de la invención en un disolvente, en presencia de un reactivo metálico adecuado.

La etapa se puede llevar a cabo mediante un protocolo de uso habitual tal como se describe en Tetrahedron Letters 44, (2003) 8697-8700 y en otros lugares.

- 15 Como compuesto (1b) se puede usar, en lugar del compuesto (14a) obtenido mediante el [Procedimiento de Producción A] descrito con anterioridad, un compuesto conocido públicamente, un compuesto comercialmente disponible o un compuesto que se puede producir a partir de un compuesto disponible comercialmente mediante un procedimiento habitual para los expertos en la técnica o mediante los procedimientos descritos en los ejemplos siguientes.

- 20 La etapa también se puede llevar a cabo bajo una corriente o en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

El reactivo metálico usado para la reacción puede ser polvo de hierro, cinc, níquel Raney o similares, siendo preferido el polvo de hierro.

- 25 El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y que no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes con base de alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, ácidos orgánicos tales ácido acético y ácido fórmico, agua o mezclas de los mismos,

entre los que se prefiere disolvente mezclado con metanol, ácido acético y agua.

Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre 10°C y 80°C, y, más preferentemente, entre 50°C y 70°C.

5 Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante 1-24 horas y, más preferentemente, durante aproximadamente 12 horas a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

10 El reactivo metálico se puede usar en una cantidad 1 a 30 veces molar con respecto al compuesto (1b), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 5 a 20 veces molar.

Como alternativa, el compuesto (1b) se puede convertir en el compuesto (2b) de la invención mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador metálico adecuado.

15 La etapa se puede llevar a cabo mediante un protocolo de uso habitual tal como se describe en Tetrahedron Letters 36, (1995) 4471-4474 y en otros lugares.

El catalizador metálico usado para la reacción puede ser paladio-carbono, óxido de platino (IV) o similares, siendo preferido el paladio-carbono.

20 El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y que no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes con base de alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, disolventes basados en éster de ácido acético tales como acetato de etilo, disolventes basados en éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico y 1,4 dioxano, ácidos orgánicos tales como ácido acético y ácido fórmico, agua, o mezclas de los mismos, entre las que se prefieren disolventes mezclados de etanol/ácido
25 acético.

Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre 10°C y 80°C, y, más preferentemente, entre 10°C y 30°C.

30 Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante 1-24 horas y, más preferentemente, durante aproximadamente 12 horas a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

35 El catalizador metálico se puede usar en una cantidad 0,01 a 2 veces molar con respecto al compuesto (1b), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 0,05 a 1 veces

molar.

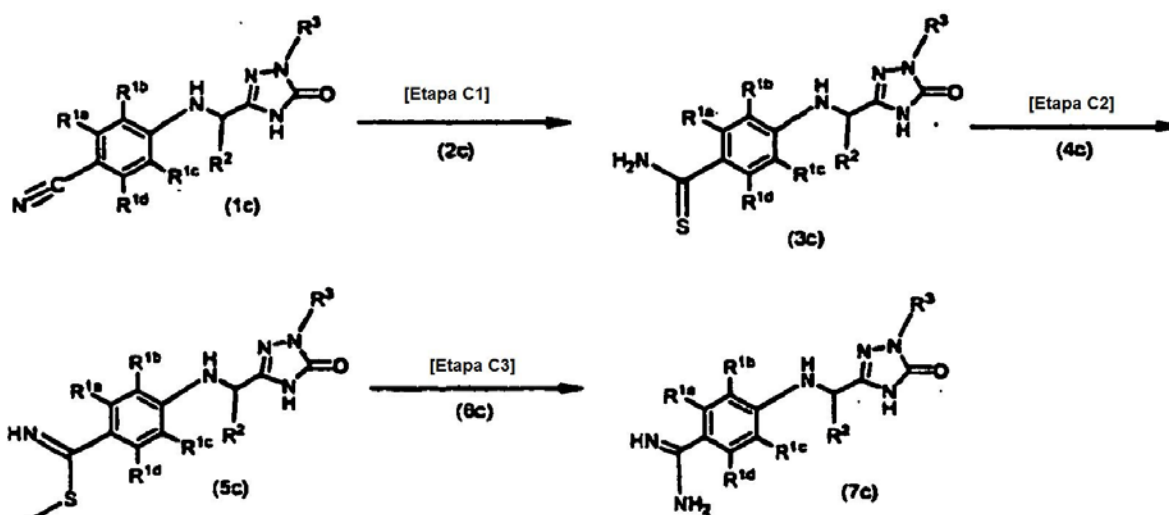
Antes de esta etapa, el sustituyente en R^3 también puede convertirse de forma adecuada mediante un procedimiento de uso habitual por los expertos en la técnica.

Por ejemplo, cuando el sustituyente es nitro se puede convertir en un grupo amino y cuando el sustituyente es carboxilo, se puede convertir en alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, amino o similares.

[Procedimiento de producción C] Procedimiento de producción (2) para compuestos de la invención

10

[Fórmula química 28]



En ella, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 y R^3 tienen las mismas definiciones que antes.

[Etapa C1]

15

Esta es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (1c) (compuesto (14a) en el que T es un grupo ciano) con un agente de sulfurización tal como sulfuro amónico acuoso (2c) en un disolvente, en presencia o ausencia de una base adecuada, para producir el compuesto (3c).

20

Como compuesto (1c) se puede usar, en lugar del compuesto (14a) obtenido mediante el [Procedimiento de Producción A] descrito con anterioridad, un compuesto conocido públicamente, un compuesto comercialmente disponible o un compuesto que se puede producir a partir de un compuesto disponible comercialmente mediante un procedimiento habitual para los expertos en la técnica o mediante los procedimientos descritos en los

ejemplos siguientes.

La etapa también se puede llevar a cabo bajo una corriente o en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

5 El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes con base de alcohol tales como metanol, etanol y 2-propanol, disolventes basados en hidrocarburo aromático tales como benceno y tolueno, disolventes basados en hidrocarburo alifático tales como heptano y hexano, piridina y mezclas de los mismos, entre los que se prefiere piridina.

10 Como ejemplos específicos de bases para la reacción se pueden usar colidina, piridina y trietilamina, entre las que se prefiere trietilamina.

Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre 0°C y 100°C, y, más preferentemente, entre 10°C y 80°C.

15 Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante 2-48 horas y, más preferentemente, durante aproximadamente 12 horas a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

20 El agente de sulfurización (2c) se puede usar en una cantidad 1 a 20 veces molar con respecto al compuesto (1c), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 5 a 10 veces molar.

[Etapa C2]

25 Esta es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (3C) con un agente de metilación tal como tetrafluoroborato de trimetiloxonio (4c) en un disolvente para producir el compuesto (5c).

La etapa también se puede llevar a cabo bajo una corriente o en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

30 El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes con base de halógeno tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, disolventes basados en hidrocarburo aromático tales como benceno y tolueno, disolventes basados en hidrocarburo alifático tales como heptano y hexano, disolventes basados en nitrilo tales como acetonitrilo, o mezclas de los mismos, entre las que se prefiere acetonitrilo.

35

Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre -20°C y 50°C, y, más preferentemente, entre 10°C y 30°C.

5 Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante entre 10 minutos y 10 horas y, más preferentemente, durante entre 1 hora a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

10 El agente de metilación (4c) se puede usar en una cantidad 1 a 1,5 veces molar con respecto al compuesto (3c), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 1 a 1,2 veces molar y, más preferentemente, en una cantidad de 1,05 veces molar.

[Etapa C3]

15 Esta es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (5c) con un equivalente de amoniaco (6c) tal como 1,1,3,3-tetrametildisilizano o acetato de amonio en un disolvente para producir el compuesto (7c) de la invención.

La etapa también se puede llevar a cabo bajo una corriente o en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

20 El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y que no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes con base de alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, disolventes basados en éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico y 1,4 dioxano, disolventes basados en hidrocarburo aromático tales como benceno y tolueno, disolventes basados en hidrocarburo aromático tales como heptano y hexano, disolventes basados en nitrilo tales como acetonitrilo, o mezclas de los mismos, entre 25 las que se prefiere el disolvente mezclado de 2-propanol y acetonitrilo.

Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre 20°C y 100°C, y, más preferentemente, entre 50°C y 80°C.

30 Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante 1-24 horas y, más preferentemente, durante aproximadamente 12 horas a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

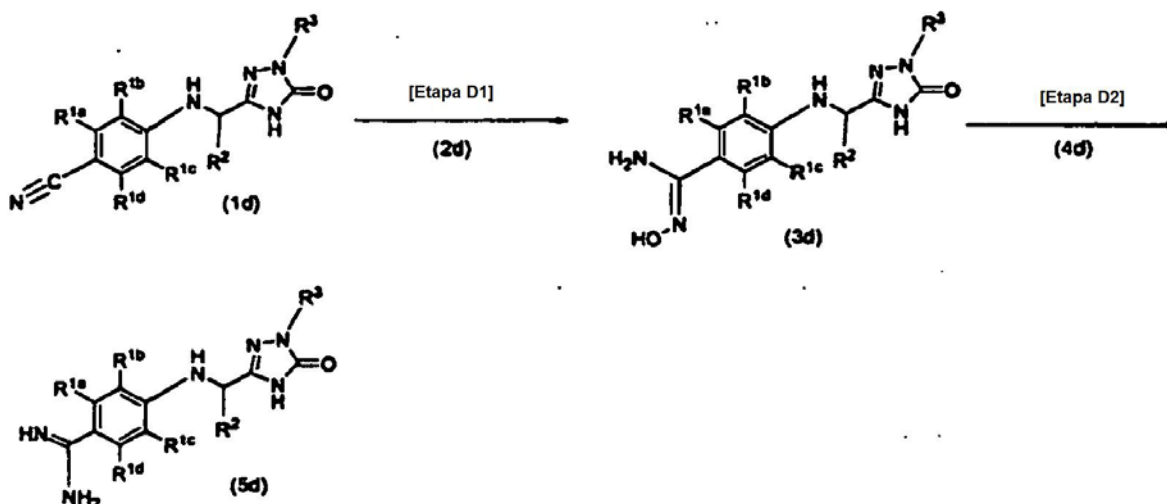
35 El equivalente de amoniaco (6c) puede usarse en una cantidad 1 a 5 veces molar con respecto al compuesto (5c), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 1,1 a 3 veces

molar.

[Procedimiento de producción D] Procedimiento de producción (3) para compuestos de la invención

5

[Fórmula química 29]



En la fórmula, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 y R^3 tienen las mismas definiciones que las dadas anteriormente.

10 [Etapa D1]

Esta es una etapa de hacer reaccionar el compuesto (1d) (compuesto (14a)) en el que T es un grupo ciano) con clorhidrato de hidroxilamina (2d) en un disolvente, en presencia de una base adecuada, para producir el compuesto (3d).

15 Como compuesto (1d) se puede usar, en lugar del compuesto (14a) obtenido mediante el [Procedimiento de Producción A] descrito con anterioridad, un compuesto conocido públicamente, un compuesto comercialmente disponible o un compuesto que se puede producir a partir de un compuesto disponible comercialmente mediante un procedimiento normal para los expertos en la técnica o mediante los procedimientos descritos en los ejemplos siguientes.

20 La etapa también se puede llevar a cabo bajo una corriente o en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

25 El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes con base de alcohol tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, dietilenglicol, glicerina y octanol, disolventes basados en

amida tales como formamida, dimetilformamida y dimetilacetamida, disolventes basados en éter tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano, disolventes basados en sulfóxido tales como dimetilsulfóxido, o mezclas de los mismos, entre los que se prefiere etanol.

5 Como ejemplos específicos de bases para la reacción se pueden usar aminas terciarias tales como trietilamina y N-metilmorfolina, siendo preferida trietilamina.

Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre 0°C y 150°C, y, más preferentemente, entre 50°C y 100°C.

10 Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante 1-96 horas y, más preferentemente, durante 2-24 horas a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

15 El clorhidrato de hidroxilamina (2d) se puede usar en una cantidad 1 a 10 veces molar con respecto al compuesto (1d), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 3 a 7 veces molar.

