

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 500**

51 Int. Cl.:  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61P 7/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08759099 .8**  
96 Fecha de presentación: **07.06.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2173744**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2010**

54 Título: **(OXAZOLIDINON-5-IL-METIL-2-)TIOFENO-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS Y SU USO EN EL CAMPO DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA.**

30 Prioridad:  
**20.06.2007 DE 102007028407**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.02.2012**

73 Titular/es:  
**Bayer Pharma Aktiengesellschaft  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:  
**ALLERHEILIGEN, Swen;  
BAUSER, Marcus;  
SCHIROK, Hartmut;  
RESTER, Ulrich;  
HEITMEIER, Stefan;  
GERDES, Christoph;  
VON DEGENFELD, Georges;  
DITTRICH-WENGENROTH, Elke;  
SAATMANN, Uwe;  
STRASSBURGER, Julia;  
MÜNTER, Klaus;  
GNOTH, Mark, Jean y  
LANG, Dieter**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 373 500 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

(Oxazolidinon-5-il-metil)-2-tiofeno-carboxamidas sustituidas y su uso en el campo de la coagulación sanguínea

La invención se refiere a nuevas oxazolidinonas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de enfermedades tromboembólicas.

La coagulación sanguínea es un mecanismo protector del organismo con cuya ayuda pueden “taponarse” rápida y fiablemente defectos en la pared vascular. Así puede evitarse o minimizarse la pérdida de sangre. La hemostasia después de lesión vascular se realiza esencialmente mediante el sistema de coagulación, en el que se desencadena una cascada enzimática de reacciones complejas de proteínas plasmáticas. A este respecto, participan numerosos factores de coagulación sanguínea de los que algunos, en cuanto se activan, transforman respectivamente los siguientes precursores inactivos en su forma activa. Al final de la cascada, se produce la conversión del fibrinógeno soluble en la fibrina insoluble, de modo que se llega a un coágulo sanguíneo. Tradicionalmente, se diferencia en la coagulación sanguínea entre el sistema intrínseco y el extrínseco, que desembocan en un modo de reacción de final común. A este respecto, corresponden papeles clave a los factores Xa y IIa (trombina).

El factor Xa combina las señales de ambos modos de coagulación, ya que se genera tanto por el factor VIIa/factor tisular (modo extrínseco) como por el complejo tenasa (modo intrínseco) mediante reacción del factor X. La serinoproteasa Xa activada escinde la protrombina en trombina.

La trombina transmite mediante un conjunto de reacciones las señales de la cascada al estado de coagulación de la sangre. La trombina escinde directamente el fibrinógeno en fibrina. Activa el factor XIII necesario para la estabilización del coágulo de fibrina hasta el factor XIIIa. Además, la trombina es un potente desencadenante de la agregación de trombocitos (mediante activación de PAR-1) que prestan igualmente una contribución elevada a la hemostasia. Mediante la activación del TAFI (inhibidor de fibrinólisis activable por trombina) a TAFIa, la trombina en el complejo con trombosmodulina inhibe la descomposición del coágulo. La activación de los factores V y VIII conduce a la potenciación de la producción de trombina y por tanto a su vez a la intensificación de la reacción de coagulación, que contrarresta esta producción de trombina intensificada en complejo con proteína C activada preparada con trombosmodulina e impide así el exceso de hemostasia (trombosis).

Además de factor X y trombina que se encuentran libres en la sangre, son también conocidas formas unidas. Durante la generación de un coágulo de fibrina, se unen trombina y protrombinasa (factor Xa en complejo) a la estructura de fibrina. Estas moléculas enzimáticas poseen además actividad y no pueden inhibirse por la antitrombina III endógena. Los coágulos poseen entonces de este modo una capacidad coagulante general.

En el transcurso de muchas enfermedades cardiocirculatorias y metabólicas, se llega a, como resultado de factores sistémicos como, por ejemplo, hiperlipidemia, diabetes o tabaquismo, como resultado de alteraciones del flujo sanguíneo con estasis como, por ejemplo, en fibrilación auricular, o como resultado de alteraciones patológicas de la pared vascular, por ejemplo, disfunciones endoteliales o aterosclerosis, a una tendencia elevada a la activación de la coagulación y de trombocitos. Esta hemostasia indeseada y excesiva puede conducir a enfermedades tromboembólicas y complicaciones trombóticas con estados potencialmente mortales mediante la formación de trombos ricos en fibrina y plaquetas.

La hemostasia está sujeta a un complejo mecanismo de regulación. Una activación incontrolada del sistema de coagulación o una inhibición defectuosa de los procesos de activación puede causar la formación de trombosis locales o embolias en vasos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades cardíacas. Esto puede conducir a enfermedades trombóticas o tromboembólicas graves. Además, una hipercoagulabilidad sistémica puede conducir a una coagulopatía de consumo en el marco de una coagulación intravascular diseminada. Las complicaciones tromboembólicas aparecen además en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorpóreas como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas cardíacas y prótesis endovasculares.

Las enfermedades tromboembólicas son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países industrializados [“Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine“, Eugene Braunwald, 5ª edición, 1997, W.B. Saunders Company, Filadelfia].

Los anticoagulantes conocidos en el estado de la técnica, es decir, sustancias para la inhibición o el impedimento de la coagulación sanguínea, presentan distintas desventajas a menudo graves. Se evidencia por tanto en la práctica muy difícil e insatisfactorio un procedimiento de tratamiento o profilaxis eficaz de enfermedades trombóticas/tromboembólicas.

En la terapia y profilaxis de enfermedades tromboembólicas, encuentra uso por un lado la heparina que se administra por vía parenteral o subcutánea. Debido a sus propiedades farmacocinéticas más favorables, se prefiere ciertamente hoy en día de forma creciente heparina de bajo peso molecular; sin embargo, no pueden evitarse tampoco de esta manera las desventajas conocidas descritas a continuación que existen en la terapia con heparina. Así, la heparina es ineficaz por vía oral y posee sólo una semivida comparativamente baja. Además, existe un alto riesgo de hemorragia, particularmente pueden aparecer hemorragias cerebrales y hemorragias del tracto gastrointestinal, y puede llegarse a trombopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis [Pshyrembel, “Klinisches

Wörterbuch“, 257ª edición, 1994, Walter de Gruyter Verlag, página 610, entrada “Heparina”; “Römpp Lexikon Chemie“, versión 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, entrada “Heparina“]. Las heparinas de bajo peso molecular poseen ciertamente una menor probabilidad de formación de una trombocitopenia inducida por heparina, pero también son sólo administrables por vía subcutánea. Esto es cierto también para fondaparinux, un inhibidor selectivo de factor Xa preparado sintéticamente con una larga semivida.

Representan una segunda clase de anticoagulantes los antagonistas de vitamina K. Pertenecen a ellos, por ejemplo, las 1,3-indanodionas, pero ante todo compuestos como warfarina, fenprocumón, dicumarol y otros derivados de cumarina que inhiben no selectivamente la síntesis de distintos productos de determinados factores de coagulación dependientes de vitamina K en el hígado. Limitado por el mecanismo de acción, el efecto se ejerce sólo muy lentamente (tiempo de latencia hasta el inicio de la acción de 36 a 48 horas). Los compuestos pueden administrarse ciertamente por vía oral, pero debido al alto riesgo de hemorragia y al estrecho índice terapéutico, es necesario un costoso ajuste y observación individuales del paciente [J. Hirsh, J. Dalen, D.R. Anderson y col., “Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range“ Chest 2001, 119, 8S-21S; J. Ansell, J. Hirsh, J. Dalen y col., “Managing oral anticoagulant therapy“ Chest 2001, 119, 22S-38S; P.S. Wells, A.M. Holbrook, N.R. Crowther y col., “Interactions of warfarin with drugs and food“ Ann. Intern. Med. 1994, 121, 676-683]. Además, se han descrito efectos secundarios adicionales como alteraciones gastrointestinales, caída del cabello y necrosis cutánea.

Se utilizan además en menor medida inhibidores de trombina. La hirudina es una proteína que inhibe trombina muy potentemente. En forma recombinante, se administra por vía intravenosa como anticoagulante de reserva. Con la bivalirudina, se pone a disposición un trozo de 20 aminoácidos de hirudina que tiene una semivida muy corta y tampoco está disponible por vía oral. Lo mismo es cierto para el inhibidor directo de trombina no peptídico de bajo peso molecular argatroban [J.H. Sohn, y col. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2001, 57, 606-613; T. Galdwell Clin. Ther. 2002, 24, 38-58; G. Escolar, Drugs of Today 2006, 42, 223 ].

Un planteamiento de terapia adicional prevé la inhibición individual de factor Xa. [J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, “Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents“ Drugs Fut. 2002, 27, 669-683; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, “Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning“ Curr. Opin. Investig. Drugs 2003, 4, 264-271; U.J. Ries, W. Wiene, “Serine proteases as targets for antithrombotic therapy“ Drugs Fut. 2003, 28, 355-370; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, “New anticoagulant therapy“ Annu. Rev. Med. 2005, 56, 63-77; A. Casimiro-García y col., “Progress in the discovery of Factor Xa inhibitors“ Expert Opin. Ther. Patents 2006, 15, 119-145].

A este respecto, se ha mostrado que distintos compuestos, tanto peptídicos como no peptídicos, son eficaces en modelos animales como inhibidores del factor Xa. Es conocido hasta ahora un gran número de inhibidores directos del factor Xa [J.M. Walenga, W.P. Jeske, D. Hoppensteadt, J. Fareed, “Factor Xa Inhibitors: Today and beyond“ Curr. Opin. Investig. Drugs 2003, 4, 272-281; J. Ruef, H.A. Katus, “New antithrombotic drugs on the horizon“ Expert Opin. Investig. Drugs 2003, 12, 781-797; M.L. Quan, J.M. Smallheer, “The race to an orally active Factor Xa inhibitor: Recent advances“ Curr. Opin. Drug Discovery & Development 2004, 7, 460-469]. Se describen oxazolidinonas como inhibidores de factor Xa de bajo peso molecular no peptídicos en el documento WO 01/47919.

Recientemente, se han descrito planteamientos en los que se han ensayado *in vitro* e *in vivo* inhibidores de trombina y factor Xa de bajo peso molecular a distintas relaciones de mezcla. A este respecto, se ha mostrado un fuerte potencial sinérgico. Con tanogitrano, se ha descrito una sustancia de bajo peso molecular que inhibe tanto trombina como factor Xa, pero que posee una fuerte preferencia por la inhibición de trombina. Esta sustancia que se encuentra en desarrollo no es biodisponible por vía oral.

En medicamentos antitrombóticos, la amplitud terapéutica es de vital importancia: el intervalo entre la dosis terapéuticamente eficaz para la inhibición de la coagulación y la dosis a la que pueden aparecer hemorragias debería ser lo mayor posible, de modo que se alcanzara una eficacia terapéutica máxima con un perfil de riesgos mínimo.

Como muestran los experimentos con mezclas de inhibidores de trombina y factor Xa de bajo peso molecular, los compuestos que inhiben tanto trombina como factor Xa poseerían por su carácter dual una sinergia especialmente fuerte y por ello podrían combatir con especial eficacia la generación de trombos. Así, los compuestos inhiben ambas enzimas decisivas de la cascada de coagulación sin tener que bloquear completamente las enzimas individuales. El resto residual de factor Xa y trombina conduce a una hemostasia intacta y por tanto a una amplitud terapéutica especialmente ventajosa. En un modelo de derivación arteriovenosa en conejos, ha podido mostrarse que la coadministración de dosificaciones antitrombóticamente eficaces sólo débilmente del inhibidor selectivo de FXa PD0313052 y del inhibidor selectivo de trombina argatroban conducen a un efecto antitrombótico superaditivo fuerte. Además, no se observó en la combinación de las dosis individuales con el efecto sinérgico máximo ninguna intensificación de las hemorragias. Estas observaciones permiten la conclusión de que la inhibición simultánea de trombina y FXa aumenta la amplitud terapéutica con respecto a la distancia del efecto antitrombótico al riesgo de hemorragia (Journal of Thrombosis and Haemostasis, 4: 834-841).

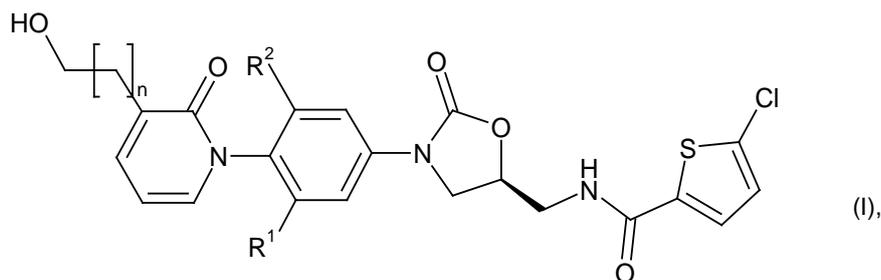
Esta sinergia se muestra con especial claridad considerando el desarrollo del tiempo de protrombina dependiente de

la concentración de sustancia en comparación directa con inhibidores de factor Xa y trombina puros. Este fuerte efecto sobre ambas enzimas decisivas de la cascada de coagulación se considera como especialmente ventajoso si existe un alto riesgo de formación de trombos o la formación de trombos puede conducir a una enfermedad mortal. Se aplican ambos, por ejemplo, a enfermedades aterotrombóticas en el campo del síndrome coronario agudo o a la situación después de un infarto de miocardio agudo.

Además, serían también activos contra factores de coagulación unidos al coágulo de fibrina compuestos que inhiben tanto trombina como factor Xa, en contraposición con heparinas, hirudina y antagonistas de vitamina K. El límite del potencial trombotico de un coágulo ya presente es un punto crítico en la prevención de una oclusión arterial. Esto sucede de forma especialmente eficaz mediante la inhibición tanto de la actividad trombina presente como de la formación de nueva trombina en el coágulo. Aunque un inhibidor de trombina puro no puede impedir la producción de trombina de tipo avalancha mediante el complejo de protrombinasa que contiene factor Xa unido al coágulo, y el efecto inhibidor por tanto puede sobrecompensar una coagulación fuertemente estimulada por la gran cantidad de trombina producida, ningún inhibidor del factor Xa puro puede inhibir la actividad trombina ya presente. Puesto que ésta ya no es inhibible mediante mecanismos fisiológicos, la trombina unida a coágulo representa un riesgo especialmente grande. En contraposición con ello, los compuestos duales, es decir, compuestos que inhiben tanto trombina como factor Xa, están en disposición de inhibir tanto la producción de trombina como la actividad trombina en coágulos y por tanto impedir también el crecimiento potencial del coágulo.

Es por tanto un objetivo de la presente invención la provisión de compuestos duales, es decir, compuestos que inhiben tanto la trombina como el factor Xa, y que mediante la inhibición de la producción de y actividad trombina en coágulos impiden su crecimiento potencial, con una amplia ventana terapéutica, para combatir enfermedades, particularmente enfermedades tromboembólicas, en hombres y animales.

Son objeto de la invención compuestos de fórmula



en la que

n representa el número 0, 1 2 ó 3,

R<sup>1</sup> representa cloro, trifluorometoxi, metilo, etilo, n-propilo, metoxi, metoximetilo o etoximetilo,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o metilo,

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

Son compuestos según la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas citadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I) citados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a menos que no se trate ya en los compuestos comprendidos por la fórmula (I) citados a continuación de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención comprende por tanto los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, pueden aislarse los componentes individuales estereoisoméricos de modo conocido.

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

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

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

ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

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

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

15 Los profármacos de los compuestos según la invención comprenden compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos por sí mismos, pero que durante su tiempo de residencia en el cuerpo reaccionan hasta compuestos según la invención (por ejemplo, metabólica o hidrolíticamente).

Se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

$n$  representa el número 0, 1 ó 2,

$R^1$  representa cloro, trifluorometoxi, metilo, *n*-propilo, metoxi o metoximetilo,

20  $R^2$  representa hidrógeno o metilo,

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

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

$n$  representa el número 0, 1 ó 2,

$R^1$  representa metilo, metoxi o metoximetilo,

25  $R^2$  representa hidrógeno,

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

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

$n$  representa el número 0, 1 ó 2,

$R^1$  representa metilo,

30  $R^2$  representa hidrógeno,

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

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

$n$  representa el número 1 ó 2,

$R^1$  representa metilo,

35  $R^2$  representa hidrógeno,

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

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que  $n$  representa el número 1 ó 2.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que  $n$  representa el número 1.

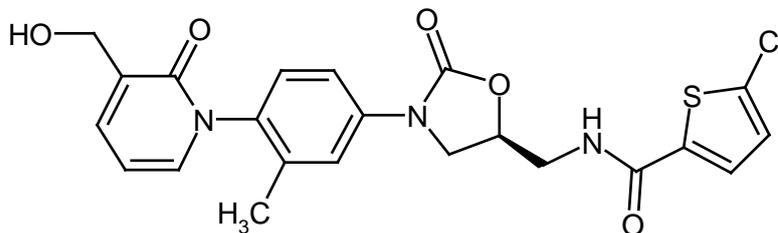
Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que  $R^1$  representa metilo.

40 Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que  $R^2$  representa hidrógeno.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que  $R^1$  representa metilo y  $R^2$  representa hidrógeno.

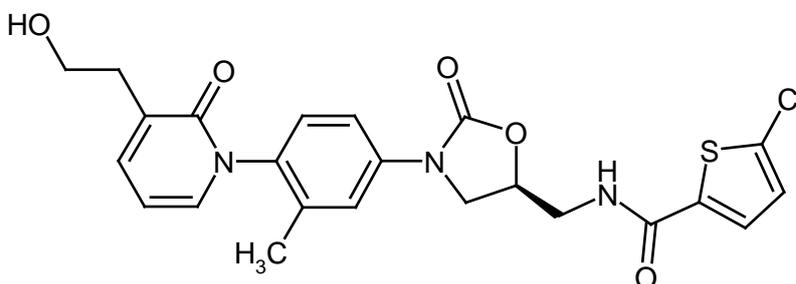
Se prefiere especialmente también el compuesto 5-cloro-*N*-[[(5*S*)-3-{4-[3-(hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-

metilfenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofeno-2-carboxamida de fórmula



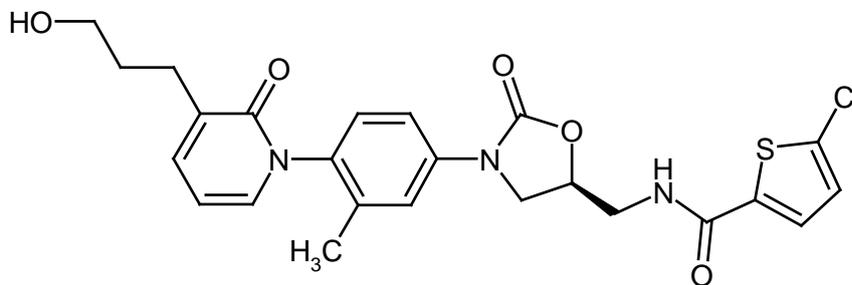
así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. Se describe el compuesto en el ejemplo 2.