La base se puede usar en una cantidad 2 a 15 veces molar con respecto al compuesto (1d), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 3 a 10 veces molar.

20 [Etapa D2]

Esta es una etapa de conversión del compuesto (3d) en el compuesto (5d) mediante hidrogenación catalítica en un disolvente, en presencia de un catalizador metálico y en presencia de un anhídrido ácido (4d).

El catalizador metálico usado para la reacción puede ser paladio-carbono o similares.

25 El anhídrido ácido usado para la reacción puede ser anhídrido acético, ácido trifluoroacético o similares, siendo preferido el anhídrido acético.

30 El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y que no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes con base de alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, disolventes basados en éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter t-butilmetílico, éter dietílico y dioxano, disolventes basados en hidrocarburo aromático tales como benceno y tolueno, ácidos orgánicos tales como ácido acético y ácido fórmico, agua o mezclas de los mismos, siendo preferido el ácido acético.

35 Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre

10°C y 80°C, y, más preferentemente, entre 10°C y 30°C.

5 Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante 1-24 horas y, más preferentemente, durante 1-6 horas a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

El catalizador metálico se puede usar en una cantidad 0,01 a 2 veces molar con respecto al compuesto (3d), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 0,05 a 1 veces molar.

10 El anhídrido ácido (4d) se puede usar en una cantidad 1-50 veces molar con respecto al compuesto (3d), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 3 a 10 veces molar.

El compuesto (3d) también se puede convertir en el compuesto (5d) de la invención en presencia de un reactivo metálico adecuado.

15 La etapa también se puede llevar a cabo bajo una corriente o en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

El reactivo metálico usado para la reacción puede ser polvo de hierro, cinc, níquel Raney o similares, siendo preferido el polvo de hierro.

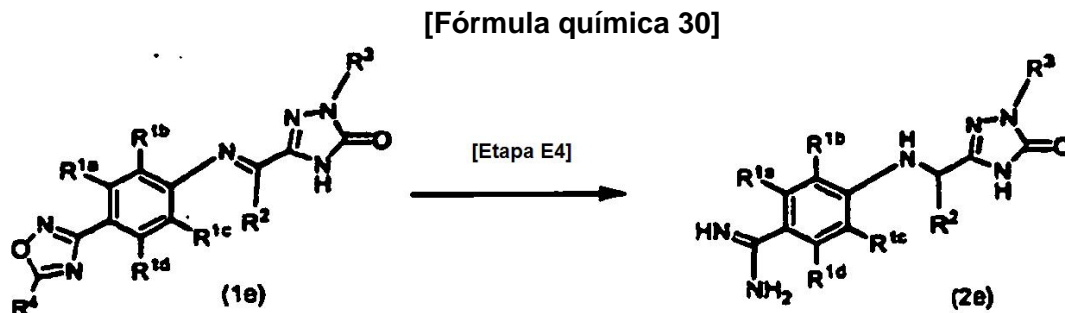
20 El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y que no interfiera en la reacción y, por ejemplo, pueden usarse disolventes con base de alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, ácidos orgánicos tales ácido acético y ácido fórmico, agua o mezclas de los mismos, entre los que se prefiere disolvente mezclado con metanol, ácido acético y agua.

25 Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre 10°C y 80°C, y, más preferentemente, entre 50°C y 70°C.

30 Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante 1-24 horas y, más preferentemente, durante aproximadamente 12 horas a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

El reactivo metálico se puede usar en una cantidad 1 a 30 veces molar con respecto al compuesto (1b), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 5 a 20 veces molar.

[Procedimiento de producción E] Procedimiento de producción (4) para compuestos de la invención



5

En la fórmula, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^2 , R^3 y R^4 tienen las mismas definiciones que las dadas anteriormente.

[Etapa E1]

Esta es una etapa de convertir el compuesto (1e) (compuesto (13a) en el que T es la fórmula:

10

[Fórmula química 31]



(en la que R^4 es como se ha definido con anterioridad) en el compuesto (2e) de la invención en un disolvente, en presencia de un reactivo metálico adecuado.

15

Como compuesto (1e) se puede usar, en lugar del compuesto (13a) obtenido mediante el [Procedimiento de Producción A] descrito con anterioridad, un compuesto conocido públicamente, un compuesto comercialmente disponible o un compuesto que se puede producir a partir de un compuesto disponible comercialmente mediante un procedimiento habitual para los expertos en la técnica o mediante los procedimientos descritos en los ejemplos siguientes.

20

La etapa también se puede llevar a cabo bajo una corriente o en atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

El reactivo metálico usado para la reacción puede ser polvo de hierro, cinc, níquel Raney o similares, siendo preferido el polvo de hierro.

25

El disolvente usado para la reacción no está particularmente restringido siempre que disuelva los materiales de partida en alguna medida y que no interfiera en la reacción y, por

ejemplo, pueden usarse disolventes con base de alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, ácidos orgánicos tales ácido acético y ácido fórmico, agua o mezclas de los mismos, entre los que se prefiere disolvente mezclado con metanol, ácido acético y agua. Generalmente, la temperatura de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción pero, preferentemente, está entre 10°C y 80°C, y, más preferentemente, entre 50°C y 70°C.

Generalmente, el tiempo de reacción diferirá en función de los materiales de partida, el disolvente y otros reactivos usados en la reacción, así como de la temperatura de reacción, pero, preferentemente, se realiza agitación durante 1-48 horas y, más preferentemente, durante aproximadamente 24 horas a la temperatura de reacción mencionada con anterioridad tras la adición de los reactivos.

El reactivo metálico se puede usar en una cantidad 2 a 50 veces molar con respecto al compuesto (1e), pero, preferentemente, se usa en una cantidad de 10 a 30 veces molar.

Tras la finalización de la reacción en cada etapa de los procedimientos descritos con anterioridad, el compuesto diana de cada etapa se puede recuperar a partir de la mezcla de reacción mediante un procedimiento habitual.

Por ejemplo, cuando toda la mezcla de reacción es una solución, la mezcla de reacción puede volver a la temperatura ambiente o enfriarse en hielo, según se desee, y neutralizarse con un ácido, álcali, agente oxidante o agente reductor adecuado, antes de la adición de agua y un disolvente orgánico que es inmiscible en la misma y no reacciona con el compuesto diana, tal como acetato de etilo, y separación de la capa que contiene el compuesto diana. A continuación se puede añadir un disolvente que es inmiscible con la capa recuperada y no reacciona con el compuesto diana y, después, la capa que contiene el compuesto diana se puede lavar y separar. Cuando la capa es una capa orgánica se puede secar un agente desecante tal como sulfato magnésico anhidro o sulfato sódico anhidro, y se puede destilar el disolvente para recuperar el compuesto diana. Cuando la capa es una capa acuosa puede desalarse eléctricamente y, después, liofilizarse para recuperar el compuesto diana.

Cuando toda la mezcla de reacción es una solución, puede ser posible recuperar el compuesto diana simplemente destilando los componentes distintos al componente diana (por ejemplo, disolvente, reactivos etc.) a presión habitual o a presión reducida.

Cuando el compuesto diana se precipita solo en forma de un sólido, o cuando toda la mezcla de reacción es una solución y el compuesto diana se precipita solo en forma de un sólido durante el procedimiento de recuperación, el compuesto diana puede filtrarse primero mediante un procedimiento de filtración, el compuesto diana filtrado puede lavarse con un disolvente orgánico o inorgánico adecuado y se puede realizar el secado para el tratamiento

del licor madre del mismo modo que si toda la reacción fuera una solución, con el fin de obtener el compuesto diana.

5 Por otro lado, cuando los reactivos o el catalizador son los únicos sólidos presentes, o cuando toda la mezcla de reacción es una solución y los reactivos o el catalizador solos precipitan en forma de sólido durante el procedimiento de recuperación, permaneciendo el compuesto diana disuelto en solución, los reactivos o el catalizador pueden filtrarse primero mediante un procedimiento de filtración, los reactivos pueden filtrarse o el catalizador lavarse con un disolvente orgánico o inorgánico adecuado, y el lavado obtenido puede combinarse con el licor madre para obtener una mezcla líquida, que se puede tratar después del mismo modo
10 que si toda la reacción fuera una solución, con el fin de obtener el compuesto diana.

La mezcla de reacción se puede usar directamente para las siguientes etapas sin aislamiento del compuesto diana en los casos en los que los componentes que no son el componente diana en la mezcla de reacción no inhiben la reacción en las etapas siguientes.

15 La pureza del compuesto diana recuperado mediante dichos procedimientos y se puede incrementar llevando a cabo adecuadamente recristalización, varios procedimientos cromatográficos o destilación.

20 Cuando el compuesto diana recuperado es un sólido, la pureza del compuesto diana normalmente se puede mejorar mediante recristalización. Para la recristalización se puede usar un solo disolvente o una mezcla de múltiples disolventes que no reacciona con el compuesto diana. Específicamente, el compuesto diana puede disolverse primero a temperatura ambiente o con calentamiento en el único disolvente o en la mezcla de disolventes que no reacciona con el compuesto diana. La mezcla obtenida puede enfriarse después con agua helada o similar o dejarse reposar a temperatura ambiente para producir la precipitación del compuesto diana en la mezcla.

25 Cuando el compuesto diana recuperado es un líquido, la pureza del compuesto diana normalmente se puede mejorar mediante varios procedimientos cromatográficos. En la mayoría de los casos se puede usar un gel de sílice débilmente ácido tal como gel de sílice 60 (de malla 70-230 o de malla 340-400) de Merck, Ltd. o BW-300 (malla 300) de Fuji Silysia Chemical, Ltd. Si el compuesto diana es básico y la adsorción sobre los tipos de gel de sílice mencionados con anterioridad es demasiado fuerte, se puede usar gel de sílice recubierto por propilamina (malla 200-350) de Fuji Silysia Chemical, Ltd. Si el compuesto diana es dipolar o requiere elución con un disolvente altamente polar tal como metanol, se puede usar NAM-200H o NAM-300H by Nagara Science Co., Ltd. Usando estos geles de sílice, el compuesto diana se
30 puede eluir en un único disolvente o en una mezcla de disolventes que no reacciona con el compuesto diana y se puede destilar el disolvente para obtener el compuesto diana con mayor
35

pureza.

5 Cuando el compuesto diana recuperado es un líquido, la pureza del compuesto diana también se puede mejorar mediante destilación. Para la destilación, el compuesto diana se puede introducir a presión reducida a temperatura ambiente o con calentamiento para alcanzar la destilación del compuesto diana.

10 Ejemplos representativos de procedimientos de producción para compuestos de acuerdo con la invención se han descrito con anterioridad, pero los compuestos de partida y los reactivos para la producción de los compuestos de la invención pueden formar sales, hidratos o solvatos, que difieren en función de los materiales de partida y los disolventes usados y no están particularmente restringidos siempre que no inhiban la reacción. El disolvente usado también diferirá en función de los materiales de partida y los reactivos y, por supuesto, no está particularmente restringido siempre que pueda disolver los materiales de partida en alguna medida y que no inhiba la reacción. Cuando un compuesto de la invención se obtiene en forma libre, puede convertirse en una sal o un hidrato aceptables del compuesto mediante un procedimiento habitual.

15 Por el contrario, cuando un compuesto de la invención se obtiene en forma de una sal o hidrato, puede convertirse en la forma libre del compuesto mediante un procedimiento habitual.

20 Varios isómeros (por ejemplo isómeros geométricos, isómeros óptimos, isómeros rotacionales, estereoisómeros, tautómeros y similares) obtenidos para los compuestos de la invención se pueden purificar y aislar usando medios de separación habituales tales como, por ejemplo, recristalización, un procedimiento de sal del diaestereómero, resolución enzimática o procedimientos cromatográficos (por ejemplo, cromatografía en capa fina, cromatografía en columna, cromatografía de gases etc.)

25 Cuando un compuesto de la invención se va a usar como medicamento, normalmente el compuesto de la invención se usará después de mezclar y formular con aditivos adecuados. No obstante, esto no rechaza el uso de los compuestos de la invención en formas simples como medicamentos.

30 Como aditivos se pueden mencionar excipientes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes colorantes, correctores del gusto, emulsionantes, tensioactivos, auxiliares de disolución, agentes de suspensión, agentes isotonicitantes, agentes tampón, agentes antisépticos, antioxidantes, estabilizantes, aceleradores de la absorción y similares, que se usan habitualmente en medicamentos y estos también se pueden usar en combinaciones adecuadas según se desee.

35 Como ejemplos de excipientes se pueden mencionar lactosa, sacarosa, glucosa, almidón de maíz, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa

cristalina, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio, silicato de calcio, aluminato metasilicato de magnesio e hidrogenofosfato de calcio.

5 Como ejemplos de aglutinantes se pueden mencionar alcohol polivinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, goma tragacanto, gelatina, goma shellac, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y macrogol.

Como ejemplos de lubricantes se pueden mencionar estearato de magnesio, estearato de calcio, fumarato de estearilo sódico, talco, polietilenglicol y sílice coloidal.

10 Como ejemplos de disgregantes se pueden mencionar celulosa cristalina, agar, gelatina, carbonato cálcico, hidrogenocarbonato de sodio, citrato cálcico, dextrina, pectina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón y carboximetil almidón sódico.

15 Como ejemplos de agentes colorantes se pueden mencionar los aprobados para la adición de sustancias farmacéuticas, tales como sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, carmín, caramelo, β -caroteno, óxido de titanio, talco, riboflavina fosfato sódico, laca de aluminio amarillo y similares.

Como correctores del gusto se pueden mencionar polvo de cacao, mentol, polvo aromático, aceite de menta, alcanfor, polvo de canela y similares.

20 Como emulsionantes o tensioactivos se pueden mencionar esteariltrietaanolamina, laurilsulfato sódico, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, monoestearato de glicerina, éster de sacarosa de ácido graso y éster de glicerina de ácido graso.

Como auxiliares de disolución se pueden mencionar polietilenglicol, propilenglicol, benzoato de bencilo, etanol, colesterol, trietaanolamina, carbonato sódico, citrato sódico, polisorbato 80 y amida de ácido nicotínico.

25 Como agentes de suspensión se pueden mencionar los tensioactivos mencionados con anterioridad, así como polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Como agentes isotonicitantes se pueden mencionar glucosa, cloruro sódico, manitol, sorbitol y similares.

30 Como agentes de tamponamiento se pueden mencionar tampones de fosfato, acetato, carbonato, citrato y similares.

Como agentes antisépticos se pueden mencionar metilparabén, propilparabén, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Como antioxidantes se pueden mencionar sales de ácido sulfuroso, ácido ascórbico, α -tocoferol y similares.

35 Como estabilizantes se pueden mencionar los de uso habitual en medicamentos.

Como aceleradores de la absorción también se pueden mencionar los de uso habitual en medicamentos.

5 Como formulaciones se pueden mencionar formas orales tales como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, jarabes, pastillas e inhaladores; formas externas como supositorios, ungüentos, pomadas oculares, parches, gotas oculares, gotas nasales, gotas óticas, cataplasmas, lociones y similares; e inyecciones.

Las formas orales mencionadas con anterioridad se pueden formular con combinaciones adecuadas de los aditivos mencionados en lo que antecede. En caso necesario, sus superficies también se pueden recubrir.

10 Las formas externas mencionadas con anterioridad se pueden formular con combinaciones adecuadas de los aditivos mencionados en lo que antecede, y, especialmente, excipientes, aglutinantes, correctores del gusto, emulsionantes, tensioactivos, auxiliares de disolución, agentes de suspensión, agentes isotonicitantes, agentes antisépticos, antioxidantes, estabilizantes y aceleradores de la absorción. Las inyecciones también se
15 pueden formular con combinaciones adecuadas de los aditivos mencionados en lo que antecede, y, especialmente, emulsionantes, tensioactivos, auxiliares de disolución, agentes de suspensión, agentes isotonicitantes, agentes de tamponamiento, agentes antisépticos, antioxidantes, estabilizantes y aceleradores de la absorción.

20 La dosificación de un medicamento de acuerdo con la invención diferirá en función de la gravedad de los síntomas, la edad del paciente, el sexo y el peso corporal, el tipo de forma farmacéutica/sal, la sensibilidad del paciente al medicamento y la naturaleza específica de la enfermedad, pero la dosificación al día para adultos será, generalmente, aproximadamente de 1 mg a aproximadamente 1000 mg (preferentemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg) para administración oral, de aproximadamente 1 mg a
25 aproximadamente 1000 mg (preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mg) para aplicación externa y, en el caso de una inyección, de aproximadamente 1 μ g a aproximadamente 3000 μ g (preferentemente de aproximadamente 3 μ g a aproximadamente 3000 μ g) por kilogramo de peso corporal, bien administrado una sola vez o dividido en de 2 a 6 veces al día.

30 Estos valores son las cantidades reales administrados en el caso de formulaciones orales e inyecciones y son las cantidades absorbidas realmente por el cuerpo en el caso de formulaciones externas.

Ejemplos

35 Los compuestos de la invención se pueden producir mediante los procedimientos descritos en los ejemplos siguientes y los efectos de los compuestos se pueden confirmar

mediante los procedimientos descritos en los ejemplos de ensayo siguientes.

Los compuestos mencionados con referencia a los documentos publicados se producen del modo descrito en los documentos.

5 A menos que se especifique lo contrario, el “gel de sílice” en “cromatografía en columna en gel de sílice” mencionado a lo largo de los ejemplos es gel de sílice 60 (70-230 mesh o 340-400 mesh) de Merck, Ltd. o FLASH+Cartridge (KP-SIL, 60 A, 32-63 μm) de Biotage.

10 Asimismo, a menos que se especifique lo contrario, el “gel de sílice” en “cromatografía en columna en gel de sílice” mencionado a lo largo de los ejemplos se puede referir a la columna Hi-Flash™ (40 μm 60 A) de Yamazen Corp. además de los dos geles de sílice mencionados con anterioridad.

A menos que se especifique lo contrario, el “gel de sílice de fase inversa” en “cromatografía en columna en gel de sílice en fase inversa” mencionado a lo largo de los ejemplos se refiere a YMC*GEL ODS-A (12 nm S-50 μm) de YMC Co., Ltd.

15 A menos que se especifique lo contrario, el “gel de sílice NH” en “cromatografía en columna en gel de sílice NH” mencionado a lo largo de los ejemplos se refiere a gel de sílice revestido con propilamina (200-350 mesh) de Fuji Silysia Chemical, Ltd.

El “gel de sílice NAM” en “cromatografía en columna en gel de sílice NAM” mencionado a lo largo de los ejemplos se refiere a NAM-200H o NAM-300H de Nagara Science Co., Ltd.

20 A menos que se indique específicamente lo contrario, la “cromatografía de líquido de alto rendimiento en fase inversa” mencionada a lo largo de los ejemplos se llevó a cabo en las condiciones siguientes.

[Columna]

Para usar se seleccionó una de las siguientes columnas.

25 Empresa: SHISEIDO
 Nombre: CAPCELL PAK C18
 Tamaño: 50 mm x 20 mm I.D.
 Tipo: ACR 5 μm
 Empresa: YMC
 Nombre: YMC CombiPrep ODS-A
 30 Tamaño: 50 mm x 20 mm I.D.
 Tipo: S-5 μm
 Empresa: WAKO
 Nombre: WAKOpak Combi ODS-A
 Tamaño: 50 mm x 20 mm I.D.

35

[Fase móvil]

Se preparó una combinación de (1) y (2) de los siguientes o una combinación de (3) y (4) de los siguientes se preparó con un gradiente en un intervalo de proporción 100:0-0:100 para usar como la capa móvil para cromatografía de líquidos.

- 5 (1) 99,9% de agua (0,1 % de ácido trifluoroacético)
 (2) 99,9% de acetonitrilo (0,1 % de ácido trifluoroacético)
 (3) 99,9% de agua (0,1 % de ácido acético)
 (4) 99,9% de acetonitrilo (0,1 % de ácido acético)

10 A menos que se indique específicamente lo contrario, la resolución óptica usando una SUMICHIRAL OA-2500 a lo largo de los ejemplos se llevó a cabo en las condiciones siguientes.

[Columna]

Nombre: SUMICHIRAL OA-2500, 20 mm ψ x 25 cm

Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

15 [Fase móvil y velocidad de elución]

Solución de acetato amónico 0,05 mM-metanol, 10 ml/min

A menos que se especifique lo contrario, la expresión "tiempo de retención en HPLC" usada a lo largo de los ejemplos es el tiempo de retención para resolución óptica en las condiciones siguientes.

20 [Columna]

Nombre: SUMICHIRAL OA-2500, 20 mm ψ x 25 cm

Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

[Fase móvil y velocidad de elución]

Solución de acetato amónico 0,05 mM-metanol, 10 ml/min

25 A menos que se especifique lo contrario, la expresión "dióxido de manganeso" usada a lo largo de los ejemplos se refiere a CMD-1 de Chuo Denki Kogyo Co., Ltd.

La expresión "temperatura ambiente" en los ejemplos se refiere normalmente a una temperatura entre aproximadamente 10°C y 35°C. Los valores porcentuales son los porcentajes en peso, a menos que se especifique lo contrario. Los otros símbolos usados en los ejemplos significan lo siguiente:

- 30 RMN ¹H: Resonancia magnética nuclear de protones
 δ : Desplazamiento químico
 s: singlete
 d: doblete
 35 t: triplete

	c:	cuatriplete
	m:	multiplete
	a:	ancho
	sept:	septete
5	J:	constante de acoplamiento
	Hz:	Hertzios
	M:	mol/l
	n-:	normal
	s-:	secundario
10	t-:	terciario
	N:	Normalidad
	CDCl ₃ :	deuterocloroformo
	d ₆ -DMSO:	deuterodimetilsulfóxido
	CD ₃ OD:	deuterometanol
15	CD ₃ CO ₂ D:	deuteroácido acético
	DMSO:	dimetilsulfóxido
	DMF:	N,N-dimetilformamida
	THF:	tetrahidrofurano
	DIAD:	azodicarboxilato de diisopropilo
20	DEAD:	azodicarboxilato de dietilo
	MS3A:	Tamices moleculares 3A
	Yb(OTf) ₃ :	trifluorometanosulfonato de yterbio (1H) hidrato
	Me ₃ O ⁺ BF ₄ ⁻ :	Tetrafluoroborato de trimetiloxonio
	TBAF:	Fluoruro de tetrabutilamonio

25

Ejemplo 3 (Referencia) Acetato de (R) y (S)-4-([2-fluoro-3-(2-fluoroetoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-di-hidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil} amino)benzamidina

(3a) (2-fluoro-5-metoxifenoxi)triisopropilsilano

30

[Fórmula química 50]



A una solución en 200 ml de THF que contiene 50,1 g de 1-fluoro-4-metoxibenceno y 70 g de N,N,N',N''-pentametildietilentriamina se añadió, gota a gota, 150 ml de n-butillitio (solución

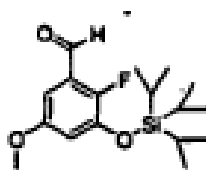
de hexano 2,66M) durante un periodo de 30 minutos, a -74°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 3 horas a entre -74°C y -70°C se añadieron 100 ml de borato de trimetilo. Después, lentamente se dejó aumentar la temperatura de la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. A continuación se añadieron 70 ml de ácido acético y 75 ml de 30% de peróxido de hidrógeno acuoso y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se añadió agua a la mezcla de reacción y, a continuación, se extrajo con una mezcla de hexano y acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar un producto bruto de 1-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenceno (65,59 g) en forma de un sólido blanco.