5 Se prefiere especialmente también el compuesto 5-cloro-N-[(5S)-3-{4-[3-(2-hidroxietyl)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofeno-2-carboxamida de fórmula



así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. El compuesto se describe en el ejemplo 6.

Se prefiere especialmente también el compuesto 5-cloro-N-[(5S)-3-{4-[3-(3-hidroxiopropil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofeno-2-carboxamida de fórmula



10

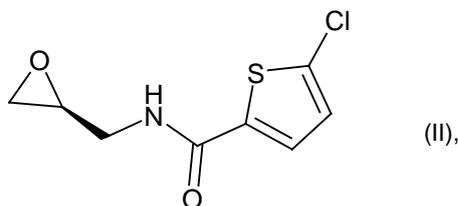
así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. El compuesto se describe en el ejemplo 10.

Las definiciones de restos dadas con detalle en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos se sustituyen, independientemente de las combinaciones de restos dadas respectivas, también por cualquier definición de restos de otras combinaciones.

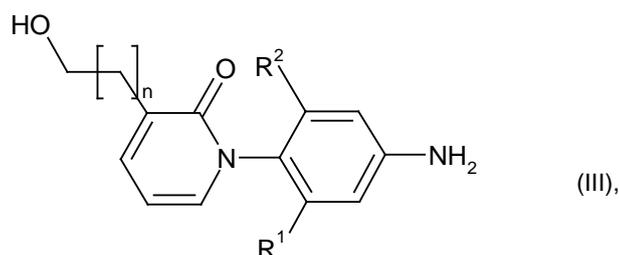
15 Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos citados anteriormente.

Es además objeto de la invención un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), o sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, en el que

[A] se hace reaccionar el compuesto de fórmula

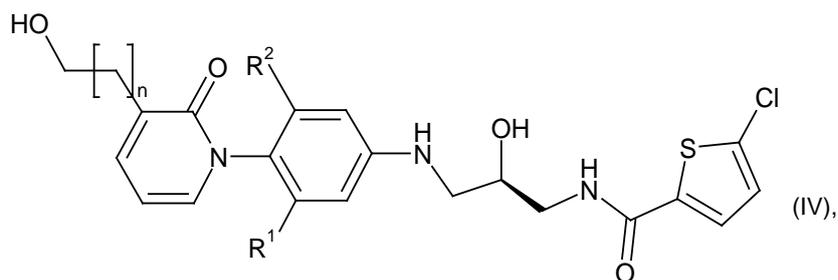


20 en la primera etapa con compuestos de fórmula



en la que n, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado dado anteriormente,

hasta compuestos de fórmula

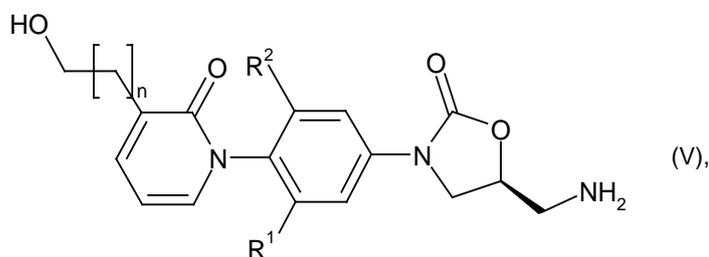


5 en la que n, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado dado anteriormente,

y en la segunda etapa se ciclan en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno como, por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI) hasta los compuestos de fórmula (I),

o

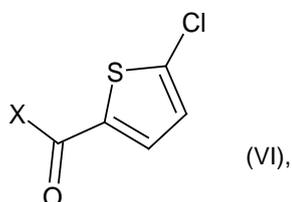
[B] se hacen reaccionar compuestos de fórmula



10

en la que n, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado dado anteriormente,

con compuestos de fórmula



en la que

15 X representa halógeno, preferiblemente bromo o cloro, o hidroxilo.

En caso de estar protegidos los grupos hidroxilo durante el procedimiento, por ejemplo, mediante un grupo protector sililo, se escinden éstos después de terminado el procedimiento [A] o [B] según procedimientos conocidos por el experto, por ejemplo, mediante reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente como, por ejemplo, tetrahidrofurano, o mediante reacción con ácido clorhídrico en metanol.

20 La base libre de las sales puede obtenerse, por ejemplo, mediante cromatografía en columna de fase inversa con un

gradiente de acetonitrilo-agua con adición de una base, particularmente usando una columna RP18 Phenomenex Luna C18(2) y dietilamina como base, o mediante la disolución de la sal en un disolvente orgánico y la agitación con soluciones acuosas de sales básicas como hidrogenocarbonato de sodio.

5 Es un objeto adicional de la invención un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) o sus solvatos, en el que las sales de los compuestos o solvatos de las sales de los compuestos se transforman en los compuestos mediante cromatografía con adición de una base.

La reacción de la primera etapa según el procedimiento [A] se realiza en general en disolventes inertes, en presencia de un ácido de Lewis, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente a presión normal.

10 Son disolventes inertes, por ejemplo, disolventes polares apróticos como, por ejemplo, acetonitrilo, butironitrilo, diclorometano o cloroformo, se prefiere acetonitrilo.

Son ácidos de Lewis, por ejemplo, perclorato de magnesio, trifluorometanosulfonato de iterbio (III), bromuro de litio, triflato de magnesio o tricloruro de aluminio, se prefiere perclorato de magnesio.

15 La reacción de la segunda etapa según el procedimiento [A] se realiza en general en disolventes inertes en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente a presión normal.

Son disolventes inertes, por ejemplo, disolventes polares apróticos como, por ejemplo, acetonitrilo o butironitrilo.

Son bases, por ejemplo, bases aminas terciarias fuertes como, por ejemplo, 4-*N,N*-dimetilaminopiridina.

20 Se prefiere la reacción con *N,N'*-carbonildiimidazol como equivalente de ácido carbónico con adición de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina como base.

Si en el procedimiento [B] X representa halógeno, la reacción se realiza en general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -30°C a 50°C a presión normal.

Son disolventes inertes, por ejemplo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, piridina, dioxano o dimetilformamida, se prefiere tetrahidrofurano o cloruro de metileno.

25 Son bases, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o *N*-metiletilmorfolina, se prefiere diisopropiletilamina.

Si en el procedimiento [B] X representa hidroxilo, la reacción se realiza en general en disolventes inertes, en presencia de un reactivo de deshidratación, dado el caso en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -30°C a 50°C a presión normal.

30 Son disolventes inertes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos como benceno, nitrometano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo. Es igualmente posible utilizar mezclas de disolventes. Se prefiere especialmente diclorometano o dimetilformamida.

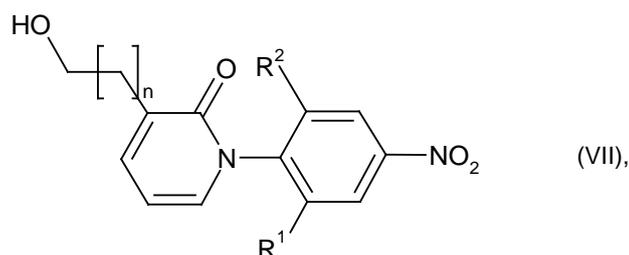
35 Como reactivos de deshidratación, son adecuados a este respecto, por ejemplo, carbodiimidas como, por ejemplo, *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos de carbonilo como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolío como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolío o perclorato de 2-*tert*-butil-5-metilsoxazolío, o compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina o anhídrido del ácido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitri-(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o *N*-hidroxisuccinimida, o mezclas de estos con bases.

40 Son bases, por ejemplo, carbonatos alcalinos como, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas como trialkilaminas, por ejemplo, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

Preferiblemente, se lleva a cabo la condensación con HATU o con EDC en presencia de HOBt.

Los compuestos de fórmulas (II) y (VI) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

50 Los compuestos de fórmula (III) son conocidos o pueden prepararse reduciendo el grupo nitro de compuestos de fórmula



en la que  $n$ ,  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado dado anteriormente.

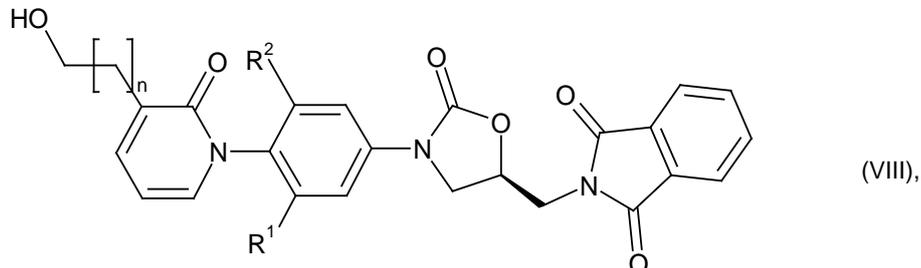
La reacción se realiza en general con un reductor en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente a presión normal hasta 300 kPa.

- 5 Son reductores, por ejemplo, paladio sobre carbón activo e hidrógeno, dicloruro de estaño, tricloruro de titanio o formiato de amonio y paladio sobre carbón activo en una mezcla de etanol y acetato de etilo, se prefiere paladio sobre carbón activo e hidrógeno o dicloruro de estaño.

- 10 Son disolventes inertes, por ejemplo, éteres como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, alcoholes como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, se prefieren como disolventes metanol, etanol, isopropanol o, en el caso de dicloruro de estaño, dimetilformamida.

- 15 Los compuestos de fórmula (VII) son conocidos, pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida o pueden prepararse análogamente al procedimiento descrito en la parte de ejemplos.

Los compuestos de fórmula (V) son conocidos o pueden prepararse escindiendo el grupo protector ftalimida de compuestos de fórmula



en la que  $n$ ,  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado dado anteriormente.

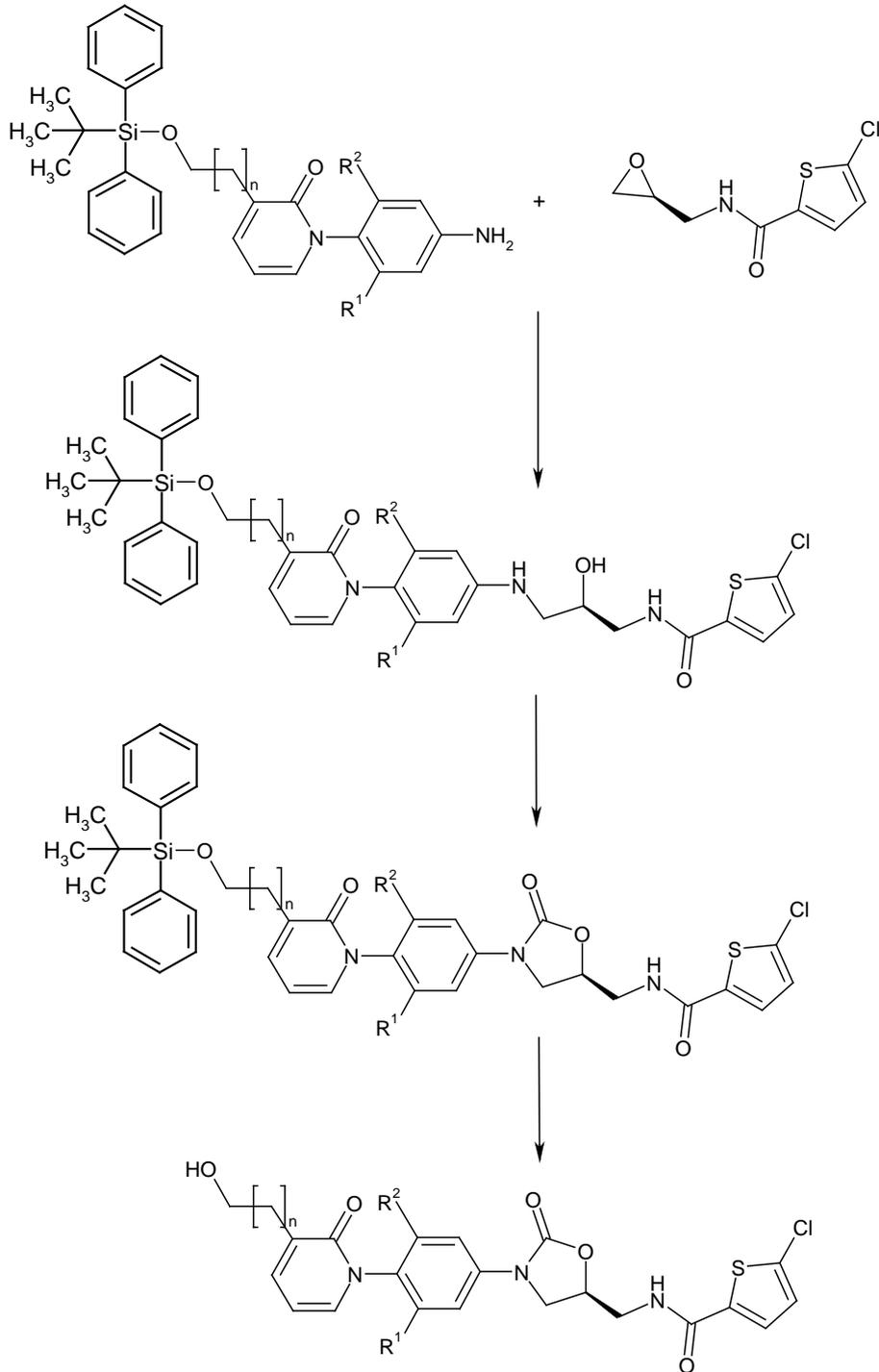
- 20 La reacción se realiza en general con una disolución acuosa de metilamina o una disolución de hidrato de hidrazina en etanol, preferiblemente con una disolución acuosa de metilamina a reflujo del disolvente a presión normal.

Los compuestos de fórmula (VIII) son conocidos, pueden prepararse como en el procedimiento [A] o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

- 25 En los compuestos de fórmulas (III), (IV), (V), (VII) y (VIII), el grupo hidroxilo puede portar dado el caso un grupo protector sililo como, por ejemplo, *terc*-butil(difenil)sililo.

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

Esquema 1:



Los compuestos según la invención muestran un espectro de acción farmacológica valioso imprevisible.

5 Son adecuados por tanto para uso como medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en hombres y animales.

En los compuestos según la invención, se trata de inhibidores duales de los factores de coagulación sanguínea Xa y trombina (factor IIa) que actúan particularmente como anticoagulantes. Los compuestos inhiben tanto trombina como factor Xa, impiden mediante la inhibición de la producción de y actividad trombina en coágulos su crecimiento potencial y presentan una amplia ventana terapéutica.

10 Es un objeto adicional de la presente invención el uso de compuestos según la invención para el tratamiento y/o la

profilaxis de enfermedades, preferiblemente de enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones tromboembólicas.

5 Se cuentan entre las “enfermedades tromboembólicas” en el sentido de la presente invención particularmente enfermedades como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) y sin elevación del segmento ST (no-STEMI), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y reestenosis después de intervenciones coronarias como angioplastia o derivación aortocoronaria, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares, trombosis venosas profundas y trombosis de venas renales, ataques isquémicos transitorios, así como apoplejía trombótica y trombembólica.

10 Los compuestos según la invención son por tanto adecuados también para la prevención y el tratamiento de tromboembolias cardiogénicas como, por ejemplo, isquemias cerebrales, apoplejía y tromboembolias e isquemias sistémicas en pacientes con arritmias cardiacas agudas, intermitentes o persistentes como, por ejemplo, fibrilación auricular y aquellos que experimentan una cardioversión, además en pacientes con enfermedades de las válvulas cardiacas o con válvulas cardiacas artificiales.

15 Las complicaciones tromboembólicas aparecen además en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorpóreas como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas cardiacas.

20 Además, se tienen en consideración también los compuestos según la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas y enfermedades inflamatorias como enfermedades reumáticas del aparato locomotor, además igualmente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos según la invención pueden utilizarse para la inhibición del crecimiento tumoral y de la formación de metástasis, en microangiopatías, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otras enfermedades microvasculares, así como para la prevención y el tratamiento de complicaciones tromboembólicas como, por ejemplo, tromboembolias venosas en pacientes con tumores, particularmente aquellos que han experimentado operaciones quirúrgicas importantes o una quimio- o radioterapia.

25 Además, se tienen en consideración también los compuestos según la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de hipertensión pulmonar.

30 El concepto “hipertensión pulmonar” comprende determinadas formas de hipertensión pulmonar como se establecen, por ejemplo, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (“Clinical Classification of Pulmonary Hypertension”, Venecia 2003). Se citan como ejemplos la hipertensión arterial pulmonar, la hipertensión pulmonar en enfermedades del corazón izquierdo, la hipertensión pulmonar en enfermedades pulmonares y/o hipoxia y la hipertensión pulmonar como resultado de tromboembolias crónicas (CTEPH).

35 La “hipertensión arterial pulmonar” incluye la hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH, designada anteriormente también como hipertensión pulmonar primaria), la hipertensión arterial pulmonar familiar (FPAH) y la hipertensión arterial pulmonar asociada (APAH), que está asociada a colagenosis, defectos congénitos de derivación sistémico-pulmonar, hipertensión portal, infección por VIH, la toma de determinadas drogas y medicamentos, con otras enfermedades (enfermedades de la glándula tiroides, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía), con enfermedades con una contribución venosa/capilar significativa como la enfermedad veno-oclusiva pulmonar y la hemangiomatosis pulmonar-capilar, así como la hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos.

40 La hipertensión pulmonar en enfermedades del hemicardio izquierdo incluye la enfermedad de la aurícula o ventrículo izquierdo y fallos de válvula mitral o aórtica.

La hipertensión pulmonar en enfermedad pulmonar y/o hipoxia incluye enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de apnea del sueño, hipoventilación alveolar, mal de montaña crónico y malformaciones constitutivas.

45 La hipertensión pulmonar como resultado de tromboembolias crónicas (CTEPH) incluye la oclusión tromboembólica de arterias pulmonares proximales, la oclusión tromboembólica de arterias pulmonares distales y embolias pulmonares no trombóticas (tumor, parásitos, cuerpos extraños).

Es un objeto adicional de la presente invención el uso de compuestos según la invención para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión pulmonar en sarcoidosis, histiocitosis X y linfangiomatosis.

50 Además, pueden tenerse también en consideración las sustancias según la invención para el tratamiento de fibrosis pulmonares y hepáticas.

55 Además, se tienen en consideración también los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de sepsis (o septicemia), síndrome inflamatorio sistémico (SIRS), disfunción orgánica séptica, insuficiencia orgánica séptica e insuficiencia multiorgánica, síndrome disneico agudo (ARDS), lesión pulmonar aguda (ALI), choque séptico, DIC (“coagulación intravascular diseminada” o “coagulopatía de consumo”) y/o de insuficiencia orgánica

séptica.

“Sepsis” se define como la aparición de una infección y un “síndrome de respuesta inflamatoria sistémica” (designado en adelante como “SIRS”). El SIRS aparece en el marco de infecciones, pero también en otros estados como lesiones, quemaduras, choque, operaciones, isquemias, pancreatitis, reanimación o tumores. Según la definición del ACCP/SCCM Consensus Conference Committee de 1992 (Crit. Care Med. 1992; 20: 864-874), se describen los síntomas necesarios para el diagnóstico de “SIRS” para diagnóstico y parámetros de medida (entre otros, temperatura corporal modificada, frecuencia cardíaca elevada, dificultades de respiración y hemograma modificado). Posteriormente (2001), la SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference mantuvo esencialmente los criterios, pero refinó los detalles (Levy y col., Crit. Care Med. 2003; 31: 1250-1256).

- 5
- 10 En el transcurso de una sepsis, puede llegarse a una activación del sistema de coagulación (“coagulación intravascular diseminada” o “coagulopatía de consumo”, designada en adelante como “DIC”) con formación de microtrombos en distintos órganos y complicaciones hemorrágicas secundarias. Además, puede llegarse a daño endotelial con elevación de la permeabilidad vascular y aparición de líquido y proteínas en el espacio extravasal. En el transcurso posterior, puede llegarse a una insuficiencia de un órgano (por ejemplo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, déficit del sistema nervioso central e insuficiencia cardíaca/circulatoria) o insuficiencia multiorgánica. “Choque séptico” designa la aparición de una reducción de la presión sanguínea de tratamiento necesario que promueve un daño orgánico adicional y está acompañado por un empeoramiento del pronóstico.

- 20 Los agentes patológicos pueden ser bacterias (gram-positivas y gram-negativas), hongos, virus y/o eucariotas. La puerta de entrada o infección primaria pueden ser, por ejemplo, neumonía, infección de las vías urinarias o peritonitis. La invención puede estar acompañada, pero no obligatoriamente, por una bacteremia.

- 25 La DIC y/o el SIRS pueden aparecer en el marco de una sepsis, pero también como resultado de operaciones, enfermedades tumorales, quemaduras u otras lesiones. En la DIC, se llega a una activación masiva del sistema de coagulación en la superficie de células endoteliales dañadas, las superficies de cuerpos extraños o tejidos extravasculares lastimados. Como consecuencia, se llega a la coagulación en vasos pequeños de distintos órganos, con hipoxia y posterior disfunción orgánica. En segundo lugar, se llega al consumo de factores de coagulación (por ejemplo, factor X, protrombina y fibrinógeno) y plaquetas, mediante el cual se rebaja la capacidad de coagulación de la sangre y pueden aparecer hemorragias graves.

- 30 La terapia de la sepsis consiste por un lado en la eliminación consistente de la causa infecciosa, por ejemplo, mediante saneamiento operativo del foco y antibiosis. Por otro lado, consiste en la asistencia temporal por medicina intensiva del sistema orgánico afectado. Se describen terapias de los distintos estados de esta enfermedad, por ejemplo, en la siguiente publicación (Dellinger y col., Crit. Care Med. 2004; 32: 858-873). Para la DIC, no existen terapias eficaces probadas.

- 35 Son objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen un compuesto según la invención y uno o más principios activos adicionales, particularmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades citadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados, se citan por ejemplo y preferiblemente:

- Terapia antibiótica

Se tienen en cuenta distintas combinaciones de medicamentos antibióticos o antifúngicos, como terapia estudiada (antes de la aparición del hallazgo microbiano) o como terapia específica.

- 40 • Terapia de líquidos

Por ejemplo, cristaloides o líquidos coloidales.

- Vasopresores

Por ejemplo, norepinefrina, dopamina o vasopresina.

- Terapia inotrópica

- 45 Por ejemplo, dobutamina.

- Corticosteroides

Por ejemplo, hidrocortisona o fludrocortisona.

- Proteína C activada humana recombinante Xigris

- Productos sanguíneos

- 50 Por ejemplo, concentrado de eritrocitos, concentrado de trombocitos, eritropoyetina o plasma congelado reciente.

- Ventilación artificial en lesión pulmonar aguda (ALI) inducida por sepsis o síndrome disneico agudo (ARDS)

Por ejemplo, hipercapnia permisiva, menores volúmenes corrientes

- Sedación, administración de analgésicos y bloqueo neuromuscular

5 Sedación: por ejemplo, diazepam, lorazepam, midazolam o propofol. Opiáceos: por ejemplo, fentanilo, hidromorfona, morfina, meperidina o remifentanilo. AINE: por ejemplo, ketorolaco, ibuprofeno o acetaminofeno. Bloqueo neuromuscular: por ejemplo, pancuronio.

- Control de glucosa

Por ejemplo, insulina, glucosa.

10 • Procedimientos de sustitución renal

Por ejemplo, hemofiltración venovenosa continua o hemodiálisis intermitente. Dopamina a bajas dosis para protección renal.

- Anticoagulantes

15 Por ejemplo, para la profilaxis de trombosis o en procedimientos de sustitución renal, por ejemplo, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, bivalirudina o argatrobán.

- Terapia de bicarbonato

- Profilaxis de úlcera por estrés

Por ejemplo, inhibidores del receptor H2, antiácidos.

20 Los compuestos según la invención pueden utilizarse además para impedir la coagulación *ex vivo*, por ejemplo, para la conservación de productos sanguíneos y plasmáticos, para la purificación/pretratamiento de catéteres y otros medios auxiliares y aparatos médicos, para el recubrimiento de superficies artificiales de medios auxiliares y aparatos médicos utilizados *in vivo* o *ex vivo* o en muestras biológicas que contienen factor Xa y/o factor IIa.

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

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

30 Es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas, usando una cantidad anticoagulante eficaz del compuesto según la invención.

Es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento para impedir la coagulación sanguínea *in vitro*, particularmente en conservas sanguíneas o muestras biológicas que contienen factor Xa y/o factor IIa, caracterizado porque se añade una cantidad anticoagulante eficaz del compuesto según la invención.

35 Son un objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen un compuesto según la invención y uno o varios principios activos adicionales, particularmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades anteriormente citadas. Como principios activos de combinación adecuados se citan, por ejemplo y preferiblemente:

40 • agentes hipolipemiantes, particularmente inhibidores de la HMG-CoA-(3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A)-reductasa como, por ejemplo, lovastatina (Mevacor; documento US 4.231.938), simvastatina (Zocor; documento US 4.444.784), pravastatina (Pravachol; documento US 4.346.227), fluvastatina (Lescol; documento US 5.354.772) y atorvastatina (Lipitor; documento US 5.273.995);

45 • agentes terapéuticos coronarios/vasodilatadores, particularmente inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina) como, por ejemplo, captopril, lisinopril, enalapril, ramipril, cilazapril, benazepril, fosinopril, quinapril y perindopril, o antagonistas de receptor AII-(angiotensina II) como, por ejemplo, embusartán (documento US 5.863.930), losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, eprosartán y temisartán, o antagonistas de adrenoceptor  $\alpha_1$  como, por ejemplo, carvedilol, alprenolol, bisoprolol, acebutolol, atenolol, betaxolol, carteolol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propanolol y timolol, o antagonistas de adrenoceptor alfa-1 como, por ejemplo, prazosina, bunazosina, doxazosina y terazosina, o diuréticos como, por ejemplo, hidroclorotiazida, furosemida, bumetanida, piretanida, torasemida, amilorida y dihidralazina, o bloqueantes de canal de calcio como, por ejemplo, verapamilo y diltiazem, o derivados de dihidropiridina como, por ejemplo, nifedipino (Adalat) y nitrendipino (Bayotensin), o

5 preparados nitro como, por ejemplo, 5-mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida y trinitrato de glicerina, o sustancias que causan una elevación del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) como, por ejemplo, estimulantes de la guanilato ciclasa soluble (documentos WO 98/16223, WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 00/21954, WO 00/66582, WO 01/17998, WO 01/19776, WO 01/19355, WO 01/19780, WO 01/19778, WO 07/045366, WO 07/045367, WO 07/045369, WO 07/045370, WO 07/045433);

- activadores de plasminógeno (trombólitos/fibrinolíticos) y compuestos aumentadores de la trombólisis/fibrinólisis como inhibidores del activador de plasminógeno (inhibidores de PAI) o inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activada por trombina (inhibidores de TAFI) como, por ejemplo, activador de plasminógeno de tejido (t-PA), estreptocinasa, reteplasa y urocinasa;

10 • sustancias anticoagulantes eficaces (anticoagulantes) como, por ejemplo, heparina (UFH), heparinas de bajo peso molecular (NMH) como, por ejemplo, tinzaparina, certoparina, parnaparina, nadroparina, ardeparina, enoxaparina, reviparina, dalteparina y danaparoido,

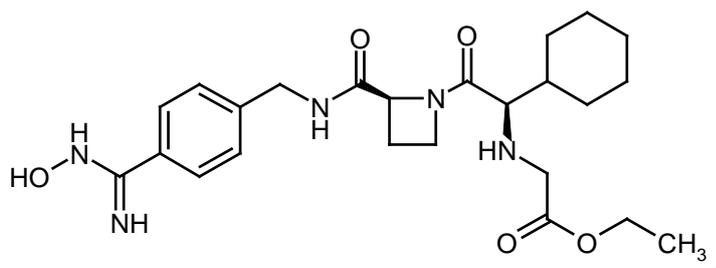
**AVE 5026** (Sanofi-Aventis, presentación de la compañía del 12 de febrero de 2008),

**M118** (Momenta Pharmaceuticals Inc, nota de prensa del 14 de febrero de 2008),

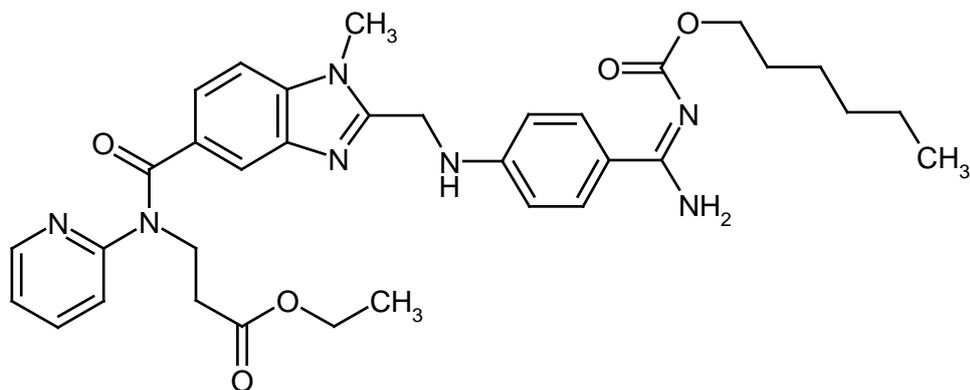
15 **ORG42675** (Organon International Inc, página web de la compañía, abril de 2007),

e inhibidores directos de trombina (DTI) como, por ejemplo

**Exanta (Ximelagatrán)**

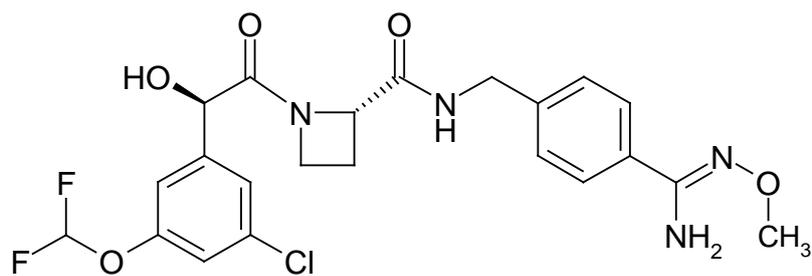


**Rendix (Dabigatrán)**



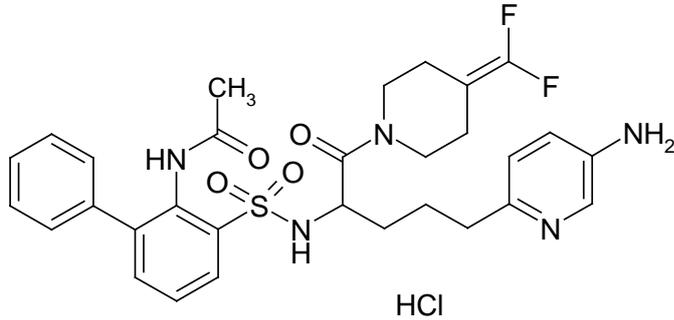
20

**AZD-0837** [Informe anual de AstraZeneca 2006, 19 de marzo de 2007]



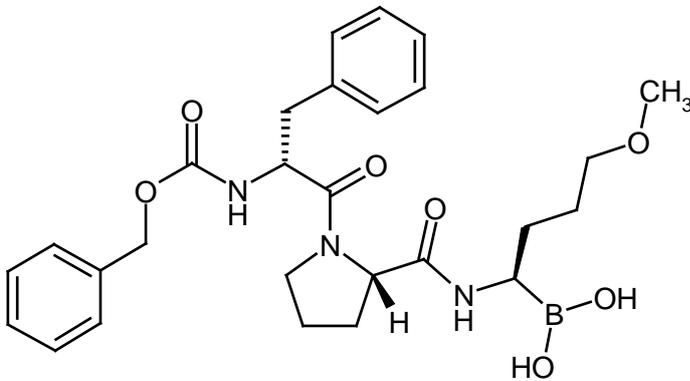
**SSR-182289A** [J. Lorrain y col. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2003, 304, 567-574; J-M

Altenburger y col. *Bioorg.Med.Chem.*, 2004, 12, 1713-1730]

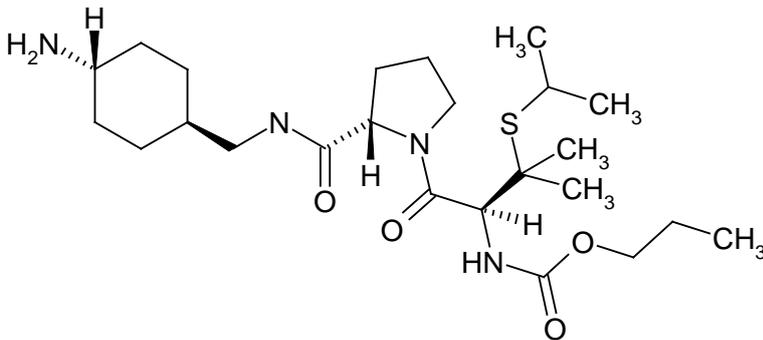


**TGN-167** [S. Combe y col. *Blood* 2005, 106, resumen 1863 (ASH 2005)],

5 **N-[(benciloxi)carbonil]-L-fenilalanil-N-[(1S)-1-(dihidroxiboril)-4-metoxibutil]-D-prolinamida** [documento WO 2005/084685]



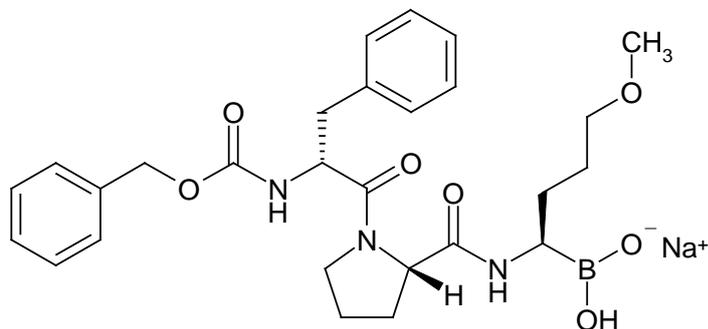
**sofigatrán** [WHO Drug Information 2007, 21, 77]



**MCC-977** ["Mitsubishi Pharma website pipeline" 2006, 25 de julio de 2006],

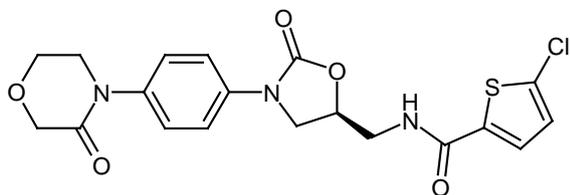
10 **MPC-0920** [Nota de prensa: "Myriad Genetics Begins Phase 1 Trial of Anti-Thrombin Drug MPC-0920", Myriad Genetics Inc, 2 de mayo de 2006] y

**TGN-255** (flovagatrán)



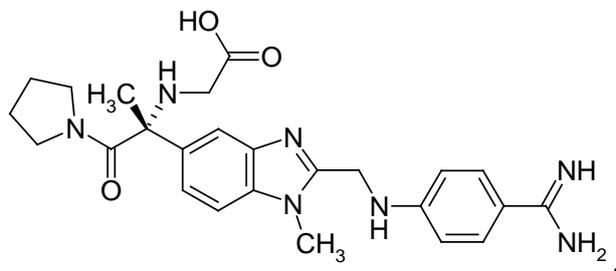
e inhibidores directos del factor Xa como, por ejemplo

5 **rivaroxabán (BAY 59-7939)**: 5-Cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofeno-2-carboxamida [documento WO 2001/47919]