El compuesto se disolvió en 500 ml de DMF y después se añadieron 40 g de imidazol y 85 g de clortriisopropilsilano y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua y se realizó la extracción con éter t-butilmetílico. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con ácido clorhídrico 0,5N y salmuera saturada en ese orden. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (t-butilmetil éter-heptano) para proporcionar el compuesto de título (113,04 g) en forma de un aceite.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 18H), 1,23-1,32 (m, 3H) 3,75 (s, 3H) 6,39 (dt, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H) 6,50 (dd, $J = 3,2, 7,2$ Hz, 1H) 6,93 (dd, $J = 8,0, 10,4$ Hz, 1H)

(3b) 2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldehído

[Fórmula química 51]



A una solución de 240 ml en THF que contiene 113 g de (2-fluoro-5-metoxifenoxi)triisopropilsilano y 70 g de N,N,N',N''-pentametildietilentriammina se añadió, gota a gota, 150 ml de n-butillitio (solución de hexano 2,66 M) durante un periodo de 50 minutos, a -74°C . Después de agitar durante 3 horas a -60°C se añadieron 70 ml de N-formilmorfolina. La temperatura de la mezcla de reacción se dejó aumentar lentamente hasta 6°C . Después se añadió ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción en enfriamiento en hielo y, después, la mezcla se extrajo con una mezcla de hexano y éter t-butilmetílico y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (t-butilmetil éter-

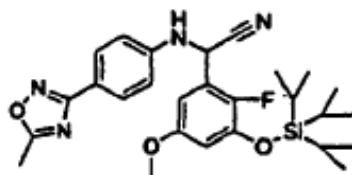
heptano) para proporcionar el compuesto de título (113,26 g) en forma de un aceite.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,11 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 18H) 1,22-1,35 (m, 3H) 3,80 (s, 3H) 6,77 (dd, $J=2,8, 7,2\text{ Hz}$, 1H) 6,87 (dd, $J=3,2, 4,0\text{ Hz}$, 1H) 10,33 (s, 1H)

(3c) (2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-

5 il)fenilamino]acetonitrilo

[Fórmula química 52]



10

Después de añadir 5,47 g de 4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 10,2 g de 2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldehído, 10 g de MS3A y 6,2 ml de cianuro de trimetilsililo a una solución de 1,94 g de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ en 100 ml de diclorometano en atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y se realizó el lavado con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo-heptano) para dar el compuesto de título (9,01 g) en forma de un sólido amarillo.

15

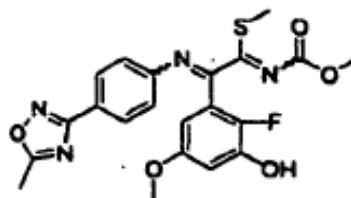
RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,10 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 18H) 1,22-1,31 (m, 3H) 2,62 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 4,32 (da, $J=6,8\text{Hz}$, 1H) 5,62 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H) 6,57 (dd, $J=3,2, 7,2\text{Hz}$, 1H) 6,67 (dd, $J=2,8, 4,4\text{Hz}$, 1H) 6,82 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H) 7,96 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H)

20

(3d) Éster metílico de ácido [2-(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletiliden]carbámico

25

[Fórmula química 53]



Después de añadir 30 ml de una solución acuosa al 20% de sulfuro amónico a una

solución de 9,01 g de (2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrilo en 90 ml de un disolvente mixto de etanol:THF a 2:1, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida.

El residuo se disolvió en 50 ml de DMF y después se añadieron 5 g de imidazol y 4 ml de clorotriisopropilsilano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta finalizar la reacción. A la mezcla de reacción se añadió agua, se realizó la extracción con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar un producto bruto de 2-(2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida (9,35 g, producto bruto).

A una solución de 9,35 g del producto bruto en 100 ml de diclorometano se añadieron 2 g de $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar un éster metílico de ácido de 2-(2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetimida (producto bruto).

El producto bruto se disolvió en 50 ml de diclorometano y después se añadieron 30 g de dióxido de manganeso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida.

El residuo se disolvió en 50 ml de tolueno y después se añadieron 9 ml de 2,4,6-colidina y 4 ml de cloroformiato de metilo, y la mezcla se agitó a durante la noche a 85°C en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:heptano) para dar éster metílico de ácido {2-(2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletiliden}carbámico (6,33 g) en forma de un sólido amarillo.

Se disolvieron 6,33 g de este compuesto en 100 ml de THF t después se añadieron 12 ml de TBAF (solución de THF 1,0M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. A la mezcla de reacción se añadió cloruro amónico acuoso saturado, se realizó la extracción con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El

agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo-heptano) para dar el compuesto de título (3,9 g, mezcla isomérica) en forma de un sólido amarillo claro.

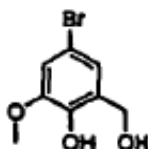
RMN ¹H (CDCl₃) Dos isómeros principales:

- 5 δ 2,34 (s, 3H) 2,66 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 6,74 (dd, J= 3,6, 7,2 Hz, 1H)
 6,93 (t, J= 3,2 Hz, 1H) 7,13 (d, J= 8,4 Hz, 2H) 8,03 (d, J= 8,4 Hz, 2H)
 δ 2,47 (s, 3H) 2,63 (s, 3H) 3,63 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 6,17 (t, J= 3,2 Hz, 1H) 6,53 (dd,
 J= 2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,84 (d, J= 8,4 Hz, 2H) 7,90 (d, J= 8,4 Hz, 2H)

10 Ejemplo 21 (Referencia): Acetato de (R) y (S)-4-[[[8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil]aminolbenzamidina

(21a) 4-bromo-2-hidroximetil-6-metoxifenol

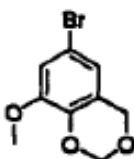
[Fórmula química 116]



15 A una solución de 50 g de 5-bromo-2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído en 200 ml de un disolvente de etanol:THF= 1:1, se añadieron 16,4 g de borohidruro sódico mientras se enfriaba con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, a la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N mientras se enfriaba en hielo. La capa orgánica se lavó con acetato de etilo y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar el compuesto del título (50 g) en forma de un
 20 producto bruto.

(21b) 6-bromo-8-metoxi-4H-benzo-[1,3]dioxina

[Fórmula química 117]



25 A una solución de 50 g de 4-bromo-2-hidroximetil-6-metoxifenol en 450 ml de DMF se añadieron 20 g de hidruro sódico (60% de suspensión oleosa) mientras se enfriaba en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir 15 ml de bromoclorometano y 3,2 g de yoduro sódico a la mezcla de reacción, se agitó a 80°C durante 6 horas en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió cloruro amónico acuoso saturado y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato
 30 magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida.

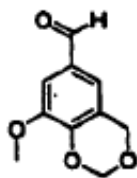
El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo-heptano) para dar el compuesto de título (31,2 g) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,87 (s, 3H) 4,85 (s, 2H) 5,28 (s, 2H) 6,73 (s, 1H) 6,88 (s, 1H)

(21c) 8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-6-carbaldehído

5

[Fórmula química 118]



A una solución en 31,2 g de 6-bromo-8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxina en 500 ml de THF se añadió, gota a gota, 55 ml de n-butilitio (solución de hexano 2,55M) a -70°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a -72°C durante 30 minutos se añadieron 20 ml de N-formilmorfolina y la temperatura se elevó de -78°C a 0°C durante un periodo de 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió cloruro amónico acuoso saturado y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo-heptano) para dar el compuesto de título (21,28 g) en forma de un sólido blanco.

10

15

RMN-¹H (CDCl₃) δ 3,95 (s, 3H) 4,95 (s, 2H) 5,37 (s, 2H) 7,13 (dd, J= 0,8, 2,0 Hz, 1H)

7,31 (d, J= 2,0 Hz, 1H) 9,82 (s, 1H)

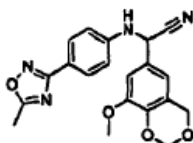
(21d)

(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)

fenilamino]acetónitrilo

20

[Fórmula química 119]



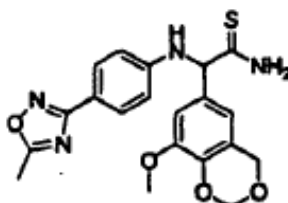
A una solución de 3,5 g de Yb (OTf)₃ en 250 ml de THF se añadieron 9,8 g de 4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamina, 10,8 g de 8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxina-6-carbaldehído, 10 g de MS3A y 15 ml de cianuro de trimetilsililo en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó 1000 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (29,2, producto bruto) en forma de un sólido amarillo claro. RMN-¹H- (CDCl₃) δ 2,64 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 4,28 (s ancho, 1H) 4,92 (s, 2H) 5,34 (s, 2H) 5,40 (d ancho, J=6,0 Hz, 1H) 6,80-6,90 (m, 3H) 6,94 (s ancho, 1H) 7,98 (d ancho, J=7,2Hz, 2H)

25

(21e) 2-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida

5

[Fórmula química 120]



Después de añadir 90 ml de una solución acuosa al 20% de sulfuro amónico a una solución de 29,2 g de un (8-metoxi-4H-benzo-[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]acetonitrilo bruto en 240 ml de un disolvente mixto de etanol:THF a 2:1, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar el compuesto del título (28,2 g, producto bruto) en forma de un sólido amarillo claro.

10

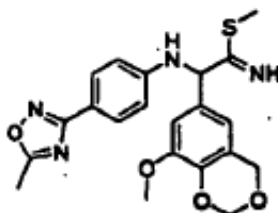
15

RMN-¹H (CDCl₃) δ 2,62 (s, 3H) 3,89 (s, 3H) 4,89 (s, 2H) 5,11 (s, 1H) 5,30 (s, 2H) 6,69 (d, J= 2,0 Hz, 1H) 6,74 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 6,84 (d, J= 1,6 Hz, 1H) 7,58 (s ancho, J= 4,8 Hz, 1H) 7,91 (d, J= 8,4 Hz, 2H) 8,13 (d ancho, J= 4,8 Hz, 1H)

(21f) Éster metílico de ácido 2-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetimídico

20

[Fórmula química 121]



Después de añadir 10,6 g de Me₃O⁺BF₄⁻ a una solución de 28,2 g de un producto bruto de 2-(8-metoxi-4H-benzo-[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamida en 100 ml de acetonitrilo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se realizó la extracción con acetato de etilo. La

25

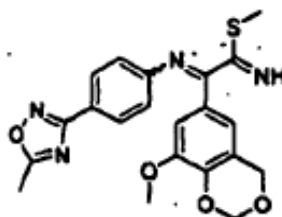
capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar el compuesto del título (27,2 g, producto bruto) en forma de un sólido amarillo claro.

RMN-¹H (CDCl₃) δ 2,35 (s, 3H) 2,61 (s, 3H) 3,89 (s, 3H) 4,88 (s, 2H) 4,98 (s ancho, 1H)

5 5,29 (s, 2H) 6,64 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 6,69 (s, 1H) 6,86 (s, 1H) 7,85 (d, J= 8,8 Hz, 2H)

(21g) Éster metílico de ácido 2-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]tioacetimidico

[Fórmula química 122]



10

Después de añadir 100 g de dióxido de manganeso a una solución de 27,2 g de un producto bruto de éster metílico de ácido 2-(8-metoxi-4H-benzo-[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]tioacetamídico en 100 ml de acetato de etilo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar el compuesto del título (23,8 g, producto bruto) en forma de un sólido marrón.