**AX-1826** [S. Takehana y col. Japanese Journal of Pharmacology 2000, 82 (Supl. 1), 213P; T. Kayahara y col. Japanese Journal of Pharmacology 2000, 82 (Supl. 1), 213P],

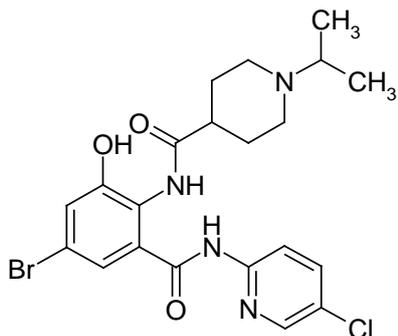
10 **tanogitrán (BIBT-986, profármaco: BIBT-1011)**: *N*-[({1*R*)-1-{2-[[{4-[amino(imino)metil]fenil}amino)metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il}-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil]glicina [American Chemical Society – 226ª Reunión Nacional, Nueva York, NY, EE.UU., 2003]



compuestos que se dieron a conocer en el documento WO 2004/056784,

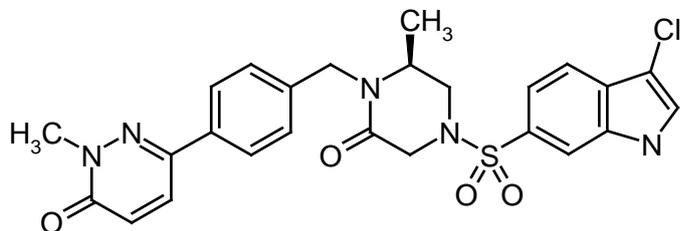
**YM-150** [Y. Iwatsuki y col. Blood 2006, 108, resumen 911 (ASH 2006)],

15 *N*-{4-bromo-2-[(5-cloropiridin-2-il)carbamoil]-6-hidroxifenil}-1-isopropil-piperidin-4-carboxamida [documento JP 2005/179272]



compuestos que se dieron a conocer en el documento WO 2000/242270,

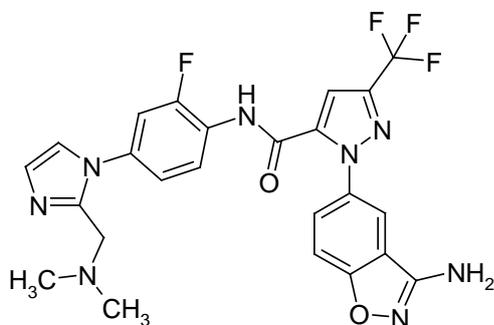
**AZ12300547:** 6-[4-(((2S)-4-[(3-cloro-1*H*-indol-6-il)sulfonil]-2-metil-6-oxopiperazin-1-il)metil)fenil]-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ona [K.L Granberg y col. American Chemical Society – 232ª Reunión Nacional, San Francisco, EE.UU., 2006, MEDI 391]



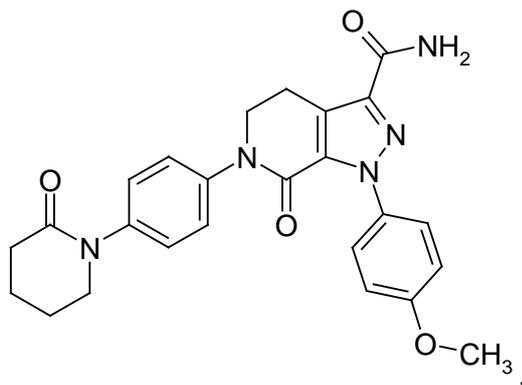
5

compuestos que se dieron a conocer en el documento WO 2007/008142,

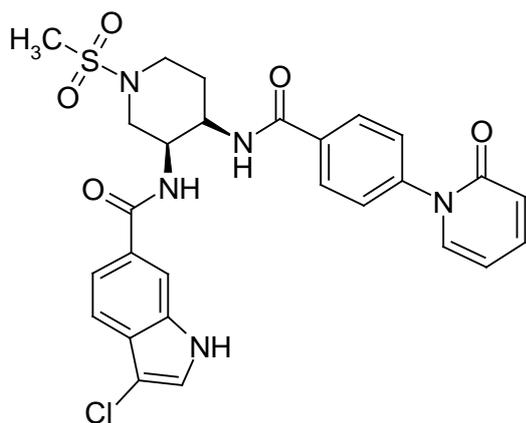
**razaxabán (DPC-906):** 1-(3-amino-1,2-benzisoxazol-5-il)-*N*-(4-{2-[(dimetilamino)metil]-1*H*-imidazol-1-il}-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida [J. Med. Chem. 2005, 48, 1729-1744]



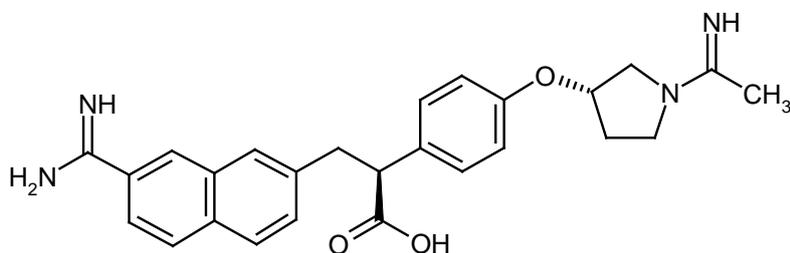
10 **apixabán (BMS-562247):** 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-carboxamida [documentos WO 2003/026652, WO 2003/049681]



**BMS-691648:** 3-cloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-1-(metilsulfonil)-4-[[4-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)benzoi]amino]piperidin-3-il]-1*H*-indol-6-carboxamida [T. Güngör y col. Drugs Fut. 2006, 31(Supl A): resumen P118; documento WO 2004/082687]

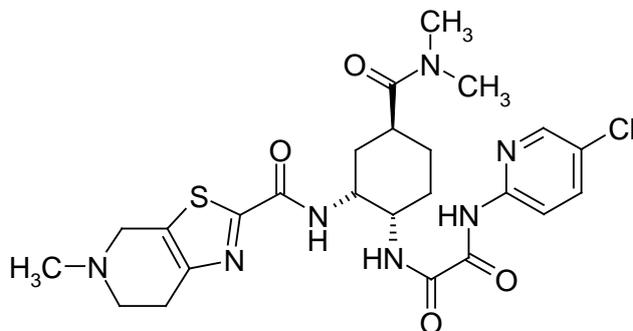


**DX-9065a:** ácido (2S)-3-{7-[amino(imino)metil]-2-naftil}-2-(4-[[3S]-1-etanimidoilpirrolidin-3-il]oxi)fenil)propanoico [T. Nagahara y col. J. Med. Chem. 1994, 37, 1200-1207]



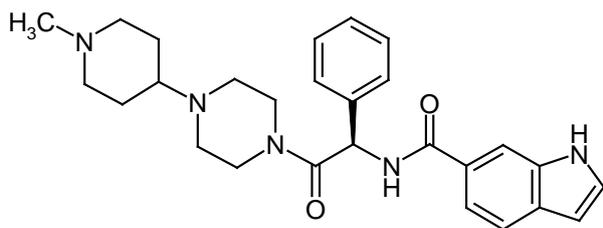
5 **DU-176b** [Y. Morishima y col. Blood 2004, 104, resumen 1862 (ASH 2004); T. Fukuda y col. Blood 2004, 104, resumen 1852 (ASH 2004); T. Furugohri y col. Blood 2004, 104, resumen 1851 (ASH 2004)],

*N*-(5-cloropiridin-2-il)-*N*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(dimetilcarbamoil)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil]etano-diamida [documentos US 2005/0020645, WO 2005/47296]



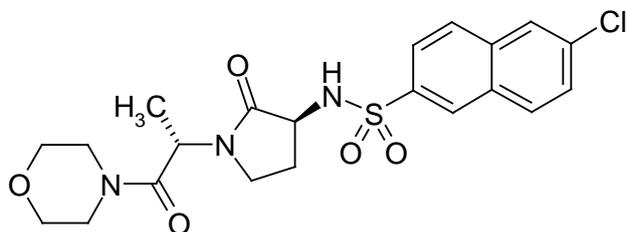
10 compuestos que se dieron a conocer en el documento US 2005/0020645,

**LY517717:** *N*-{(1*R*)-2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}-1*H*-indol-6-carboxamida [documentos WO 2000/76971, WO 2002/100847]



15 **813893** ["Proteinase Inhibitor Design - Fourth SCI-RSC Symposium, Proteinase 2004: Strategies for New Medicines (Part I)", Londres],

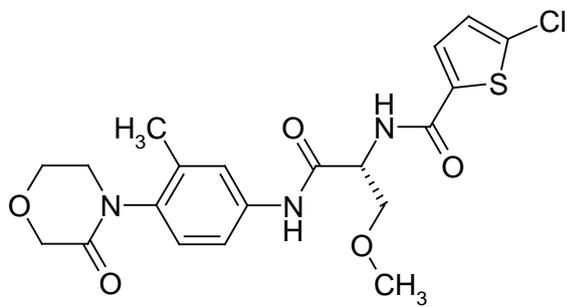
6-cloro-*N*-{[(3*S*)-1-[(1*S*)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida [N.S. Watson y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 3784; documentos WO 2002/100830; WO 2002/100886]



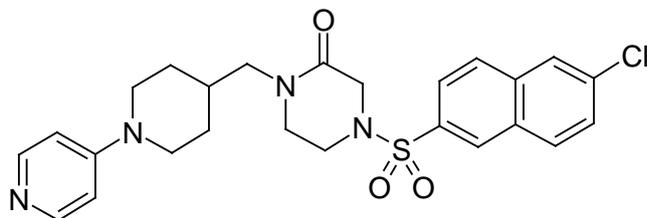
5 **KFA-1982 (profármaco de KFA-1829)** [T. Koizumi y col. Journal of Thrombosis and Hemostasis 2003, 1 Supl 1, P2022],

**EMD-503982** [Merck KGaA Annual Report 2006, 48-49],

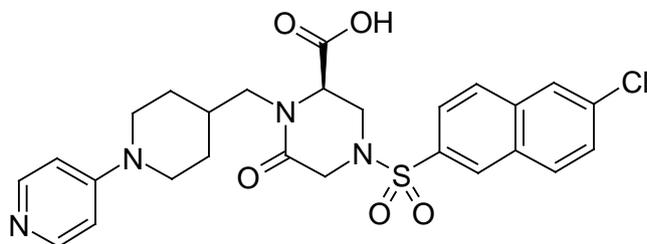
**EMD-495235:** 5-cloro-*N*-[(1*R*)-1-(metoximetil)-2-[[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]amino]-2-oxoetil]tiofeno-2-carboxamida [Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 5817-5822]



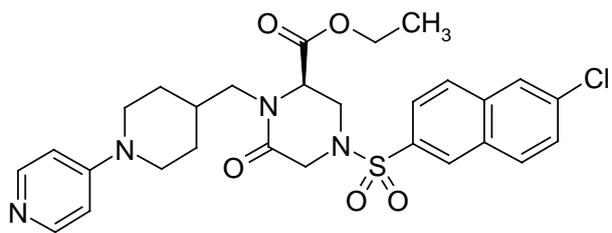
10 **M-55113:** 4-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-1-[(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)metil]piperazin-2-ona [H. Nishida y col. Chem. Pharm. Bull. 2001, 49, 1237-1244]



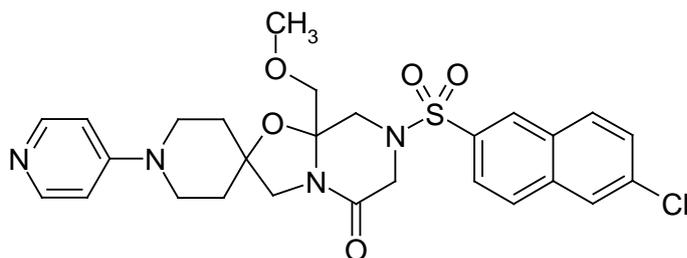
**M-55551/M-55555:** ácido (2*R*)-4-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-6-oxo-1-[(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)metil]piperazin-2-carboxílico [H. Nishida y col. Chem. Pharm. Bull. 2002, 50, 1187-1194]



15 **M-55190:** éster etílico del ácido (2*R*)-4-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-6-oxo-1-[(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)metil]piperazin-2-carboxílico [H. Nishida y col. "16th Int Symp Med Chem", Bolonia, 18-22 de septiembre, 2000, resumen PA-125]

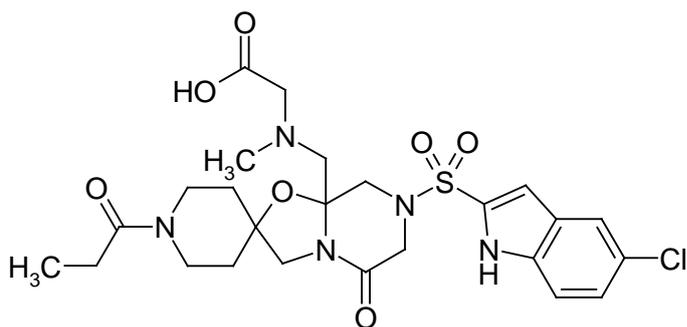


**M-55532:** 7-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-8a-(metoximetil)-1'-piridin-4-iltetrahidro-5H-espiro[1,3-oxazolo[3,2-a]pirazin-2,4'-piperidin]-5-ona [H. Nishida y col." 228th ACS National Meeting", Filadelfia, 22-26 de agosto, 2004, MEDI-251; H. Nishida y col. Chem. Pharm. Bull. 2004, 52, 406-412; *idem* 459-462]



5

*N*-((7-[(5-cloro-1H-indol-2-il)sulfonil]-5-oxo-1'-propioniltetrahidro-8aH-espiro[1,3-oxazolo[3,2-a]pirazin-2,4'-piperidin]-8a-il)metil)-*N*-metilglicina [documento WO 2006/106804]

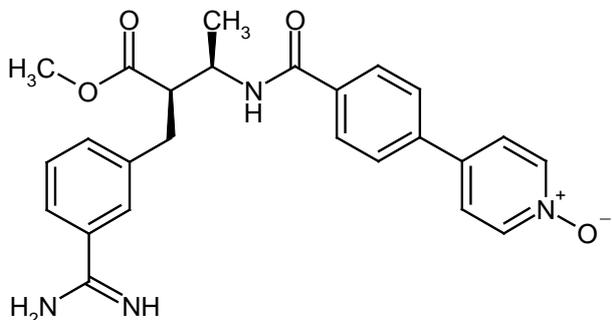


**PRT54021** [U. Sinha y col. Blood 2006, 108, resumen 907 (ASH 2006); K. Abe y col. Blood 2006, 108, resumen 901 (ASH 2006)],

10

compuestos que se dieron a conocer en el documento WO 2006/002099,

**otamixabán (FXV-673, RPR-130673):** éster metílico del ácido (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoico [V. Chu y col. Thrombosis Research 2001, 103, 309-324; K.R. Guertin y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1671-1674]



15

**AVE3247** [Sanofi Aventis, presentación de la compañía, París, 13 de febrero de 2007],

**SAR377142 (SSR-7142)** [Sanofi Aventis, presentación de la compañía, París, 13 de febrero de 2007],

**HMR-2906** ["XVIIth Congress of the International Society for Thrombosis and Haemostasis", Washington D.C.,

EE.UU., 14-21 de agosto, 1999; "Generating greater value from our products and pipeline". Presentación de la compañía Aventis SA, 5 de febrero, 2004],

**idraparinux** [Harry R. Büller y col. Blood, 2006, 108, resumen 571 (ASH 2006)] y

**fondaparinux;**

- 5
- sustancias inhibitoras de la agregación de plaquetas (inhibidores de la agregación de plaquetas, inhibidores de la agregación de trombocitos) como, por ejemplo, ácido acetilsalicílico (como, por ejemplo, aspirina), ticlopidina (Ticlid), clopidogrel (Plavix) y prasugrel;
  - antagonistas de receptor de fibrinógeno (antagonistas de glicoproteína-IIb/IIIa) como, por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofiban, lamifiban, lefradafiban y fradafiban;
- 10
- así como antiarrítmicos.

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

- 15
- Los compuestos según la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. Con este fin, pueden administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o en forma de implante o prótesis endovascular.

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

- 20
- Para administración oral, son adecuadas formas de administración de liberación rápida y/o modificada de los compuestos según la invención funcionales según el estado de la técnica, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no revestidos o revestidos, por ejemplo, con revestimientos gastrorresistentes o de disgregación retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/oblas de disgregación rápida en la cavidad oral, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos,
- 25
- pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

- La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluyendo una resorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para administración parenteral, son adecuados como formas de administración, entre otros, preparados de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones,
- 30
- emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

- Para los demás modos de administración, son adecuadas, por ejemplo, presentaciones farmacéuticas de inhalación (entre otros, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizadores nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas de administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones auriculares u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas,
- 35
- pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leches, pastas, espumas, polvos finos, implantes o prótesis endovasculares.

Se prefieren la administración oral o parenteral, particularmente la administración oral.

- Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede realizarse de modo conocido mediante mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Se cuentan entre estos coadyuvantes, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por
- 40
- ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/u olor.
- 45

En general, se ha mostrado ventajoso administrar en administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 5 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal para obtener resultados eficaces. En administración oral, la dosificación asciende a aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente a aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia a 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

- 50
- A pesar de ello, puede ser necesario dado el caso desviarse de las cantidades citadas, a saber, dependiendo del peso corporal, modo de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparado y momento o intervalo en el que se realiza la administración. Así, puede ser suficiente en algunos casos con menos de la cantidad mínima anteriormente citada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior citado. En el

caso de administración de cantidades grandes, puede ser aconsejable dividir ésta en varias tomas individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de realización ilustran la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

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

#### A. Ejemplos

##### Abreviaturas

CDI	carbonildiimidazol
d	día(s), doblete (en RMN)
TLC	cromatografía en capa fina
DCI	ionización química directa (en EM)
dd	doble doblete (en RMN)
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del teórico (en rendimiento)
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión/alto rendimiento
CL-EM	cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masas
m	multiplete (en RMN)
min	minuto(s)
EM	espectroscopía de masas
RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
FI	fase inversa (en HPLC)
TA	temperatura ambiente
T <sub>R</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
s	singlete (en RMN)
THF	tetrahidrofurano

#### 10 Procedimientos de CL-EM y HPLC

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

- 15 **Procedimiento 2 (HPLC):** Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (al 70%) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B, 0,5 min 2% de B, 4,5 min 90% de B, 9 min 90% de B, 9,2 min 2% de B, 10 min 2% de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30°C; detección: UV 210 nm.

**Procedimiento 3 (CL-EM):** Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A  $\rightarrow$  2,5 min 30% de A  $\rightarrow$  3,0 min 5% de A  $\rightarrow$  4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50°C; detección UV: 210 nm.

**Procedimiento 4 (CL-EM):** Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A  $\rightarrow$  2,5 min 30% de A  $\rightarrow$  3,0 min 5% de A  $\rightarrow$  4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50°C; detección UV: 210 nm.

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

**Procedimiento 6 (CL-EM):** Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 $\mu$  30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A  $\rightarrow$  2,5 min 30% de A  $\rightarrow$  3,0 min 5% de A  $\rightarrow$  4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50°C; detección UV: 210 nm.

**Procedimiento 7 (CL-EM):** Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 $\mu$  20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A  $\rightarrow$  0,2 min 100% de A  $\rightarrow$  2,9 min 30% de A  $\rightarrow$  3,1 min 10% de A  $\rightarrow$  5,5 min 10% de A; estufa: 50°C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

**Procedimiento 8 (CL-EM):** Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A  $\rightarrow$  2 min 65% de A  $\rightarrow$  4,5 min 5% de A  $\rightarrow$  6 min 5% de A; flujo: 2 ml/min; estufa: 40°C; detección UV: 210 nm.

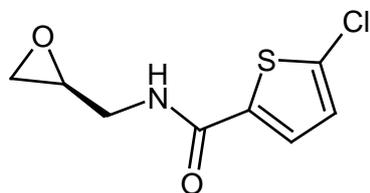
**Procedimiento 9 (CG-EM):** Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35MS, 30 m x 250  $\mu$ m x 0,25  $\mu$ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; estufa: 60°C; entrada: 250°C; gradiente: 60°C (mantenido 0,30 min), 50°C/min  $\rightarrow$  120°C, 16°C/min  $\rightarrow$  250°C, 30°C/min  $\rightarrow$  300°C (mantenido 1,7 min).

**Procedimiento 10 (CG-EM):** Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200  $\mu$ m x 0,33  $\mu$ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; estufa: 70°C; entrada: 250°C; gradiente: 70°C, 30°C/min  $\rightarrow$  310°C (mantenido 3 min).

### 35 Compuestos de partida

#### Ejemplo 1A

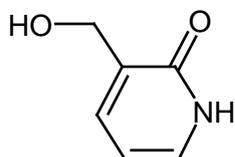
5-Cloro-*N*-[(2*S*)-oxiran-2-ilmetil]tiofeno-2-carboxamida



Se prepara el ejemplo 1A como se describe en el documento WO04/101557 (ejemplo 6A).

#### 40 Ejemplo 2A

3-(Hidroximetil)piridin-2(1*H*)-ona



Se mezcla una suspensión de 10,0 g (71,9 mmol) de ácido 2-hidroxinicotínico en 100 ml de tolueno a TA con 23,2 g (144 mmol) de hexametildisilano y 0,781 g (7,19 mmol) de clorotrimetilsilano y se agita durante 30 min a 110°C con un agitador KPG. Después, se enfría a -40°C y se añaden gota a gota a la disolución 22,5 g (158 mmol) de una disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano. Se descongela a TA, se agita durante 18 h a TA, se lleva finalmente a pH= 4 con ácido clorhídrico diluido a -10°C y se mezcla con 500 ml de metanol de modo que la temperatura no supere los -10°C. Se separa por filtración el precipitado formado, se mezcla el filtrado con 100 ml de agua, se agita durante 1 h a 50°C y se separa por filtración el precipitado. Después de concentrar el filtrado, se obtienen 8,55 g (95% d.t.) del compuesto deseado.

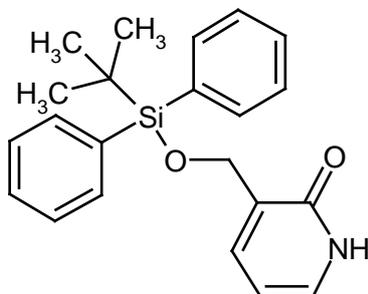
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 11,53 (s a, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,19 (dd, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,28 (d, 2H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 0,27 min.

EM (ESIpos, *m/z*): 148 (M+Na)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 3A

3-({*tert*-Butil(difenil)silil]oxi}metil)piridin-2(1*H*)-ona



Se mezclan 1,00 g (7,99 mmol) del compuesto del ejemplo 2A en 19 ml de DMF a TA con 0,65 g (9,59 mmol) de imidazol, 2,42 g (8,79 mmol) de *tert*-butildifenilclorosilano y 0,10 g (0,80 mmol) de DMAP y se agita durante 18 h. Después, se añaden 180 ml de agua y se deja durante 3 h a 0°C. Después de filtrar, se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/etilidimetilamina 1000:1). Se obtienen 801 mg (27% d.t.) del compuesto deseado.

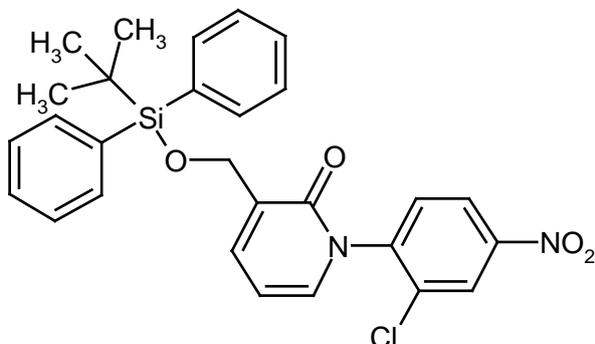
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 11,61 (s a, 1H), 7,69-7,52 (m, 5H), 7,51-7,38 (m, 6H), 7,30 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 4,51 (s, 2H), 1,05 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 5,27 min.

EM (DCI, *m/z*): 364 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 4A

3-({*tert*-Butil(difenil)silil]oxi}metil)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piridin-2(1*H*)-ona



Se mezclan 1,08 g (2,97 mmol) del compuesto del ejemplo 3A en 21 ml de DMF a 0°C con 0,500 g (4,46 mmol) de *tert*-butilato de potasio y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 0,571 g (3,27 mmol) de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno y se agita a TA. Después de 4,5 h, se mezcla con 200 ml de agua y después se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con agua y a continuación se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se separa el disolvente a vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en

gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Se obtienen 872 mg (56% d.t.) del compuesto deseado.

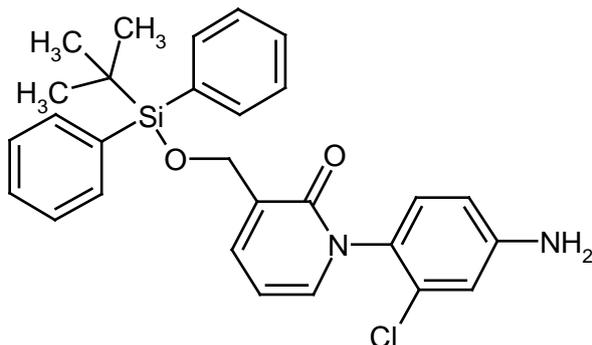
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,52 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,68-7,63 (m, 4H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,54-7,41 (m, 6H), 6,54 (dd, 1H), 4,56 (s a, 2H), 1,07 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 6,05 min.

5 EM (DCI, *m/z*): 519 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 5A

1-(4-Amino-2-clorofenil)-3-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)metilpiridin-2(1*H*)-ona



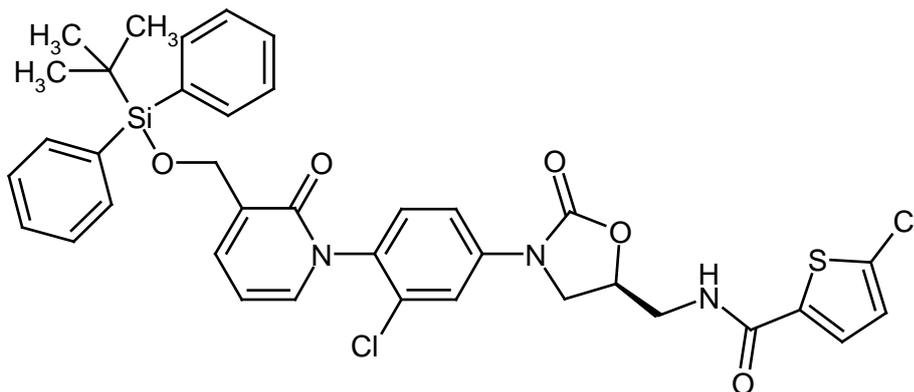
10 Se disuelven 800 mg (1,54 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 48 ml de THF. Después, se añaden 50 mg (0,05 mmol) de paladio sobre carbón y se hidrogena a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación, se filtra, se lava posteriormente con THF y se libera el filtrado de disolvente. El producto de reacción (pureza: 95%) se hace reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 5,55 min.

EM (ESIpos, *m/z*): 489 (M+H)<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 6A**

*N*-[[[(5*S*)-3-{4-[3-((*tert*-Butil(difenil)silil)oxi)metil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-cloro-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-clorotiofeno-2-carboxamida



20 Se mezcla una disolución de 789 mg (1,61 mmol) del compuesto del ejemplo 5A en 24 ml de acetonitrilo con 386 mg (1,77 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Se añaden a la suspensión 540 mg (2,42 mmol) de perclorato de magnesio. Después de 19 h a TA, se mezcla con 193 mg (0,952 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y se agita durante 30 h adicionales a TA. Después, se añaden 523 mg (2,46 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 19 mg (0,09 mmol) de DMAP y se calienta a 60°C. Después de 21 h, se diluye con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se libera de disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtienen 533 mg (45% d.t.) del producto deseado.

25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,97 (t, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,70-7,63 (m, 5H), 7,58 (dd, 1H),

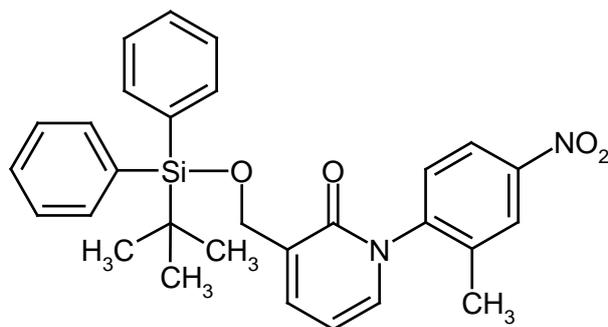
7,53-7,38 (m, 8H), 7,19 (d, 1H), 6,47 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,55 (s a, 2H), 4,24 (dd, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 2):  $T_R = 6,07$  min.

EM (ESIpos,  $m/z$ ): 732 (M+H)<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 7A

3-({*tert*-Butil(difenil)silil]oxi}metil)-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1*H*)-ona



Se hacen reaccionar 1,50 g (4,13 mmol) del compuesto del ejemplo 3A análogamente al ejemplo 4A con 704 mg (4,54 mmol) de 2-fluoro-5-nitrotolueno. Se obtienen 570 mg (28% d.t.) del compuesto del título.

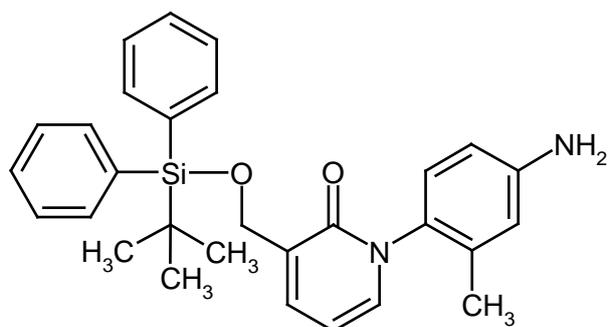
10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,29 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,67-7,63 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,51-7,41 (m, 6H), 6,52 (t, 1H), 4,63-4,51 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,07 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 4):  $T_R = 3,39$  min.

EM (ESIpos,  $m/z$ ): 499 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 8A

15 1-(4-Amino-2-metilfenil)-3-({*tert*-butil(difenil)silil]oxi}metil)piridin-2(1*H*)-ona



20 Se disuelven 555 mg (1,11 mmol) del compuesto del ejemplo 7A en 15 ml de THF, se mezclan con 150 mg de paladio sobre carbón y se hidrogenan en atmósfera de hidrógeno a presión normal hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa por filtración el catalizador y se obtienen después de concentración a vacío 520 mg (99% d.t.) del compuesto del título.

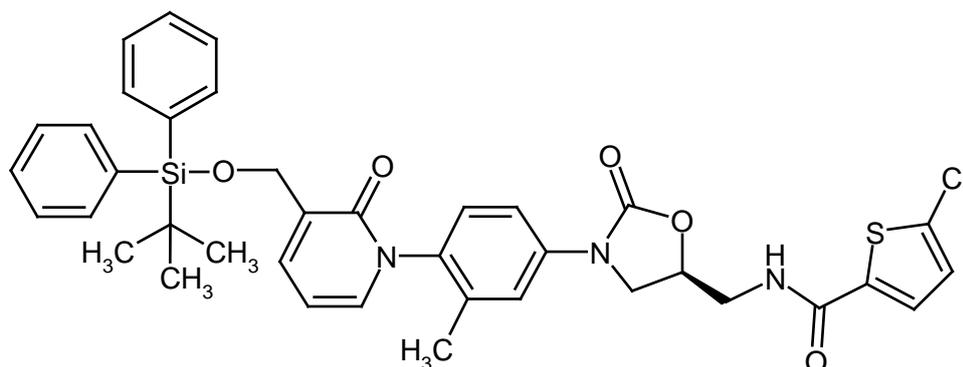
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 7,70-7,63 (m, 5H), 7,51-7,41 (m, 6H), 7,40-7,36 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,47-6,41 (m, 2H), 6,38 (t, 1H), 5,22 (s ancho, 2H), 4,59-4,48 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,06 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 5):  $T_R = 3,20$  min.

EM (ESIpos,  $m/z$ ): 469 (M+H)<sup>+</sup>.

### 25 Ejemplo 9A

*N*-[({(5*S*)-3-{4-[3-({*tert*-Butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofeno-2-carboxamida



5 Se disuelven 522 mg (1,11 mmol) del compuesto del ejemplo 8A en 10 ml de acetonitrilo y se mezclan a 0°C con 266 mg (1,22 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Se añaden 373 mg (1,67 mmol) de perclorato de magnesio y se deja agitar durante 20 h a TA. Después, se añaden 271 mg (1,67 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 14 mg (0,11 mmol) de DMAP y se calienta la mezcla de reacción durante 20 h a 60°C. Se concentra después a vacío y se añaden agua y *tert*-butilmetiléter. Se extrae dos veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentran. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtienen 562 mg (71% d.t.) del producto deseado.

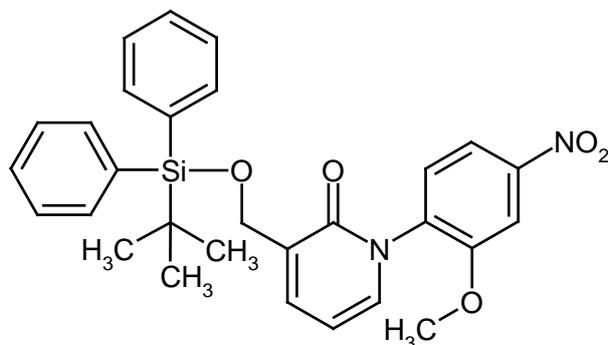
10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,97 (t, 1H), 7,74-7,63 (m, 6H), 7,58-7,41 (m, 9H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,45 (t, 1H), 4,89-4,80 (m, 1H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,21 (t, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,07 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 4):  $T_R = 3,39$  min.

EM (ESIpos,  $m/z$ ): 712/714 (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 10A

15 3-({*tert*-Butil(difenil)silil}oxi)metil)-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)piridin-2(1*H*)-ona



Se hacen reaccionar 5,00 g (13,8 mmol) del compuesto del ejemplo 3A análogamente al ejemplo 4A con 2,59 g (15,1 mmol) de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenzoceno. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente pentano/acetato de etilo= 5:1) y se obtienen 2,70 g (38% d.t.) del compuesto del título.

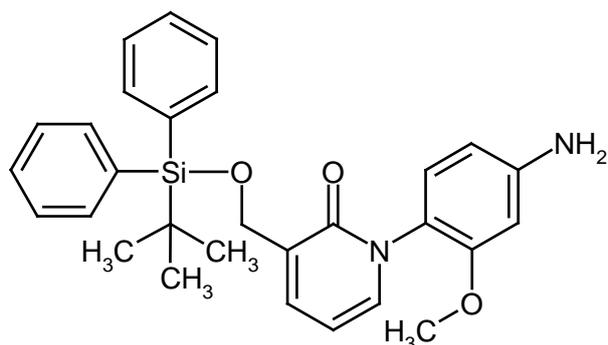
20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 7,97 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,68-7,64 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 7,52-7,43 (m, 7H), 6,46 (t, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,07 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 5):  $T_R = 3,32$  min.

EM (ESIpos,  $m/z$ ): 515 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11A

25 1-(4-Amino-2-metoxifenil)-3-({*tert*-butil(difenil)silil}oxi)metil)piridin-2(1*H*)-ona



Se hidrogenan 2,60 g (5,05 mmol) del compuesto del ejemplo 10A análogamente al ejemplo 8A. Se obtienen 2,40 g (95% d.t.) del compuesto del título.