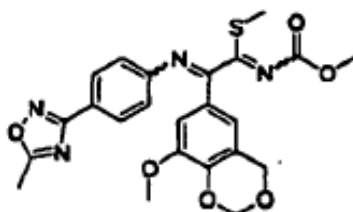
15

RMN-¹H (CDCl₃) δ 2,26 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,96 (s, 3H) 4,92 (s, 2H) 5,36 (s, 2H) 6,45 (s ancho, 1H) 7,02 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 7,06 (s ancho, 1H) 7,52 (d, J= 1,6 Hz, 1H) 7,99 (d, J= 8,8 Hz, 2H)

20

(21h) Éster metílico de ácido [2-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilden]carbámico

[Fórmula química 123]



25

A una solución de 23,8 g de un producto bruto de éster metílico de ácido 2-(8-metoxi-

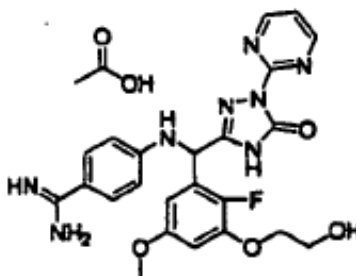
4H-benzo-[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]tioacetamídico en 100 ml de tolueno se añadieron 32 ml de 2,4,6-colidina y 15 ml de cloroformiato de metilo y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo-heptano) para dar el compuesto de título (12,98 g) en forma de un sólido amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ 2,33 (s, 3H) 2,65 (s, 3H) 3,65 (s, 3H) 3,95 (s, 3H) 4,91 (s, 2H) 5,36 (s, 2H) 7,00 (d, J= 1,6 Hz, 1H) 7,17 (d, J= 8,4 Hz, 2H) 7,46 (s ancho, 1H) 8,01 (d, J= 8,4 Hz, 2H)

Ejemplo 153: Acetato de (R) y (S)-4-({[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil}amino)benzamidina

(153a) Acetato de 4-({[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il) metil}amino)benzamidina

[Fórmula química 390]



Después de añadir 200 mg de carbonato potásico y 0,1 ml de 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano a una solución de 80 mg de éster metílico de ácido [2-(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletilden]carbámico (Ejemplo (3d)) en 1 ml de DMF, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó a través de PRESEP™. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo-heptano) para dar 69 mg de un aceite amarillo. A una solución de los 69 mg obtenidos del aceite amarillo en 1 ml de DMF se añadieron 13 mg de 2-hidracinopirimidina y 0,016 ml de trietilamina, y la mezcla se agitó a 85°C durante 16 horas en atmósfera de

nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en 1 ml de metanol, 1 ml de THF y 0,1 ml de ácido acético. Después de añadir 100 mg de cianotrohidroborato sódico a la solución, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó en crudo mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (acetonitrilo-agua, 0,1% de ácido acético) para dar un producto bruto.

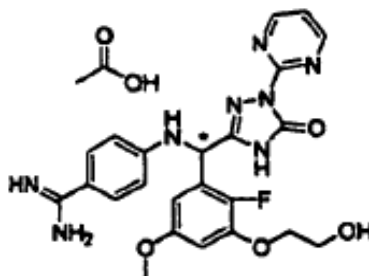
A una solución del producto bruto obtenido en 3 ml de un disolvente mixto de metanol:agua:ácido acético= 1:1:1 se añadieron 100 mg de polvo de hierro y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 días en atmósfera de nitrógeno. Después de filtrar la mezcla de reacción se purificó en crudo mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (acetonitrilo-agua, 0,1% de ácido acético) para dar el compuesto del título (13,89 mg).

RMN-¹H (CD₃OD) δ 1,94 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,88 (t, J=4,8Hz, 2H) 4,10 (t, J= 4,8 Hz, 2H) 5,99 (s, 1H) 6,55-6,72 (m, 2H) 6,86 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 7,34 (t, J= 4,8 Hz, 1H) 7,62 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J= 4,8 Hz, 2H).

Espectro de masas (ESI)m/z: 495 (M+H)⁺

(153b) Acetato de (R) y (S)-4-({[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4] triazol-3-il)metil}amino)benzamidina

[Fórmula química 391]



Se usó una columna SUMICHIRAL OA-2500 para resolución óptica de 13,89 mg de acetato de 4-({[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil} amino)benzamidina y el primer enantiómero de elución (5,89 mg) del compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (CD₃OD) 1,91 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,82-3,94 (m, 2H) 4,02-4,16 (m, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,57-6,70 (m, 2H) 6,85 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 7,30 (t, J= 5,2 Hz, 1H) 7,61 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J= 5,2 Hz, 2H).

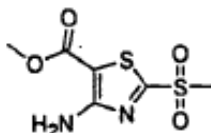
HPLC tiempo de retención: 8 min (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm ψ X 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvil: Solución de acetato amónico 0,05 mM-metanol, Velocidad de elución: 40 ml/min)

Ejemplo 162 (Referencia): Ácido de (R) y (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil) metil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazol-1-il]tiazol-5-carboxílico

(162a) Éster metílico de ácido 4-amino-2-metanosulfoniltiazol-5-carboxílico

5

[Fórmula química 410]

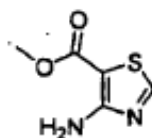


Después de añadir 45,2 g de éster metílico de ácido 4-amino-2-metilsulfaniltiazol-5-carboxílico [CAS No.60093-05-2] a 2 litros de un disolvente mixto de agua:metanol= 1:1 a temperatura ambiente, se añadieron 408 g de Oxone™ en pequeñas porciones durante un periodo de 30 minutos con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se vertió en una mezcla de 10 litros de acetato de etilo y 10 litros de agua. Después de lavar la capa orgánica con 5 litros de salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar el compuesto del título (37,6 g) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (CDCl₃) δ 3,29 (s, 3H) 3,90 (s, 3H) 6,00 (s ancho, 2H)

15

(162b) Éster metílico de ácido 4-aminotiazol-5-carboxílico

[Fórmula química 411]



20

A una solución de 37,6 g de éster metílico de ácido 4-amino-2-metanosulfoniltiazol-5-carboxílico en 1 litro de un disolvente mixto de metanol:THF= 1:1 a temperatura ambiente, se añadieron 15 g de borohidruro sódico en pequeñas porciones durante un periodo de 10 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas y después se vertió en una mezcla de 6 litros de acetato de etilo y 3 litros de agua. La capa orgánica se lavó con 3 litros de agua y 3 litros de salmuera saturada, y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo-heptano) para

25

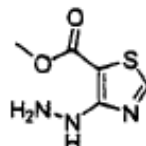
dar el compuesto de título (15,3 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃) δ 3,85 (s, 3H) 5,87 (s ancho, 2H) 8,54 (s, 1H)

(162c) Éster metílico de ácido 4-hidracinotiazol-5-carboxílico

5

[Fórmula química 412]



A una solución de éster metílico de ácido 4-aminotiazol-5-carboxílico (15,3 g) en ácido clorhídrico concentrado (90 ml) se añadió, gota a gota, una solución acuosa (10 ml) que contiene nitrito sódico (7,32 g) a 0-1,0°C. La mezcla se agitó después a 0°C durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió, gota a gota, una solución de ácido clorhídrico concentrado (100 ml) que contiene cloruro estanoico (73,2 g) a 0-10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se añadió cuidadosamente a una suspensión de carbonato potásico y celite en acetato de etilo (3 litros) con agitación, con adición regular de carbonato potásico para evitar la acidificación de la solución. Después de añadir la sustancia filtrada a una solución de esta mezcla en acetato de etilo, se convirtió en básica con una solución de hidróxido sódico acuoso 5 N. La mezcla se dejó reposar y, después, se separó la mayoría del sobrenadante (Capa orgánica A)- La suspensión restante se filtró a través de celite y el filtrado se separó en la capa orgánica B y la capa acuosa A. A la sustancia filtrada se añadieron acetato de etilo (500 ml) y sulfato magnésico anhidro y la mezcla se agitó y después se filtró. La capa acuosa A se volvió a extraer con el filtrado resultante. El lavado de la sustancia filtrada y la reextracción de la capa acuosa A se repitieron 4 veces del mismo modo. La capa orgánica A y la capa orgánica B se combinaron con la capa orgánica obtenida y la mezcla se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo-metanol) para dar el compuesto de título (11,6 g) en forma de un sólido amarillo claro.

RMN-¹H δ 3,83 (CDCl₃) (s, 3H) 4,14 (s ancho, 2H) 7,55 (s ancho, 1H) 8,61 (s, 1H)

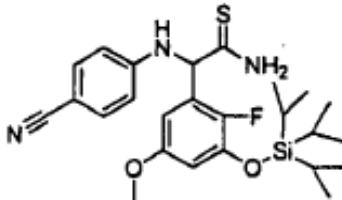
Ejemplo 163 (Referencia): Ácido (R) y (S)-4-(3-((4-carbamimidofenilamino)-[2-fluoro-3-(3-hidroxiopropoxi)-5-metiloxifenil]metil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)thiazol-5-carboxílico

30

(163a)

2-(4-cianofenilamino)-2-(2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)

tioacetamida

[Fórmula química 414]

5 Después de añadir 18 g de 4-aminobenzonitrilo, 50 g de MS3A, 6,65 g de Yb(OTf)₃ y 28,6 ml de cianuro de trimetilsililo a una solución de 50,04 g de 2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxibenzaldehído (Ejemplo 3b) en 300 ml de THF en atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se suspendió en acetato de etilo-heptano (1:2) y el sólido se filtró para dar 4-[[[ciano-(2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)metil]amino]benzonitrilo (59,32 g).

15 A una solución de 59,32 g de este compuesto en 690 ml de un disolvente mixto de metanol:THF= 2:1 se añadieron 230 ml de una solución acuosa al 20% de sulfuro amónico, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de añadir acetato de etilo (1000 ml) y agua (1000 ml) a la mezcla de reacción, se realizó la extracción con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida.

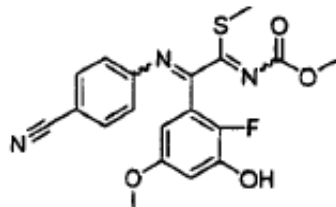
20 El residuo se disolvió en 200 ml de DMF y después se añadieron 6,3 g de imidazol y 15,1 g de clorotriisopropilsilano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo-heptano) para dar el compuesto de título (57,97 g) en forma de un sólido amarillo claro.

25 RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,10-1,16 (m, 18H) 1,25-1,35 (m, 3H) 3,67 (s, 3H) 5,42 (d, J= 4,8 Hz, 1H) 6,03 (d, J= 4,8 Hz, 1H) 6,43-6,48 (m, 2H) 6,55 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 7,34-7,38 (m, 1H) 7,38 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 7,42-7,46 (m, 1H)

(163b) Éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-1-metilsulfaniletíden]carbámico

[Fórmula química 415]

5



A una suspensión de 57,96 g 2-(4-cianofenilamino)-2-(2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)tioacetamida en 200 ml de acetonitrilo se añadieron 18,5 g de $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de añadir 2,1 g de $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ a la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se realizó la extracción con acetato de etilo. Después de lavar la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar un éster metílico de ácido de 2-(4-cianofenilamino)-2-(2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)tioacetimidico (producto bruto).

El producto bruto se disolvió en 500 ml de acetato de etilo, se añadieron 112 g de dióxido de manganeso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida.

Después de disolver el residuo en 500 ml de tolueno se añadieron 39 ml de 2,4,6-colidina y 23 ml de cloroformiato de metilo y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:heptano) para dar éster metílico de ácido {[2-(4-cianofenilimino)2-(2-fluoro-5-metoxi-3-triisopropilsilaniloxifenil)-1-metilsulfaniletíden]carbámico (45,78 g) en forma de un sólido amarillo.

Después de disolver los 45,78 g de este compuesto en 400 ml de THF, se añadieron 90 ml de TBAF (solución de THF 1,0M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió cloruro amónico acuoso saturado y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo-heptano) para dar el compuesto de título (27,83 g, mezcla isomérica) en forma de un sólido amarillo claro.

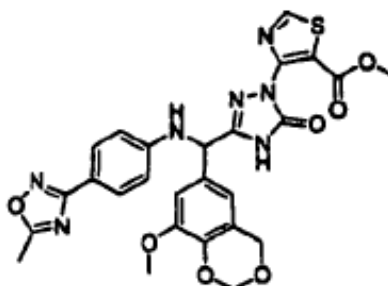
RMN-¹H (CDCl₃) Dos isómeros principales:

5
 δ 2,34 (s, 3H) 3,62 (s, 3H) 3,67 (s, 3H) 5,37 (d, J=4,8Hz, 1H) 6,88-6,91 (m, 1H) 6,56 (dd, J=3,2, 7,2Hz, 1H) 7,10 (d, J=8,4Hz, 2H) 7,50 (d, J=8,4Hz, 2H)
 δ 2,48 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 5,26 (d, J= 3,6 Hz, 1H) 6,17-6,19 (m, 1H) 6,75 (dd, J= 2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,81 (d, J= 8,4 Hz, 2H) 7,61 (d, J= 8,4 Hz, 2H)

10 Ejemplo 166: Ácido (R) y (S)-4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

(166a) Éster metílico de ácido 4-(3-[(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

15 **[Fórmula química 424]**



20 A una solución de 300 mg de éster metílico del ácido [2-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]-1-metilsulfaniletílen]carbámico (Ejemplo 21h) en 7,5 ml de THF se añadieron 110,4 mg de éster metílico de ácido 4-hidracinotiazol-5-carboxílico (Ejemplo 162c) y 180 μ l de trietilamina y la mezcla se agitó durante la noche a 60°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en 5 ml de DMF, 0,15 ml de trietilamina y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró después.