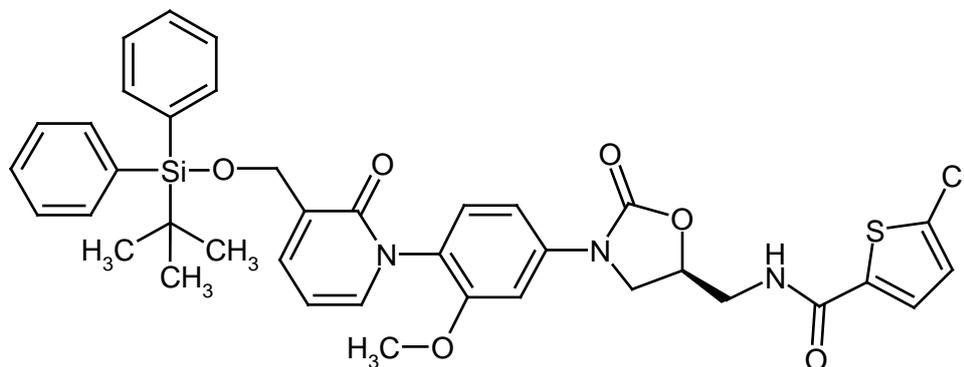
5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 7,70-7,61 (m, 5H), 7,51-7,42 (m, 6H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,35-6,29 (m, 2H), 6,15 (dd, 1H), 5,35 (s ancho, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,06 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 5): T<sub>R</sub> = 3,13 min.

EM (ESIpos, *m/z*): 485 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 12A

10 N-[[[(5S)-3-{4-[3-({*tert*-Butil(difenil)silil)oxi}metil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metoxifenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofeno-2-carboxamida



Se hacen reaccionar 2,30 g (4,75 mmol) del compuesto del ejemplo 11A análogamente al ejemplo 6A con el compuesto del ejemplo 1A. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol= 25:1). Se obtienen 3,10 g (88% d.t.) del producto deseado.

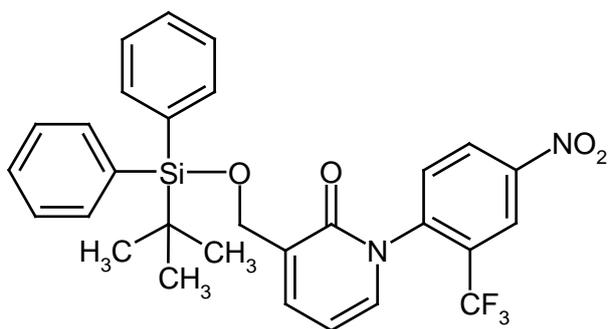
15 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,98 (t, 1H), 7,71-7,63 (m, 6H), 7,52-7,38 (m, 8H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,40 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,24 (t, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,64-3,59 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 3,17 min.

EM (ESIpos, *m/z*): 728/730 (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) (M+H)<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 13A

3-({*tert*-Butil(difenil)silil)oxi}metil)-1-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2(1*H*)-ona



Se hacen reaccionar 1,50 g (4,13 mmol) del compuesto del ejemplo 3A análogamente al ejemplo 4A con 949 mg (4,54 mmol) de 1-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente pentano/acetato de etilo= 5:1) y se obtiene 1,00 g (44% d.t.) del compuesto del título.

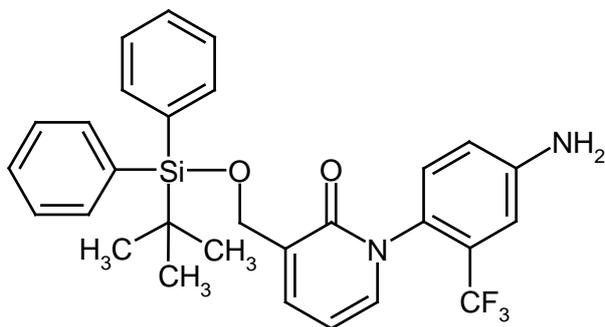
- 5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,65 (dd, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 4H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,62-7,41 (m, 6H), 6,52 (t, 1H), 4,58-4,50 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 4): T<sub>R</sub> = 3,40 min.

EM (ESIpos, *m/z*): 553 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14A

- 10 1-[4-Amino-2-(trifluorometil)fenil]-3-(((*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil)piridin-2(1*H*)-ona



Se hidrogenan 1,00 g (1,81 mmol) del compuesto del ejemplo 13A análogamente al ejemplo 8A. Se obtienen 930 mg (98% d.t.) del compuesto del título.

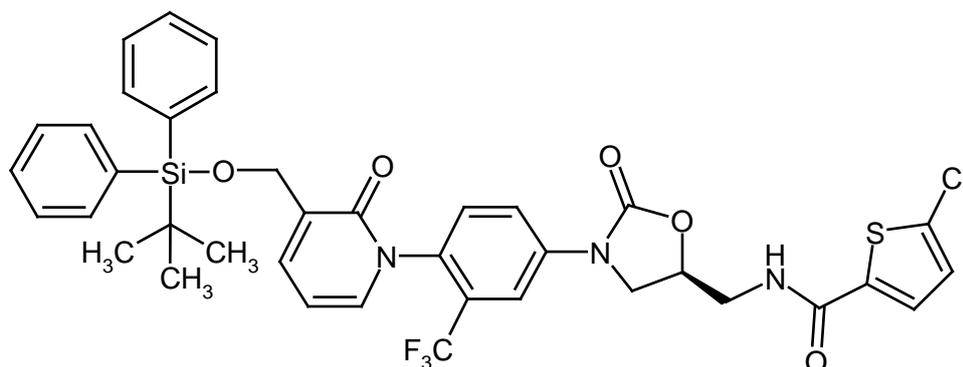
- 15 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 7,70-7,62 (m, 5H), 7,51-7,37 (m, 7H), 7,04 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,37 (t, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 1,06 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 3,13 min.

EM (ESIpos, *m/z*): 523 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15A

- 20 *N*-[(((5*S*)-3-{4-[3-(((*tert*-Butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofeno-2-carboxamida



Se hacen reaccionar 930 mg (1,78 mmol) del compuesto del ejemplo 14A análogamente al ejemplo 6A con el compuesto del ejemplo 1A. Se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 405 mg (28% d.t.) del producto deseado.

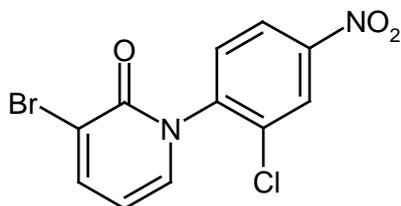
- 5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,97 (t, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,67-7,63 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 7,53-7,41 (m, 7H), 7,19 (d, 1H), 6,45 (t, 1H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,57-4,48 (m, 2H), 4,29 (dt, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 3):  $T_R = 3,25$  min.

EM (ESIpos,  $m/z$ ): 766/768 (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 16A

3-Bromo-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



- 15 Se disuelven 2,00 g (11,5 mmol) de 3-bromopiridin-2(1H)-ona (O. S. Tee, M. Pavent, J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 4142-4146.) en 40 ml de DMF. Se enfría a 0°C y se mezcla con 2,04 g (17,2 mmol, al 95%) de *tert*-butilato de potasio. Después de aprox. 15 min, se separa el baño de hielo y después de 30 min adicionales se añaden 2,22 g (12,6 mmol) de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno. Se agita durante 4 h a TA. Después, se añade a agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se agitan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Se separa el disolvente a vacío y se suspende el residuo en pentano y se separa por filtración con succión. Se hierve el sólido obtenido con ciclohexano/acetato de etilo 10:1. Se separa por filtración con succión y se lava posteriormente con ciclohexano/acetato de etilo 10:1. Se obtienen 2,54 g (67% d.t.) del compuesto deseado.

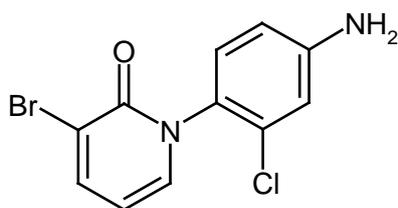
- 20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,57 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 6,39 (t, 1H).

HPLC (procedimiento 3):  $T_R = 1,76$  min.

- 25 EM (ESIpos,  $m/z$ ): 329/331 (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17A

1-(4-Amino-2-clorofenil)-3-bromopiridin-2(1H)-ona



- 5 Se disuelven 2,00 g (6,07 mmol) del compuesto del ejemplo 16A en 80 ml de metanol. Se añaden 6,83 g (30,3 mmol) de cloruro de estaño dihidratado y se calienta durante 2 h a reflujo. Después, se concentra la disolución. Se disuelve el residuo en acetato de etilo después de una filtración en columna de gel de sílice (eluyente diclorometano:metanol = 25:1) y se agita con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 1,60 mg (87% d.t.) del compuesto del título.

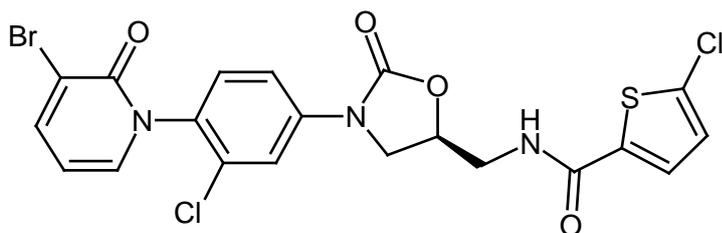
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,00 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,22 (t, 1H), 5,71 (s, 2H).

HPLC (procedimiento 5): T<sub>R</sub> = 1,69 min.

- 10 EM (ESIpos, *m/z*): 299/301 (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 18A

*N*-(((5*S*)-3-[4-(3-Bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-clorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-5-clorotiofeno-2-carboxamida



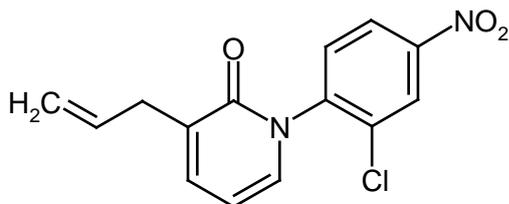
- 15 Se disponen 1,60 g (5,34 mmol) del compuesto del ejemplo 17A en 25 ml de acetonitrilo a 0°C y se mezclan con 1,28 g (5,88 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Se añaden 1,79 g (8,01 mmol) de perclorato de magnesio y se deja agitar durante 20 h a TA. Después, se añaden 0,38 g (1,76 mmol) adicionales del compuesto del ejemplo 1A así como 0,54 g (2,4 mmol) de perclorato de magnesio, y se agita de nuevo durante 20 h. Después, se añaden 1,30 g (8,01 mmol) de CDI y 65 mg (0,53 mmol) de DMAP. Se calienta durante 20 h a 60°C, se concentra después a vacío y se mezcla con agua y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se recristaliza el producto con metanol. Se obtienen 1,32 g (45% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,97 (t, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,66-7,56 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,31 (t, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,25 (t, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,65-3,60 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 4): T<sub>R</sub> = 2,37 min.

### 25 Ejemplo 19A

3-Alil-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piridin-2(1*H*)-ona



- 30 Se disponen 1,00 g (3,03 mmol) del compuesto del ejemplo 16A, 922 mg (6,07 mmol) de fluoruro de cesio y 124 mg (152 mmol) de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio en 20 ml de THF desgasificado. Se añaden gota a gota 765 mg (4,55 mmol) de 2-allyl-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y se calienta durante una noche a reflujo. Se añade disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentran. Se purifica mediante HPLC preparativa y se obtienen 616 mg (70% d.t.) del compuesto del título.

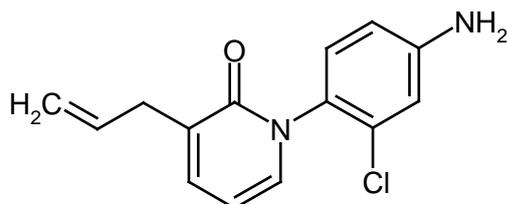
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,54 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,01-5,90 (m, 1H), 5,15-5,06 (m, 2H), 3,20 (d, 2H).

HPLC (procedimiento 5): T<sub>R</sub> = 2,22 min.

EM (ESIpos, *m/z*): 291/293 (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) (M+H)<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 20A

3-Alil-1-(4-amino-2-clorofenil)piridin-2(1H)-ona



Se reducen 815 mg (2,80 mmol) del compuesto del ejemplo 19A análogamente al ejemplo 17A con cloruro de estaño. Se obtienen 737 mg (99% d.t.) del compuesto del título.

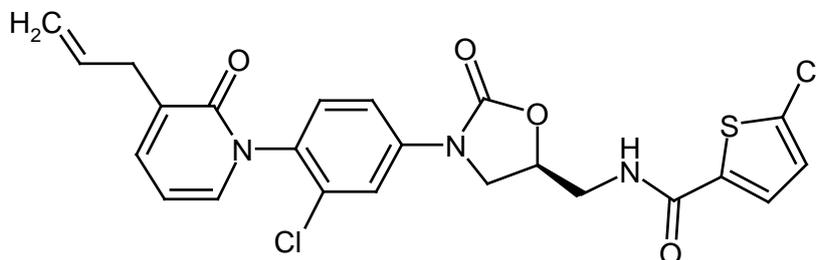
10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 7,34-7,27 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,21 (t, 1H), 6,00-5,89 (m, 1H), 5,64 (s ancho, 2H), 5,13-5,04 (m, 2H), 3,16 (d, 2H).

HPLC (procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 1,70 min.

EM (ESIpos, *m/z*): 261/263 (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 21A

15 *N*-(((5S)-3-[4-(3-Alil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-clorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-5-clorotieno-2-carboxamida



Se hacen reaccionar 735 mg (2,82 mmol) del compuesto del ejemplo 20A análogamente al ejemplo 18A con el producto del ejemplo 1A. Se purifica mediante recristalización con metanol. Se obtienen 826 mg (58% d.t.) del producto deseado.

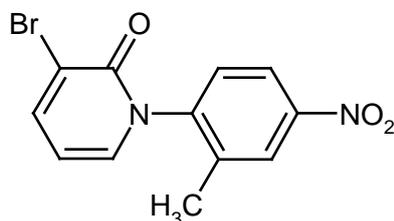
20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,98 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,30 (t, 1H), 6,01-5,90 (m, 1H), 5,14-5,07 (m, 2H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,25 (t, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,19 (d, 2H).

HPLC (procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 2,22 min.

EM (ESIpos, *m/z*): 504/506/508 (<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>/<sup>35</sup>Cl<sup>37</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl<sub>2</sub>) (M+H)<sup>+</sup>.

### 25 Ejemplo 22A

3-Bromo-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 44,5 g (280 mmol) de 3-bromopiridin-2(1*H*)-ona en 750 ml de dimetilsulfóxido anhidro y se mezclan a temperatura ambiente en porciones con 33,4 g (298 mmol) de *tert*-butilato de potasio. Se agita la suspensión durante 1 h a esta temperatura, antes de añadir 38,5 g (280 mmol) de 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno, y se calienta la disolución de reacción durante 20 h a 80°C. Se deja enfriar y se diluye cuidadosamente con agua. Se separa por filtración el sedimento cristalino precipitado, se lava con algo de agua y se seca a vacío. Se obtienen 62 g (80% d.t.) del producto deseado.

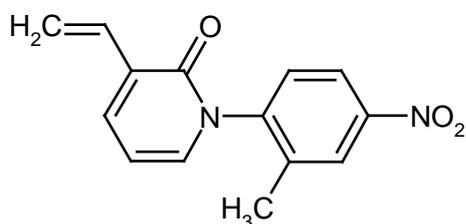
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ):  $\delta$  = 8,34 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 6,36 (t, 1H), 2,17 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 1,72 min

10 EM (ESIpos): m/z = 309 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 23A

1-(2-Metil-4-nitrofenil)-3-vinilpiridin-2(1*H*)-ona



15 Se disuelven 50 g (162 mmol) del compuesto del ejemplo 22A en 700 ml de dioxano anhidro, se mezclan con 62 g (194 mmol) de tributilvinilestano y 4,7 g (4 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y se calienta a reflujo durante 15 h. Se deja enfriar y se filtra por tierra de diatomeas. Se lava posteriormente con acetato de etilo y se concentran los filtrados combinados a vacío hasta sequedad. Se pone el residuo en gel de sílice y se purifica por cromatografía en 800 g de gel de sílice con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtienen 27 g (62% d.t.) del producto deseado.

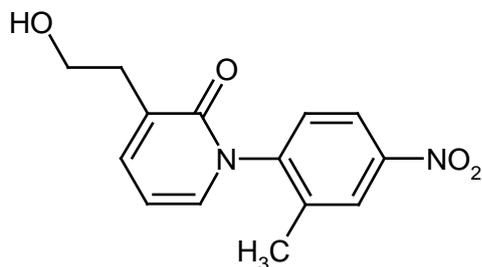
20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ):  $\delta$  = 8,35 (d, 1H), 8,2 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,45 (t, 1H), 6,15 (dd, 1H), 5,30 (dd, 1H), 2,17 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 4): T<sub>R</sub> = 1,86 min

EM (ESIpos): m/z = 257 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 24A

25 3-(2-Hidroxietil)-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1*H*)-ona



Se mezclan 38 g (148 mmol) del compuesto del ejemplo 23A con enfriamiento con hielo durante 45 min con una disolución de 40 g (326 mmol) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en 650 ml de tetrahidrofurano. Se agita posteriormente durante una hora adicional a esta temperatura, antes de mezclar con una disolución de 30 g (747 mmol) de hidróxido de sodio en 740 ml de agua durante 15 min. Se añaden 151 ml de una disolución de peróxido de hidrógeno al 30% de modo que la temperatura no supere los 30°C. Después de terminada la adición, se separa el enfriamiento y se agita posteriormente durante 30 minutos adicionales. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución de 780 g (1,63 mol) de bisulfito de sodio, se separa la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan a vacío hasta sequedad. Se pone el residuo en gel de sílice y se purifica por cromatografía con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se purifican las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 38 mg (93% d.t.) del producto deseado.

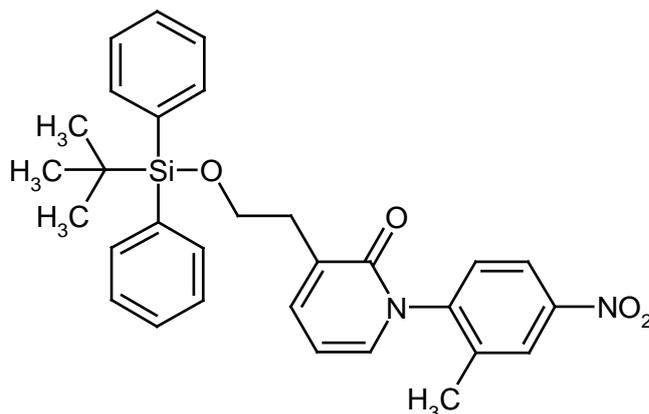
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): δ = 8,33 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 6,33 (t, 1H), 4,58 (t, 1H), 3,62-3,50 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,15 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 6): T<sub>R</sub> = 1,57 min

EM (ESIpos): m/z = 275 (M+H)<sup>+</sup>

### 5 Ejemplo 25A

3-(2-([*tert*-Butil(difenil)silil]oxi)etil)-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1*H*)-ona



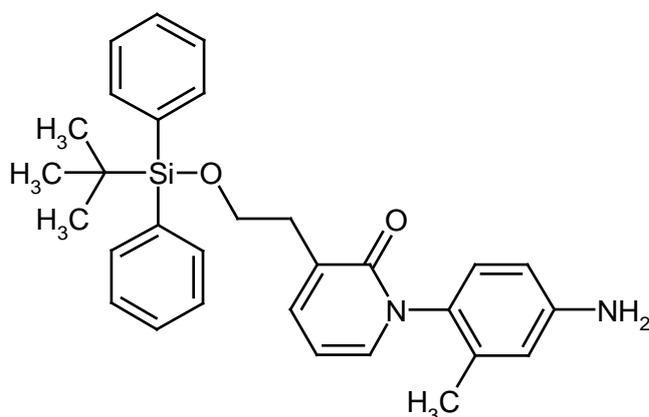
10 Se disuelven 38 g (138 mmol) del compuesto del ejemplo 24A en 200 ml de *N,N*-dimetilformamida anhidra y se mezclan a 0°C con 12,2 g (198 mmol) de imidazol y en porciones con 46 mg (135 mmol) de *tert*-butil(cloro)difenilsilano. Después de agitar durante una noche, se diluye con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a vacío. Se pone el residuo en gel de sílice y se purifica por cromatografía con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 62 g (88% d.t.) del producto deseado.

15 CL-EM (procedimiento 5): T<sub>R</sub> = 3,18 min

EM (ESIpos): m/z = 483 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 26A

1-(4-Amino-2-metilfenil)-3-(2-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)etil)piridin-2(1*H*)-ona



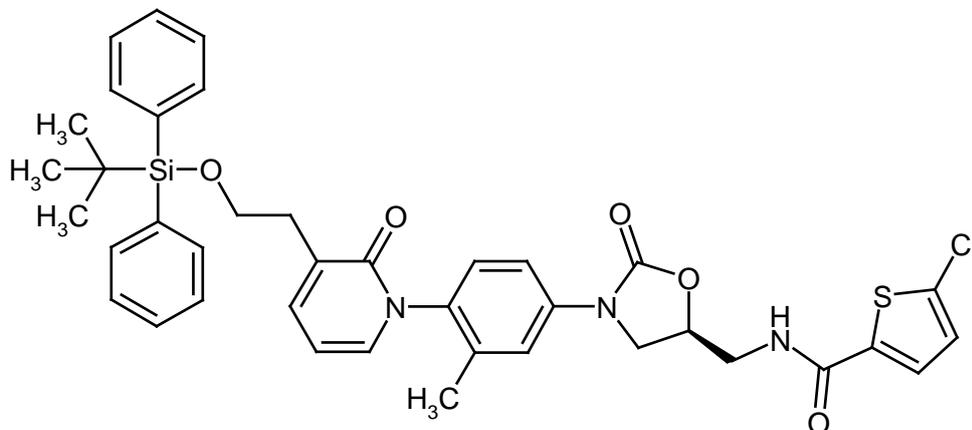
20 Se disuelven 62 g (121 mmol) del compuesto del ejemplo 25A en 2 l de una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se mezclan con 46 g (726 mmol) de formiato de amonio y 0,6 g de paladio sobre carbón. Se calienta a 80°C. Después de 45 min, se deja enfriar y se filtra por gel de sílice. Se lava posteriormente con acetato de etilo y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtienen 36 g (61% d.t.) del producto deseado.

CL-EM (procedimiento 7): T<sub>R</sub> = 1,84 min

25 EM (ESIpos): m/z = 221 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 27A**

*N*-[[(5*S*)-3-{4-[3-(2-[[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi)etil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metil-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofeno-2-carboxamida



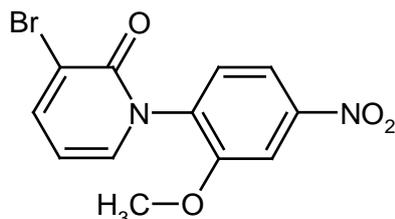
- 5 Se disuelven 35,6 g (74,1 mmol) del compuesto del ejemplo 26A en 800 ml de acetonitrilo anhidro y se mezclan a 0°C con 19 g (89 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Se añaden 25 g (110 mmol) de perclorato de magnesio, se retira el enfriamiento y se agita durante 15 h a temperatura ambiente. Se mezcla con 24 mg (148 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol y 180 mg (1,4 mmol) de *N,N*-dimetilaminopiridina y se calienta a reflujo durante 2 h. Se deja enfriar y se separa el disolvente por destilación a vacío. Después, se recoge en acetato de etilo y se lava con agua,
- 10 así como tres veces con disolución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se pone el residuo en gel de sílice y se purifica por cromatografía con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 46,4 g (84% d.t.) del producto deseado.

CL-EM (procedimiento 5):  $T_R = 3,31$  min

- 15 EM (ESIpos):  $m/z = 700$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 28A**

3-Bromo-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)piridin-2(1*H*)-ona



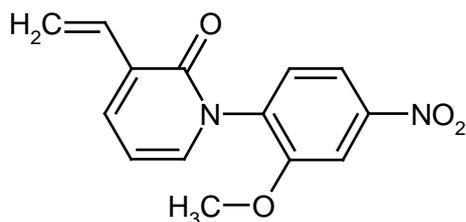
- 20 Se disuelven 70 g (403 mmol) de 3-bromopiridin-2(1*H*)-ona en 1 l de dimetilsulfóxido anhidro y se mezclan a temperatura ambiente con 54 g (484 mmol) de *tert*-butilato de potasio. Se agita la suspensión durante 1 h a esta temperatura. Se añaden 69 g (403 mmol) de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno y se calienta la disolución de reacción durante 20 h a 80°C. Se diluye cuidadosamente con 5 l de agua. Se separa por filtración el sólido precipitado, se lava con agua y se seca a vacío. Se obtienen 103 g (72% d.t.) del producto deseado.

- 25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):  $\delta = 8,05$  (dd, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,6 (dd, 1H), 6,3 (t, 1H), 3,9 (s, 3H).

EM (ESIpos):  $m/z = 342$  (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

**Ejemplo 29A**

1-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-3-vinilpiridin-2(1*H*)-ona



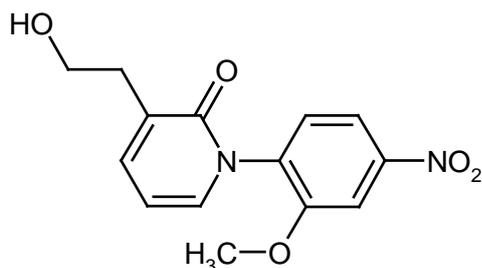
5 Se disuelven 100 g (308 mmol) del compuesto del ejemplo 28A en 1,4 l de dioxano anhidro y se mezclan con 8,9 g (7,7 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y 117 g (370 mmol) de tributilvinilestaño. Se calienta a reflujo durante 16 h. Después, se deja enfriar y se filtra la disolución de reacción por tierra de diatomeas. Se concentran los filtrados a vacío hasta sequedad. Se purifica por cromatografía el residuo en gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se mezcla con éter de petróleo hasta iniciar la cristalización. Se separan los cristales por filtración y se secan a vacío. Se obtienen 37 g (41% d.t.) del producto deseado.

10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): δ = 8,0 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (dd, 1H), 6,7 (c, 1H), 6,4 (t, 1H), 6,1 (dd, 1H), 5,3 (dd, 1H), 3,9 (s, 3H).

EM (ESIpos): m/z = 273 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 30A

3-(2-Hidroxietil)-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



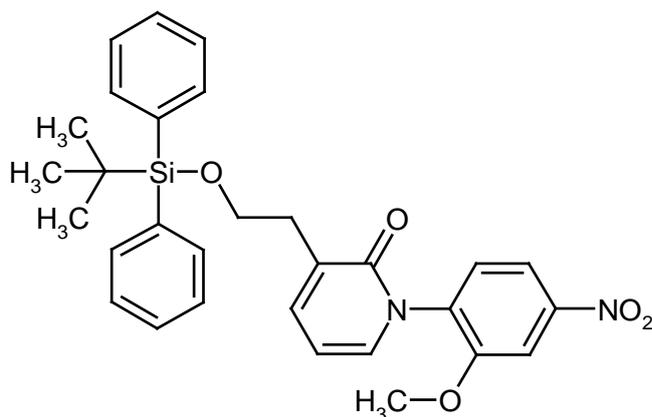
15 Se mezclan 37 g (136 mmol) del compuesto del ejemplo 29A a 0°C durante 45 min con una disolución de 36 g (299 mmol) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en 600 ml de tetrahidrofurano. Después de una hora adicional a esta temperatura, se mezcla durante 15 min con una disolución de 27 g (680 mmol) de hidróxido de sodio (1 N en agua). Se agita durante 5 min adicionales antes de añadir 120 ml de una disolución de peróxido de hidrógeno al 30% de modo que la temperatura no supere los 30°C. Se separa el enfriamiento y se agita posteriormente durante 30 min adicionales. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución de 730 g (1,50 mol) de bisulfito de sodio, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa de nuevo con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío hasta sequedad. Se absorbe el residuo en gel de sílice y se purifica por cromatografía usando un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones de producto y se evaporan a vacío hasta sequedad. Para la cristalización, se mezclan con *tert*-butilmetiléter. Se separan los cristales por filtración y se secan a vacío. Se obtienen 24 g (60% d.t.) del producto deseado.

25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): δ = 8,0 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 6,35 (t, 1H), 4,6 (t, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 2,6 (m, 2H).

EM (ESIpos): m/z = 291 (M+H)<sup>+</sup>.

### 30 Ejemplo 31A

3-(2-[[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi]etil)-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona

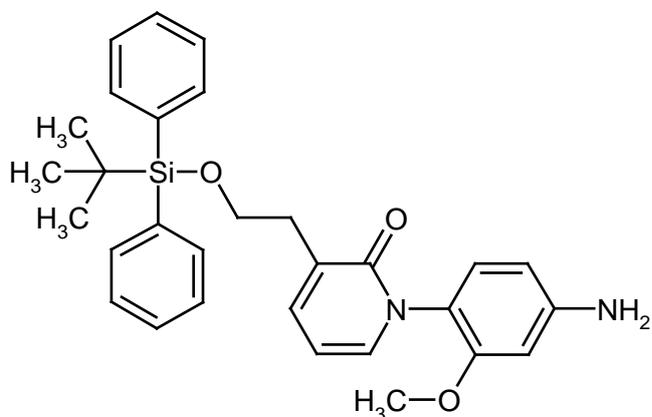


- 5 Se disuelven 24 g (81 mmol) del compuesto del ejemplo 30A en 200 ml de *N,N*-dimetilformamida anhidra y se mezclan con 7,2 g (106 mmol) de imidazol y 27 g (98 mmol) de *tert*-butil(cloro)difenilsilano. Después de 16 h, se diluye con 1,2 l de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a vacío. Para la cristalización, se mezclan con *tert*-butilmetiléter y se separan por filtración los cristales obtenidos y se secan a vacío. Se obtienen 30 g (67% d.t.) del producto deseado.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): δ = 8,0 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,6-7,5 (m, 5H), 7,5-7,4 (m, 8H), 6,35 (t, 1H), 3,8 (m, 5H), 2,7 (m, 2H), 1,0 (s, 9H).

#### 10 Ejemplo 32A

1-(4-Amino-2-metoxifenil)-3-(2-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)etil)piridin-2(1*H*)-ona



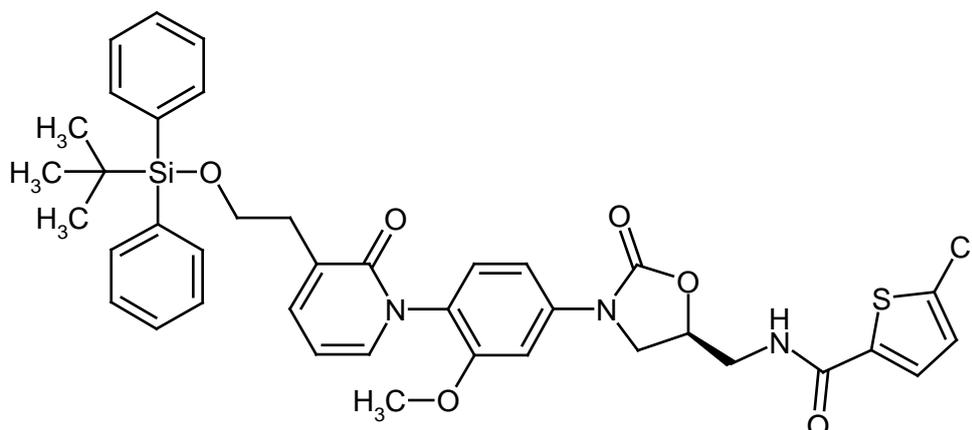
- 15 Se disuelven 25 g (48 mmol) del compuesto del ejemplo 31A en 800 ml de una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se mezclan con 18 g (286 mmol) de formiato de amonio y 800 mg de paladio sobre carbón. Se calienta a 80°C. Después de 60 min, se deja enfriar y se filtra por gel de sílice. Se lava posteriormente con acetato de etilo y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtienen 27 g (98% d.t.) del producto deseado.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): δ = 7,6 (m, 4H), 7,4 (m, 6H), 7,3 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,2 (dd, 1H), 6,1 (t, 1H), 5,3 (b, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 2,7 (m, 2H), 1,0 (s, 9H).

EM (ESIpos): m/z = 499 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 33A

*N*-{[(5*S*)-3-{4-[3-(2-([*tert*-Butil(difenil)silil]oxi)etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metoxi-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-clorotiofeno-2-carboxamida



5 Se disuelven 29 g (58 mmol) del compuesto del ejemplo 32A en 600 ml de acetonitrilo anhidro y se mezclan a 0°C con 15 g (69 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Se añaden 19 g (87 mmol) de perclorato de magnesio, se separa el enfriamiento y se agita durante 15 h a TA. Después, se mezcla con 19,0 g (116 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol y 141 mg (1,21 mmol) de *N,N*-dimetilaminopiridina y se calienta a reflujo. Después de 2 h, se deja enfriar y se separa el disolvente por destilación a vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con agua, así como tres veces con disolución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 37 g (85% d.t.) del producto deseado.

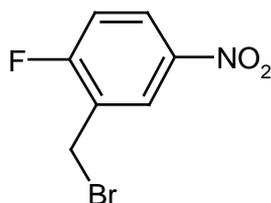
10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,5-7,3 (m, 9H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 6,2 (t, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,4 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,8 (a, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 1,0 (s, 9H).

CL-EM (procedimiento 8): T<sub>R</sub> = 4,53 min

EM (ESIpos): m/z = 742 (M+H)<sup>+</sup>.

### 15 Ejemplo 34A

2-(Bromometil)-1-fluoro-4-nitrobenzoceno



20 Se disuelven 186 g (1,20 mol) de 2-fluoro-5-nitrotolueno en 1,2 l de tetraclorometano y se mezclan con 214 g (1,20 mol) de *N*-bromosuccinimida. Se añaden 19,7 g (120 mmol) de azodiisobutironitrilo y se calienta a reflujo. Después de 16 h, se deja enfriar, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 300 ml de diclorometano y se mezcla con 300 g de arena de playa. Después, se concentra de nuevo a vacío hasta sequedad y se añade el residuo a un 1 kg de columna de gel de sílice. Se purifica por cromatografía con una mezcla 20:1 de ciclohexano y acetato de etilo y se evaporan las fracciones de producto a vacío hasta sequedad. Se cristaliza el residuo con ciclohexano y se seca a vacío. Se obtienen 92 g (32% d.t.) del producto deseado.

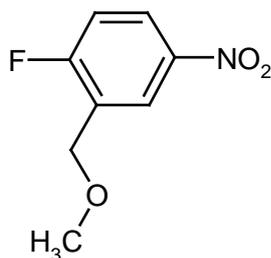
25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): δ = 8,57-8,52 (m, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 7,56 (t, 1H), 4,62 (s, 2H).

CG-EM (procedimiento 9): T<sub>R</sub> = 7,79 min

EM (ESIpos): m/z = 154 (M-Br)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 35A

1-Fluoro-2-(metoximetil)-4-nitrobenzoceno



- 5 Se disuelven 30 g (128 mmol) del compuesto del ejemplo 34A en 1,3 l de tolueno anhidro y se mezclan con 45 g (192 mmol) de óxido de plata (I) y 24,6 g (769 mmol) de metanol anhidro. Se calienta durante 16 h a 60°C. Después, se enfría y se filtra por gel de sílice. Se eluye el producto fraccionadamente con un gradiente de ciclohexano y ciclohexano/acetato de etilo 25:1. Se evaporan las fracciones de producto a vacío hasta sequedad y se secan a vacío. Se obtienen 17 g (72% d.t.) del producto deseado.

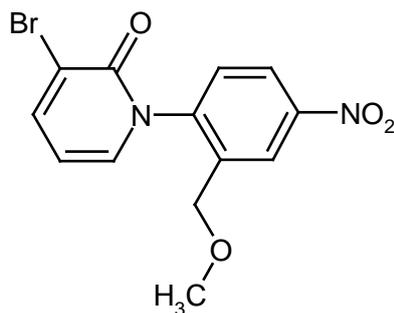
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):  $\delta$  = 8,41-8,36 (m, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 7,26 (t, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,49 (s, 3H).