25 El residuo se disolvió en 8,8 ml de un disolvente mixto de THF:metanol:ácido acético= 5:5:1. Después de añadir 1 g de cianotrohidroborato sódico a la solución, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo. Después de lavar la capa orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (acetato de etilo-metanol) para dar el compuesto de título (290 mg) en forma de un sólido amarillo claro.

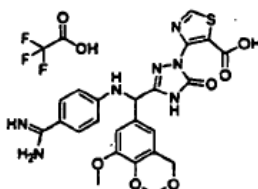
30

Espectro de masas (ESI)m/z: 578 (M+H)⁺

(166b) Trifluoroacetato de ácido 4-{3-[(4-carbamimidofenilamino)-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il) metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

5

[Fórmula química 425]



Después de disolver 290 mg de éster metílico de ácido 4-(3-((8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil)-5-oxo-4,5-dihidro-
10 [1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico en 3 ml de metanol, se añadió 1 ml de solución de hidróxido sódico acuoso 5N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de añadir 0,95 ml de ácido clorhídrico 5N, 3 ml de ácido acético, 1 ml de agua y 300 mg de polvo de hierro a la mezcla de reacción, se agitó durante la noche a 60°C. A
15 continuación se añadió a la mezcla de reacción 1 ml de ácido acético y la agitación continuó a 60°C durante 6 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente se añadieron 0,4 ml de ácido trifluoroacético a la mezcla de reacción. Después de filtrar la mezcla de reacción se purificó en crudo mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (acetonitrilo-agua, 0,1% de ácido trifluoro acético) para dar 175 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

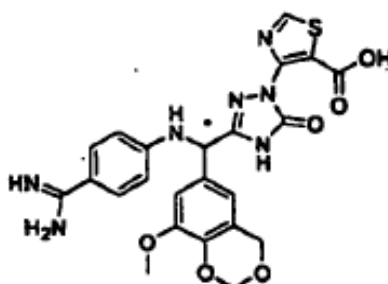
20

Espectro de masas (ESI)m/z: 524 (M+H)⁺

(166c) Ácido (R) y (S)-4-{3-[(4-carbamimidofenilamino)-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

25

[Fórmula química 426]



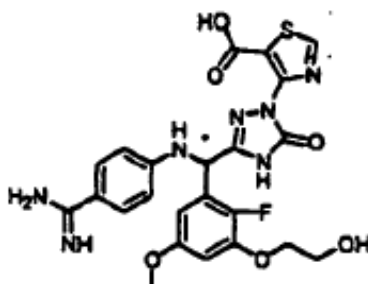
Se usó una columna SUMICHIRAL OA-2500 para resolución óptica de 70 mg de trifluoroacetato de ácido 4-{3-[(4-carbamimidofilfenilamino)-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico y el primer enantiómero de elución (21,51 mg) del compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido blanco

5 RMN-¹H (CD₃OD) δ 3,85 (s, 3H) 4,82-4,90 (m, 2H) 5,24 (s, 2H) 5,54 (s, 1H) 6,81 (s, 1H) 6,85 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 7,04 (s, 1H) 7,61 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 8,87 (s, 1H)

HPLC Tiempo de retención: 26 min (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm ψ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvil: Solución de acetato amónico 0,5 mM-metanol, Velocidad de elución: 30 ml/min)

10 Ejemplo 167: Ácido (R) y (S)-4-(3-{(4-carbamimidofilfenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metoxifenil)metil]}5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

[Fórmula química 427]



15

Después de añadir 313 mg de carbonato potásico y 222 μl de 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano a una solución de 520 mg de éster metílico de ácido [2-(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletiliden]carbámico (Ejemplo 3d) en 10 ml de DMF, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 29 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. Después de lavar la capa orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida.

20

Después de disolver el residuo en 280 mg del residuo obtenido en 10 ml de DMF se añadieron 83 mg de éster metílico de ácido 4-hidracinotiazol-5-carboxílico (Ejemplo 162c) y 67 μl de trietilamina a la solución y la mezcla se agitó a 85°C durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró después.

25

El residuo se disolvió en 5 ml de THF y después se añadieron 479 μl de hidróxido sódico acuoso 5N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de añadir 10 ml de agua y 500 μl de ácido clorhídrico 5N a la mezcla de reacción, se extrajo con

30

acetato de etilo. Después de lavar la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida.

5 A una solución del residuo en 9 ml de un disolvente mixto de metanol:agua:ácido acético= 1:1:1 se añadieron 300 mg de polvo de hierro y la mezcla se agitó a 60°C durante 24 días en atmósfera de nitrógeno. Después de filtrar la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa (Acetonitrilo-agua, 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 80 mg de trifluoroacetato de ácido 4-(3-((4-carbamimidoilfenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico.

Espectro de masas (ESI)m/z: 544 (M+H)⁺

Este compuesto se resolvió ópticamente usando una columna SUMICHIRAL OA-2500 y el primer enantiómero en elución (10 mg) del compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.

15 RMN-¹H (CD₃OD) δ 3,74 (s, 3H) 3,88 (dd, J=5,2, 4,4Hz, 2H) 4,10 (dd, J= 5,2, 4,4 Hz, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,62-6,68 (m, 2H) 6,85 (d, J= 9,2 Hz, 2H) 7,63 (d, J= 9,2 Hz, 2H) 8,90 (s, 1H)

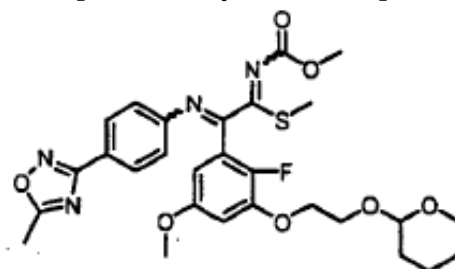
HPLC tiempo de retención: 20 min (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm ψ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvil: Solución de acetato amónico 0,5 mM-metanol, Velocidad de elución: 30 ml/min)

20 Ejemplo 172: Acetato de (R) y (S)-4-((2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)benzamidina

(172a) Éster metílico de ácido (2-{2-fluoro-5-metoxi-3-[2-(tetrahidropiran-2-ilo)etoxi]fenil}-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletíden]carbámico

25

[Fórmula química 437]



Después de añadir 200 mg de carbonato potásico y 0,1 ml de 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-piran a una solución de 80 mg de éster metílico de ácido [2-(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletíden]carbámico (Ejemplo 3d) en 1 ml de DMF, la mezcla se agitó a temperatura

30

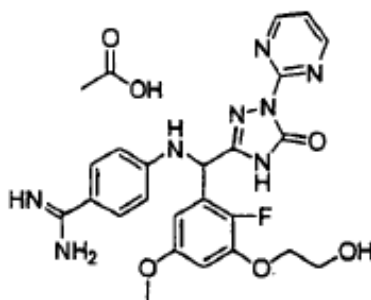
ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó a través de PRESEP™. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo-heptano) para dar el compuesto del título (69 mg) en forma de un aceite amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,40-1,90 (m, 6H) 2,32 and 2,46 (s, 3H) 2,62 y 2,65 (s, 3H) 3,42-4,28 (m, 12H) 4,65 y 4,71 (t ancho, J=3,2Hz, 1H) 6,10-6,17 y 6,95-7,01 (m, 1H) 6,54 y 6,75 (dd, J=2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,84 y 7,11 (d, J= 8,4 Hz, 2H) 7,89 y 8,03 (d, J= 8,4 Hz, 2H)

Espectro de masas (ESI)m/z: 587 (M+H)⁺

(172b) Acetato de 4-({[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il) metil}amino)benzamidina

[Fórmula química 438]



Después de añadir 13 mg de 2-hidracinopirimidina y 0,016 ml de trietilamina a una solución de 69 mg de éster metílico de ácido (2-{2-fluoro-5-metoxi-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]fenil}-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]-1-metilsulfaniletiliden)carbámico en 1 ml de DMF, la mezcla se agitó a 85°C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró para dar un producto bruto de 5-({2-fluoro-5-metoxi-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]fenil}-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenilimino]metil)-2-pirimidin-2-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona.

Espectro de masas (ESI)m/z: 639 (M+Na)⁺

Este compuesto se disolvió en 1 ml de metanol, 1 ml de THF y 0,1 ml de ácido acético. Después de añadir 100 mg de cianotrohidroborato sódico a la solución, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó en bruto mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (acetonitrilo-agua, 0,1% de ácido acético) para dar un producto bruto de 5-({2-fluoro-5-metoxi-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi]fenil}-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-1-3-il)fenilamino]metil)-2-pirimidin-2-il-2,4-dihidro-

[1,2,4]triazol-3-ona.

RMN-¹H (CD₃OD) δ 1,40-1,90 (m, 6H) 2,59 (s, 3H) 3,43-4,30 (m, 9H) 4,70 (s ancho, 1H) 5,96 (s, 1H) 6,62-6,75 (m, 2H) 6,82 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 7,36 (t, J= 4,8 Hz, 1H) 7,79 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 8,79 (d, J= 4, 8Hz, 2H)

5 Espectro de masas (ESI)m/z: 641 (M+Na)⁺

A una solución de este compuesto en 3 ml de un disolvente mixto de metanol:agua:ácido acético= 1:1:1 se añadieron 100 mg de polvo de hierro y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 días en atmósfera de nitrógeno. Después de filtrar la mezcla de reacción se purificó en crudo mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (acetonitrilo-agua, 0,1% de ácido acético) para dar el compuesto del título (13,89 mg).

10

RMN-¹H (CD₃OD) δ 1,94 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,88 (t, J=4,8Hz, 2H) 4,10 (t, J=4,8Hz, 2H) 5,99 (s, 1H) 6,55-6,72 (m, 2H) 6,86 (d, J=8,8Hz, 2H) 7,34 (t, J=4,8Hz, 1H) 7,62 (d, J=8,8Hz, 2H) 8,77 (d, J=4,8Hz, 2H)

Espectro de masas (ESI)m/z: 495 (M+H)⁺

15 (172c) Éster metílico de ácido ([4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)fenil]iminometil)carbámico o éster metílico de ácido {1-amino-1-[4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1 H-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)fenil] metiliden}carbámico

A una solución de 500 mg de acetato de 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)benzamidina en 8 ml de DMF se añadieron 280 mg de 4-nitrofenilcarbonato de etilo [CAS No.6132-45-2] y 0,75 ml de trietilamina y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas y 30 minutos. Después de añadir 1ml de ácido acético a la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (acetato de etilo-metanol) para dar el compuesto de título (474 mg).

25

RMN-¹H (CD₃OD) δ 1,30 (t, J=7,2Hz, 3H) 3,78 (s, 3H) 3,88 (t, J=4,8Hz, 2H) 4,11 (t, J=4,8Hz, 2H) 4,18 (q, J=7,2Hz, 2H) 5,98 (s, 1H) 6,64 (dd, J= 3,2, 4,8 Hz, 1H) 6,67 (dd, J= 3,2, 6,8 Hz, 1H) 6,80 (d, J= 8,8Hz, 2H) 7,36 (t, J= 4,8Hz, 1H) 7,70 (d, J= 8,8Hz, 2H) 8,78 (d, J= 4,8Hz, 2H)

30 (172d) Éster etílico de ácido (R) y (S)-[4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)fenil]iminometil)carbámico o éster etílico de ácido (R) y (S)-{1-amino-1-[4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino)fenil]metiliden}carbámico

Se usó una columna SUMICHIRAL OA-2500 para resolución óptica de 40 mg de este compuesto obtenido en el Ejemplo (172c) y el primer enantiómero de elución (17,6 mg) del

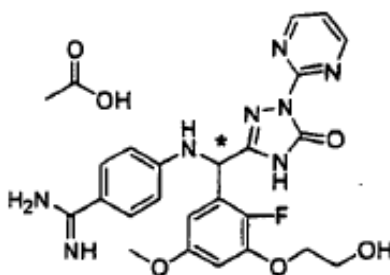
35

compuesto de título se obtuvo.

HPLC tiempo de retención: 21 min (nombre de la columna: SLIM ICHIRAL OA-2500, 30 mm ψ x 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvil: Solución de acetato amónico 0,05 mM-metanol, Velocidad de elución: 30 ml/min)

5 (172e) Acetato de (R) o (S)-4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1 H-[1 ,2,4]triazol-3-il)metil)amino)benzamida

[Fórmula química 439]



10

A una solución de 17,6 mg del primer compuesto enantiómero en elución obtenido en el Ejemplo (172d) en 0,5 ml de metanol se añadieron 0,5 ml de una solución acuosa al 2N de hidróxido sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de añadir 0,5 ml de ácido clorhídrico 2N a la mezcla de reacción se purificó en crudo mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (acetonitrilo-agua, 0,1% de ácido acético) para dar el compuesto del título (6,7 mg) en forma de un sólido blanco.

15

RMN-¹H (CD₃OD) δ 1,93 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,88 (t, J=4,8Hz, 2H) 4,09 (t, J=4,8Hz, 2H) 5,97 (s, 1H) 6,63-6,66 (m, 2H) 6,86 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 7,32 (t, J= 4,8 Hz, 1H) 7,61 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 8,77 (d, J= 4,8 Hz, 2H)

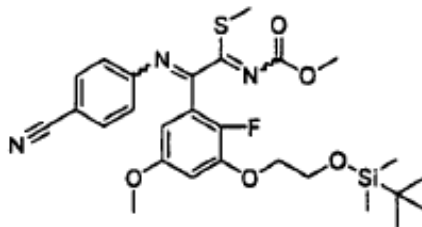
20

HPLC tiempo de retención: 8 min (nombre de la columna: SUMICHIRAL OA-2500, 4,6 mm ψ X 25 cm, Fabricante: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Fase móvil: Solución de acetato amónico 0,05 mM-metanol, Velocidad de elución: 1 ml/min)

Ejemplo 181: Acetato de 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1 H-[1 ,2,4]triazol-3-il)metil)amino)benzamida

25

(181a) Éster metílico de ácido (2-{3-[2-(t-butildimetilsilanilo)etoxi]-2-fluoro-5-metoxifenil}-2-(4-cianofenilimino)-1-metilsulfaniletilideno)carbámico

[Fórmula química 467]

5 Después de añadir 1,8 g de carbonato potásico y 3 g de (2-bromoetoxi)t-butildimetilsilano a una solución de 3,45 g de éster metílico de ácido [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-fluoro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-1-metilsulfaniletíden]carbámico (Ejemplo (163b)) en 10 ml de DMF, la mezcla se agitó a 50°C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo-heptano) para dar el compuesto de título (3,73 g, mezcla isomérica) en forma de un sólido amarillo claro.

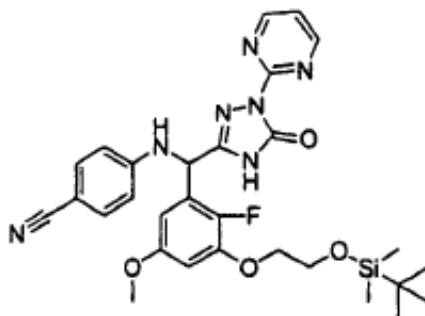
RMN-¹H (CDCl₃) Dos isómeros principales:

15 δ 0,05 (s, 6H) 0,88 (s, 9H) 2,47 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,67 (s, 3H) 3,92 (t, J=4,8Hz, 2H) 3,98 (t, J=4,8Hz, 2H) 6,13-6,17 (m, 1H) 6,53 (dd, J=2,8, 6,8Hz, 1H) 6,81 (d, J=8,4Hz, 2H) 7,48 (d, J=8,4Hz, 2H)

δ 0,10 (s, 6H) 0,90 (s, 9H) 2,33 (s, 3H) 3,60 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 3,98 (t, J=4,8Hz, 2H) 4,08 (t, J=4,8Hz, 2H) 6,74 (dd, J=2,8, 6,8Hz, 1H) 6,90-6,94 (m, 1H) 7,08 (d, J=8,4Hz, 2H) 7,60 (d, J=8,4Hz, 2H)

Espectro de masas (ESI)m/z: 560 (M+H)⁺

181b) 4-[(3-[2-(t-butildimetilsilaniloxi)etoxi]-2-fluoro-5-metoxifenil)-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil)amino]benzonitrilo

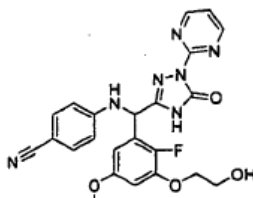
[Fórmula química 468]

Después de añadir 600 mg de 2-hidracinopirimidina y 1,5 ml de trietilamina a una solución de 3,2 g de éster metílico de ácido [(2-{3-[2-(t-butildimetilsilanilo)etoxi]-2-fluoro-5-metoxifenil}-2-(4-cianofenilimino)-1-metilsulfaniletilideno)carbámico en 30 ml de THF, la mezcla se agitó durante la noche a 60°C en atmósfera de nitrógeno. Después se añadieron 30 ml de metanol y 4,5 ml de ácido acético a la mezcla de reacción. Después de añadir 3 g de cianotrohidroborato sódico a la solución, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo. Después de lavar la capa orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar el compuesto del título (3,4 g, producto bruto) en forma de un sólido amarillo claro.

RMN-¹H (CD₃OD) δ 0,08 (s, 6H) 0,87 (s, 9H) 3,65 (s, 3H) 3,94-4,01 (m, 2H) 4,07-4,12 (m, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,61 (dd, J=2,8, 4,8Hz, 1H) 6,67 (dd, J= 2,8, 6,8 Hz, 1H) 6,80 (d, J=9,2Hz, 2H) 7,36 (t, J= 4,8 Hz, 1H) 7,45 (d, J= 9,2 Hz, 2H) 8,78 (d, J=4,8Hz, 2H)

Espectro de masas (ESI)m/z: 592 (M+H)⁺

(181c) 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1 H-[1 ,2,4]triazol-3-il) metil)amino]benzonitrilo

[Fórmula química 469]

Después de disolver 3,4 g de 4-([3-[2-(t-butildimetilsilanilo)etoxi]-2-fluoro-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1 ,2,4]triazol-3-il)metil)amino]benzonitrilo en 100 ml de ácido acético se añadieron 5 ml de agua y la mezcla se agitó durante la noche a 50°C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en

columna en gel de sílice NAM (metano-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,25 g) en forma de un sólido Amarillo claro.

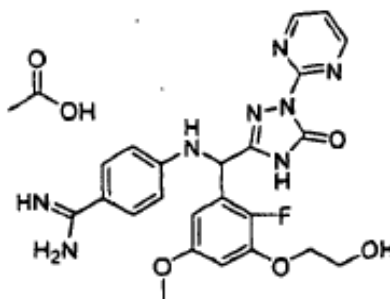
RMN-¹H (CD₃OD) δ 3,73 (s, 3H) 3,88 (t, J=4,8Hz, 2H) 4,11 (t, J=4,8Hz, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,61 (dd, J=2,8, 4,8Hz, 1H) 6,68 (dd, J=2,8, 6,8Hz, 1H) 6,80 (d, J=8,8Hz, 2H) 7,36 (t, J=4,8Hz, 1H) 7,45 (d, J=8,8Hz, 2H) 8,78 (d, J=4,8Hz, 2H)

Espectro de masas (ESI)m/z: 478 (M+H)⁺

(181d) Acetato de 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]-[5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)amino)benzamida

10

[Fórmula química 470]



A una solución de 2,25 g de acetato de 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]-[5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)amino)benzonitrilo en 30 ml de piridina se añadieron 1,5 ml de trietilamina y 30 ml de solución acuosa al 20% de sulfuro amónico y la mezcla se agitó durante la noche a 60°C en atmósfera de nitrógeno.. La mezcla de reacción se concentró, se añadió ácido acético al residuo y la mezcla se concentró de nuevo.

15

El residuo se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo-metanol para dar 4-([2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]-[5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]metil)amino)tiobenzamida (2.00 g) en forma de un sólido amarillo claro.

20

Después de suspender 2 g de este compuesto en 25 ml de acetonitrilo, se añadieron 652 mg de Me₃O⁺BF₄⁻ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadieron 315 mg de Me₃O⁺BF₄⁻ y se continuó agitando durante 30 minutos. Después, a la mezcla de reacción se añadieron 20 ml de isopropanol y 0,83 ml de 1,1,3,3-tetrametildisilizano, que después se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase inversa (Acetonitrilo-agua, 0,1% de ácido acético) para dar el compuesto del título (1,128 g) RMN-¹H (CD₃OD) δ 1,91 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,82-3,94 (m, 2H) 4,02-4,16 (m, 2H) 5,95 (s, 1H) 6,57-6,70 (m, 2H) 6,85 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 7,30 (t, J= 5,2 Hz, 1H) 7,61 (d, J= 8,8 Hz, 2H) 8,76 (d, J= 5,2 Hz, 2H).

25

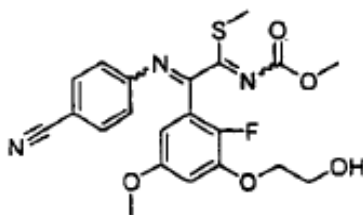
30

Espectro de masas (ESI)m/z: 495 (M+H)⁺

Ejemplo 182: Trifluoroacetato de ácido 4-(3-((4-carbamimidolifenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil)metil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

(182a) Éster metílico de ácido {2-(4-cianofenilimino)-2-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil]-1-metilsulfaniletilden}carbámico

[Fórmula química 471]



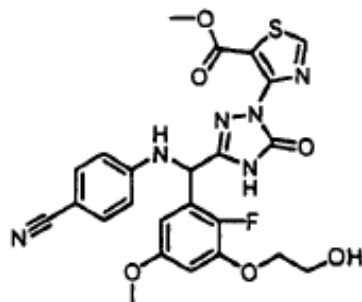
10 Después de añadir 0,09 ml de ácido acético y 1,3 ml de TBAF (solución 1M de THF) a una solución de 616 mg de éster metílico de ácido [(2-((3-(2-(t-butildimetilsilanilo)etoxi)-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(4-cianofenilimino)-1-metilsulfaniletilden)carbámico (Ejemplo 181a) en 5 ml de THF, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió cloruro amónico acuoso saturado y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo-heptano) para dar el compuesto de título (394 mg, mezcla isomérica) en forma de un sólido amarillo claro.

RMN-¹H (CDCl₃) Dos isómeros principales:

20 δ 2,47 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,67 (s, 3H) 3,90-3,96 (m, 2H) 4,13 (t, J=4,4Hz, 2H) 6,16 (t, J=3,2Hz, 1H) 6,54 (dd, J= 3,2, 6,0, 4Hz, 1H) 6,82 (d, J= 8,4 Hz, 2H) 7,51 (d, J= 8,4 Hz, 2H)

25 δ 2,34 (s, 3H) 3,61 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 3,96-4,01 (m, 2H) 4,04 (t, J=4,0Hz, 2H) 6,73 (dd, J= 3,2, 6,4 Hz, 1H) 6,97 (t, J= 3,2 Hz, 1H) 7,09 (d, J= 8,4 Hz, 2H) 7,62 (d, J= 8,4 Hz, 2H)

(182b) Éster metílico de ácido 4-(3-((4-cianofenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi)etoxi]-5-metoxifenil)metil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4] triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

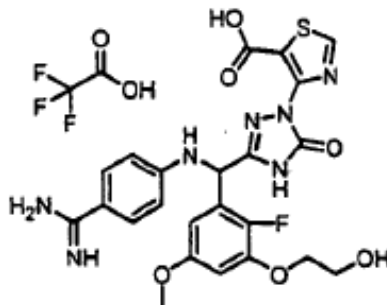
[Fórmula química 472]

Después de añadir 153 mg de éster metílico de ácido 4-hidracinotiazol-5-carboxílico (Ejemplo (162c)) y 600 μ l de trietilamina a una solución de 394 mg de éster metílico de ácido
 5 [2-(4-cianofenilimino)-2-(2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil-il)-1-metilsulfaniletiliden}carbámico en 6 ml de THF, la mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno.

La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en 5 ml de DMF, se añadieron 600 μ l de trietilamina y la mezcla se agitó a 85°C durante la noche. La mezcla de
 10 reacción se concentró y el residuo se disolvió en 10 ml de un disolvente mixto de metanol:THF= 1:1. Después de añadir 500 μ l de ácido acético y 700 mg de cianotrihidroborato sódico a la solución, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante
 15 se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NAM (acetato de etilo-metanol) para dar el compuesto de título (375 mg).

RMN-¹H (CD₃OD) δ 3,74 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 3,88 (t, J=4,8Hz, 2H) 4,10 (t, J=4,8Hz, 2H)
 20 5,95 (s, 1H) 6,60-6,62 (m, 1H) 6,66-6,70 (m, 1H) 6,80 (d, J=8,8Hz, 2H) 7,45 (d, J=8,8Hz, 2H) 9,15 (s, 1H)

(182c) Trifluoroacetato de ácido 4-(3-((4-carbamimidofenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]metil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico

[Fórmula 473]química

Después de disolver 375 mg de éster metílico de ácido 4-(3-((4-cianofenilamino)-[2-
 5 fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-
 carboxílico en 10 ml de THF, se añadieron 694 μ l de una solución de hidróxido sódico acuoso
 5N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de añadir
 adicionalmente 800 μ l de ácido clorhídrico 5N y agua a la mezcla de reacción, la extracción se
 10 realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre
 sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión
 reducida.

A una solución del residuo de 8 ml de etanol se añadieron 241 mg de cloruro
 hidroxilamónico y 677 μ l de trietilamina y la mezcla se agitó a 70°C durante 18 horas en
 atmósfera de nitrógeno.

15 La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en 10 ml de ácido acético.
 Después de añadir 0,5 ml de anhídrido acético y 100 mg de 10% de paladio-carbono (hidroso)
 a la solución, la mezcla se agitó durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de
 reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se
 purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa (acetonitrilo-
 20 agua, 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (260 mg).

Espectro de masas (ESI)m/z: 544 (M+H)⁺

RMN-¹H (CD₃OD) δ 3,74 (s, 3H) 3,88 (s ancho, 2H) 4,10 (s ancho, 2H) 6,00 (s, 1H)
 6,59-6,61 (s ancho, 1H) 6,68 (d ancho, J=6,8Hz, 1H) 6,86 (d, J= 8,4 Hz, 2H) 7,63 (d, J= 8,4Hz,
 2H) 8,28 (s ancho, 1H) 8,80 (s ancho, 1H) 9,13 (s, 1H)

25 (Ejemplo de ensayo farmacológico 1)

[Actividad inhibidora contra el factor de coagulación VIIa]

(1) Procedimiento

Se prepararon soluciones de dimetilsulfóxido (DMSO) con los compuestos de la
 invención a una concentración de 10 mmol/l (10 mmol/l de soluciones del compuesto).

Un paquete de tris-hidroximetilaminometano preestablecido (en lo sucesivo en el presente documento "Tris preestablecido" (Producto de Sigma Corp., Cataloga No. T8293), 8,8 g de cloruro sódico (NaCl) y 1 g de seroalbúmina bovina (en lo sucesivo en el presente documento abreviada a "BSA") se disolvieron en 1 l de agua para preparar un tampón de Tris-BSA (100 mmol/l de Tris, 0,15 mmol/l de NaCl, 0,1% de BSA, pH 7,4). Este tampón de Tris-BSA (180 μ L) se añadió a la solución de compuestos 10 mmol/l mencionada con anterioridad (20 μ l). Se preparó una serie de dilución por 10 de esta mezcla usando el tampón de Tris-BSA mencionado con anterioridad y se prepararon soluciones con el compuesto a concentraciones de 1,0 mmol/l, 100, 10, 1, 0,1, 0,01 y 0,001 μ mol/l (1,0 mmol-0,001 μ mol/l de soluciones del compuesto). Como control se preparó una solución mediante dilución por 10 de DMSO con el tampón de Tris-BSA (en lo sucesivo en el presente documento denominada "solución control al 10%).

Después de disolver un paquete de Tris preestablecido, NaCl (8,8 g) y BSA (1 g) en agua (aproximadamente 900 ml) se añadieron 1 mol/l de cloruro cálcico acuoso (CaCl_2) (15 ml) y 1 mg/ml de cefalina acuosa (30 ml) y el volumen total se llevó hasta 1 l añadiendo agua. A esta solución se añadió un factor tisular humano (en lo sucesivo en el presente documento "TF") muestra (producto de Calbiochem, nº de Catálogo 612151) (450 μ g) a una muestra de TF a concentración de 10 nmol/l y, después se añadió una muestra purificada (producto de Enzyme Research Laboratories, nº de Catálogo HFVIIa) (250 μ g) con factor de coagulación humano VIIa (en lo sucesivo en el presente documento "Factor VIIa") a una muestra purificada con Factor VIIa a concentración de 5 nmol/l, para preparar una solución enzimática (100 mmol/l de Tris-HCl, NaCl 0,15 mol/l, CaCl_2 15 mmol/l, 30 μ g/l de cefalinas, 1 mg/l de BSA, 10 nmol/l de TF, 5 nmol/l de Factor VIIa). A 110 μ l de esta solución enzimática se añadieron 15 μ l de cada una de las soluciones compuesto 1,0 mmol-0,001 μ mol/l y, después, se añadieron 25 μ l de una solución de sustrato cromogénico sintético 1,0 mmol/l (Spectrozyme FVIIa, producto de American Diagnostica, nº de catálogo 217L) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después, se cuantificó la cantidad de 4-nitroanilida en la solución mediante espectrofotometría (405 nm).

Se realizó una medición control del mismo modo, usando la solución control al 10% en lugar de la solución del compuesto.

Esta medición dio la inhibición de la reacción enzimática en presencia de 100 μ mol/l a 0,1 nmol/l de cada compuesto de la invención.

La inhibición de la reacción enzimática de cada concentración del compuesto se sometió a análisis de regresión no lineal y se calculó el valor CI50 de la actividad inhibidora de cada compuesto contra el factor de coagulación VIIa.

(2) Resultados

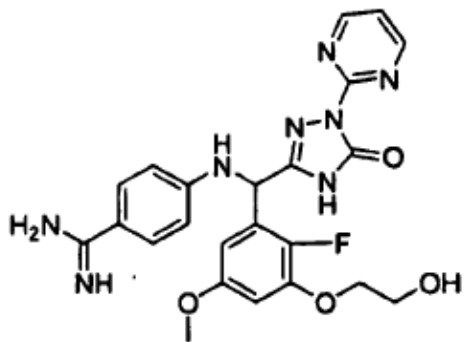
Las Tablas 2 y 3 muestran los valores de CI50 (CI50 de FVIIa (μM)) para la actividad inhibidora de cada compuesto contra el factor de coagulación VIIa.

Aplicabilidad industrial

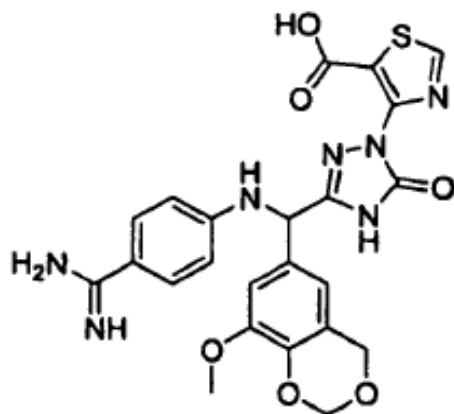
- 5 Dado que los compuestos de la invención tienen excelentes efectos supresores de la coagulación sanguínea y son más seguros con estabilidad fisicoquímica adecuada, son útiles como medicamentos y, especialmente, como agentes terapéuticos y/o profilácticos para enfermedades asociadas con la formación de trombos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de 4-({[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]-(5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil} amino)benzamidina

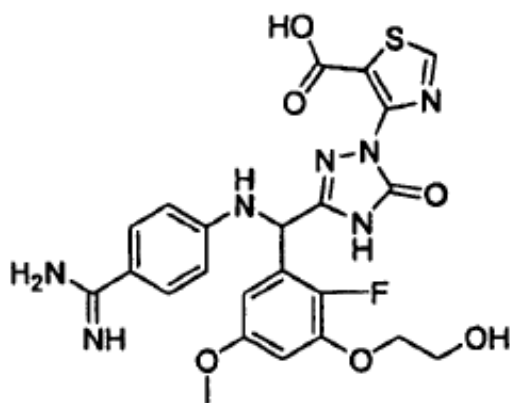


5. Ácido 4-{3-[(4-carbamimidoylfenilamino)-(8-metoxi-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il) metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico



y

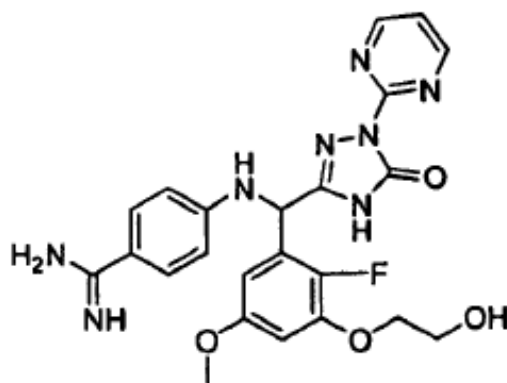
10. Ácido 4-(3-{{(4-carbamimidoylfenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil}-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazol-1-il)tiazol-5-carboxílico



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 4-({[2-fluoro-3-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxifenil]- (5-oxo-1-pirimidin-2-il-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)metil} amino)benzamida

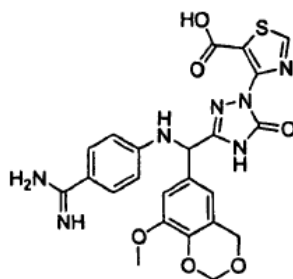
5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

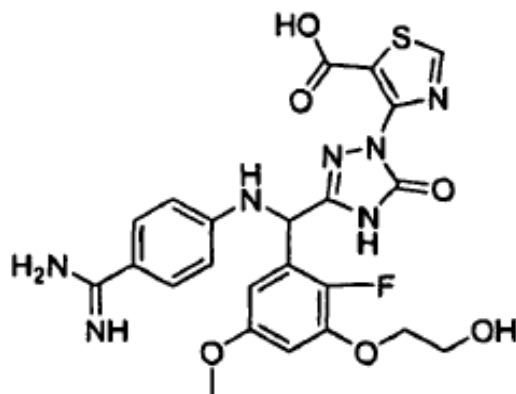
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 4-{3-[(4-carbamimidoilfenilamino)-(8-metoxi-4H-benzo[1]dioxin0,3-il)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il}tiazol-5-carboxílico

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 4-(3-((4-carbamimidofenilamino)-[2-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]metil)-5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]triazol-1-il)triazol-5-carboxílico



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un medicamento que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o su sal farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad asociada con la formación de trombos.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o su sal farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trombosis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, reestenosis vascular, síndrome de la coagulación intravascular diseminada y tumor maligno.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o su sal farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trombosis, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, reestenosis vascular y síndrome de la coagulación intravascular diseminada.

20