CG-EM (procedimiento 9): T<sub>R</sub> = 6,52 min

- 10 EM (ESIpos): m/z = 154 (M-OCH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 36A

3-Bromo-1-[2-(metoximetil)-4-nitrofenil]piridin-2(1H)-ona



- 15 Se disuelven 38 g (391 mmol) de 3-bromo-2-hidroxipiridina en 1250 ml de dimetilsulfóxido anhidro y se mezclan en porciones con 53 g (469 mmol) de *tert*-butilato de potasio. Se agita posteriormente durante 1 hora antes de añadir 72,4 g (391 mmol) del compuesto del ejemplo 35A. Después de terminada la adición, se calienta durante 3 h a 80°C. A continuación, se deja enfriar y se agita posteriormente durante 16 h adicionales a temperatura ambiente. Se enfría después la disolución de reacción a 15°C y se lleva a pH 3 cuidadosamente a esta temperatura con ácido clorhídrico 1 N. Se añaden 4 l de agua y se extrae tres veces con 2 l de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Después, se concentra a vacío hasta sequedad y se mezcla para cristalización con *tert*-butilmetiléter. Se separan por filtración los cristales y se secan a vacío. Se obtienen 94 g (71% d.t.) del producto deseado.

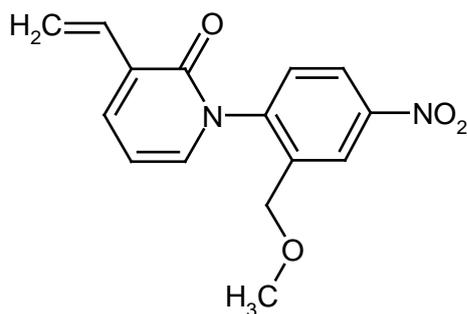
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):  $\delta$  = 8,37 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 6,35 (t, 1H), 4,3 (c, 2H), 3,3 (s, 3H).

- 25 CL-EM (procedimiento 6): T<sub>R</sub> = 1,88 min

EM (ESIpos): m/z = 339 (M+H<sup>+</sup>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 37A

1-[2-(Metoximetil)-4-nitrofenil]-3-vinilpiridin-2(1H)-ona



Se disuelven 94 g (277 mmol) del compuesto del ejemplo 36A en 1,2 l de dioxano anhidro y se mezclan con 8 g (6,9 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). Se mezcla lentamente a temperatura ambiente con 105 g (333 mmol) de tributilvinilestano y después de terminada la adición, se calienta a reflujo durante 21 h. Se deja enfriar y se filtra la disolución de reacción por tierra de diatomeas. Se lava posteriormente con acetato de etilo y se concentran los filtrados orgánicos combinados a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo restante con diclorometano y se pone en tierra de diatomeas. Se purifica por cromatografía en 1,2 kg de gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 23 g (29% d.t.) del producto deseado.

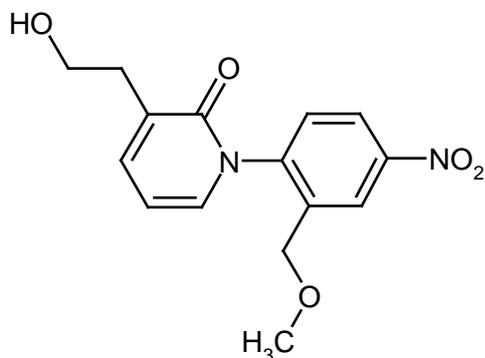
- 5
- 10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): δ = 8,36 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 6,80-6,71 (m, 1H), 6,45 (t, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,37-4,22 (m, 2H), 3,26 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 6): T<sub>R</sub> = 2,07 min

EM (ESIpos): m/z = 387 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 38A

- 15 3-(2-Hidroxietil)-1-[2-(metoximetil)-4-nitrofenil]piridin-2(1H)-ona

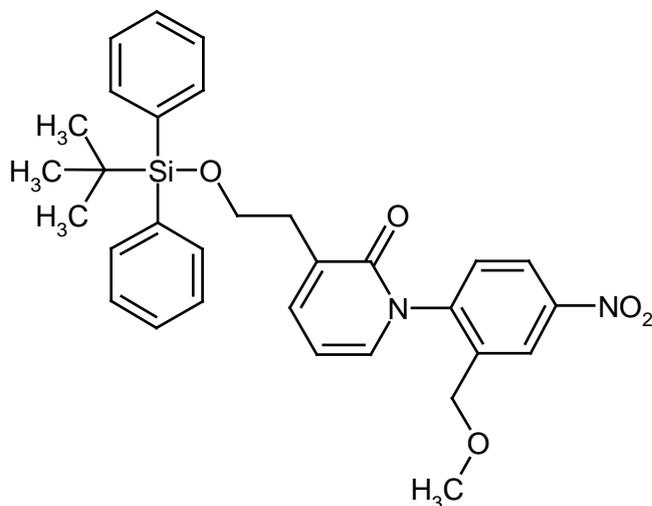


Se disuelven 23 g (80 mmol) del compuesto del ejemplo 37A en 80 ml de tetrahidrofurano anhidro y se enfría a 5°C. Durante 15 min, se añaden 21 g (176 mmol) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (disolución 0,5M en tetrahidrofurano). Se separa el enfriamiento y se agita posteriormente durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. Después, se enfría de nuevo a 5°C y se mezcla con 400 ml de lejía de sosa 1 N. Después de terminada la adición, se mezcla en porciones a esta temperatura con 81 ml de disolución de peróxido de hidrógeno al 30%. Después de diluir con 500 ml de acetato de etilo, se lava hasta la desaparición del peróxido con 32 ml de disolución de hidrogenosulfito de sodio al 40%. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa cuatro veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a vacío hasta sequedad después de filtrar. Se purifica por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 20 g (77% d.t.) del producto deseado.

- 20
- 25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): δ = 8,36 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,33 (t, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,62 (t, 2H).

- 30 CL-EM (procedimiento 8): T<sub>R</sub> = 1,60 min

EM (ESIpos): m/z = 305 (M+H)<sup>+</sup>.

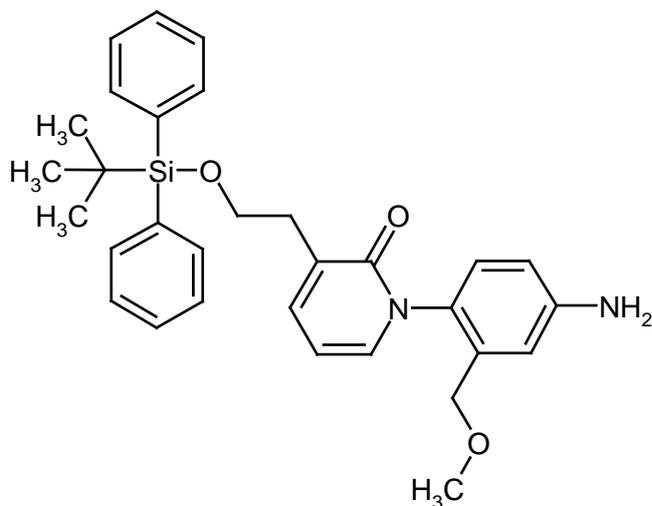
**Ejemplo 39A**3-(2-[[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi]etil)-1-[2-(metoximetil)-4-nitrofenil]piridin-2(1*H*)-ona

5 Se disuelven 20 g (65 mmol) del compuesto del ejemplo 38A en 75 ml de *N,N*-dimetilformamida anhidra y se mezclan primero con enfriamiento con 5,3 g (78 mmol) de imidazol y después en porciones durante 3 min con 19 g (72 mmol) de *tert*-butildifenilclorosilano. Se separa el enfriamiento y se agita durante 19 h adicionales a temperatura ambiente. Se diluye la disolución de reacción con acetato de etilo y se lava tres veces con agua y dos veces con disolución saturada de cloruro de sodio. Después, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío hasta sequedad. Se mezcla el residuo con *tert*-butilmetiléter, se separan por filtración los cristales obtenidos y se secan a vacío. Se obtienen 39 g (90% d.t.) del producto deseado.

10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): δ = 8,35 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,65-7,35 (m, 13H), 6,35 (t, 1H), 4,32-4,14 (m, 2H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,78-2,71 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).

CL-EM (procedimiento 8): T<sub>R</sub> = 4,59 min

EM (ESIpos): m/z = 543 (M+H)<sup>+</sup>.

**15 Ejemplo 40A**1-[4-Amino-2-(metoximetil)fenil]-3-(2-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]etil)piridin-2(1*H*)-ona

20 Se disuelven 25 g (48 mmol) del compuesto del ejemplo 39A en 500 ml de acetato de etilo y 500 ml de etanol. Se añaden 18 g (286 mmol) de formiato de amonio y 1 g de paladio sobre carbón y se calienta a reflujo durante 45 min. Después, se deja enfriar y se filtra la disolución de reacción por gel de sílice. Se concentra el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtienen 25 g (100% d.t.) del producto deseado.

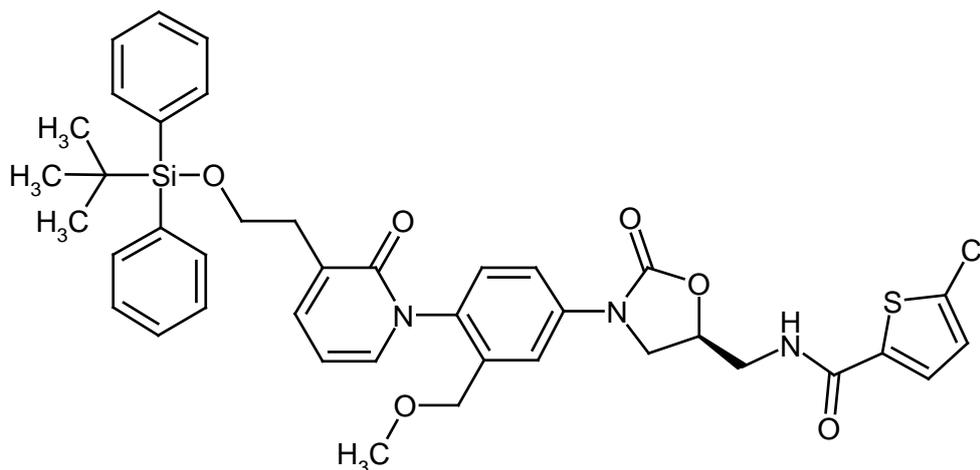
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): δ = 7,65-7,20 (m, 12H), 6,79 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,20 (t, 1H), 5,46-5,25 (m, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,75-2,68 (m, 2H), 0,95 (s, 9H).

CL-EM (procedimiento 6): T<sub>R</sub> = 3,22 min

EM (ESIpos): m/z = 513 (M+H)<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 41A

*N*-{[(5*S*)-3-{4-[3-(2-[[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi)etil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(metoxi-metil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-clorotiofeno-2-carboxamida



10 Se disuelven 25 g (47 mmol) del compuesto del ejemplo 40A en 500 ml de acetonitrilo anhidro y se mezclan con 15 g (61 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 16 g (71 mmol) de perclorato de magnesio. Se agita durante 5 h a temperatura ambiente antes de añadir de nuevo 1 g (4,1 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Después de 21 h, se añaden 15,3 g (95 mmol) de carbonildiimidazol y 116 mg (0,65 mmol) de dimetilaminopiridina y se calienta a reflujo durante 3,5 h. Después, se separa el disolvente a vacío y se recoge el residuo en 800 ml de acetato de etilo. Se lava la disolución con agua, así como dos veces con disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de

15 magnesio y a continuación se concentra a vacío. Se separa el residuo en gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 26,5 g (72% d.t.) del producto deseado.

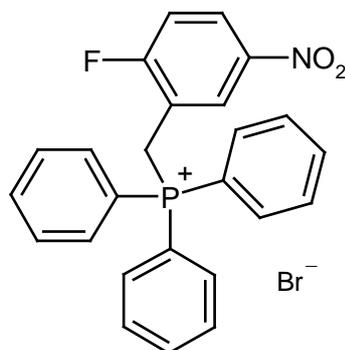
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): δ = 9,00 (t, 1H), 7,73-7,35 (m, 15H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,28 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,28-3,80 (m, 6H), 3,62 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,79-2,71 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).

20 CL-EM (procedimiento 6): T<sub>R</sub> = 3,39 min

EM (ESIpos): m/z = 756 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 42A

Bromuro de (2-fluoro-5-nitrobenzil)(trifenil)fosfonio



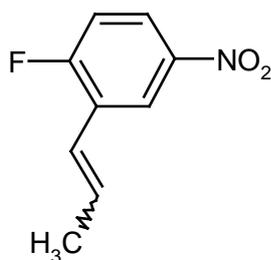
25 Se disuelven 20 g (85,5 mmol) del compuesto del ejemplo 34A en 250 ml de tolueno anhidro y se mezclan con 22,4 g (85,5 mmol) de trifetilfosfina. Se calienta a reflujo la disolución durante 16 h, separándose un sedimento. Se deja

enfriar y se separa el sedimento por filtración. Después de lavar con dietiléter, se seca a vacío. Se obtienen 39 g (92% d.t.) del producto deseado.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): δ = 8,30-8,23 (m, 1H), 7,98-7,88 (m, 4H), 7,81-7,70 (m, 12H), 7,45 (t, 1H), 5,32 (d, 2H).

### 5 Ejemplo 43A

1-Fluoro-4-nitro-2-[(1E)-prop-1-en-1-il]benceno



Se añaden gota a gota a 10°C 5,99 g (32,7 mmol) de bis(trimetilsilil)amido de sodio a una disolución de 13,5 g (27,3 mmol) del compuesto del ejemplo 42A en 145 ml de dioxano. Se agita durante 1 h a esta temperatura. Después, se añade una disolución de 2,40 g (54,5 mmol) de acetaldehído en 5 ml de dioxano y se agita la reacción durante 1 h a TA. A continuación, se mezcla con 400 ml de agua, se extrae tres veces con diclorometano y se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio y la posterior filtración, se separa el disolvente a vacío. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 40:1). Se obtienen 5,2 g (100% d.t.) del producto deseado en forma de mezcla de isómeros E/Z.

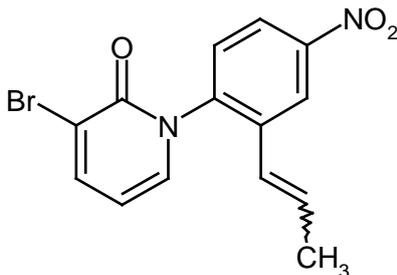
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): δ = 8,47-8,05 (m, 2H), 7,58-7,42 (m, 1H), 6,70-6,05 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 3H).

CG-EM (procedimiento 10): T<sub>R</sub> = 2,64 y 2,70 min

EM (ESIpos): m/z = 181 (M+H)<sup>+</sup>.

### 20 Ejemplo 44A

3-Bromo-1-{4-nitro-2-[(1E)-prop-1-en-1-il]fenil}piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 0,96 g (5,52 mmol) de 3-bromopiridin-2(1H)-ona en 17 ml de DMSO. Se enfría a 0°C y se mezcla con 1,00 g (5,5 mmol) de *tert*-butilato de potasio de modo que la temperatura interna no supere los 30°C. Después de 1 h a temperatura ambiente, se añade una disolución de 1,00 g (5,52 mmol) del compuesto del ejemplo 43A en 5 ml de DMSO. Después de 3 h a 80°C, se mezcla con 200 ml de agua y 50 ml de disolución de cloruro de sodio, y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Se separa el disolvente a vacío y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 4:1). Se obtienen 935 mg (49% d.t.) del compuesto deseado en forma de mezcla de isómeros E/Z.

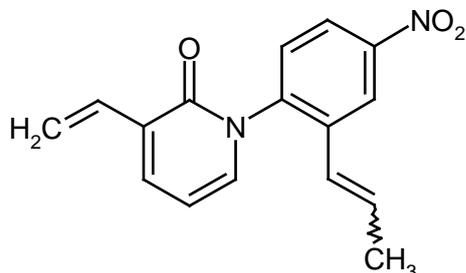
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 8,52-8,27 (m, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 8,13-8,04 (m, 1H), 7,76-7,61 (m, 2H), 6,65-5,90 (m, 3H), 1,83-1,69 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 4,20 min.

EM (DCI, m/z): 335 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 45A**

1-{4-Nitro-2-[(1E)-prop-1-en-1-il]fenil}-3-vinilpiridin-2(1H)-ona



5 Se disuelven 929 mg (2,77 mmol) del compuesto del ejemplo 44A en 14 ml de dioxano anhidro y se mezclan con 64 mg (0,06 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). Se mezcla lentamente a temperatura ambiente con 1,06 g (3,33 mmol) de tributilvinilestano y, después de terminada la adición, se calienta a reflujo durante 21 h. Se deja enfriar y se filtra la disolución de reacción por tierra de diatomeas. Después, se lava posteriormente con acetato de etilo y se concentran los filtrados orgánicos combinados a vacío hasta sequedad. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 4:1). Se obtienen 568 mg (70% d.t.) del producto deseado.

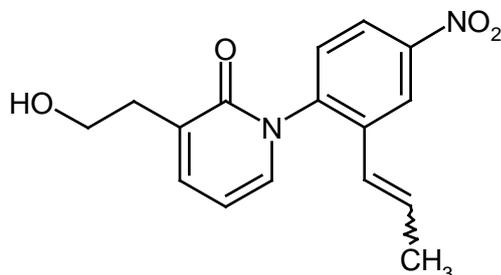
10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,52-8,24 (m, 1H), 8,21-8,14 (m, 1H), 7,78-7,58 (m, 2H), 6,79-6,68 (m, 1H), 6,65-6,52 (m, 1H), 6,47-6,38 (m, 1H), 6,20-5,90 (m, 3H), 5,39-5,28 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 4,33 min

EM (ESIpos): m/z = 283 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 46A**

15 3-(2-Hidroxietil)-1-{4-nitro-2-[(1E)-prop-1-en-1-il]fenil}piridin-2(1H)-ona



20 Se disuelven 452 g (1,60 mmol) del compuesto del ejemplo 45A en 1,7 ml de tetrahidrofurano anhidro y se enfría a 0°C. Se añaden lentamente 488 mg (176 mmol) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (disolución 0,5 M en tetrahidrofurano) y se agita posteriormente durante 2 h a temperatura ambiente. Después, se enfría de nuevo a 0°C y se mezcla lentamente con 8 ml de lejía de sosa 1 N. Después de terminada la adición, se añaden gota a gota a esta temperatura 1,6 ml de disolución de peróxido de hidrógeno al 30%. Se agita durante 30 min a 0°C, después se lava con 1,3 ml de disolución de hidrogenosulfito de sodio al 40% para la eliminación del peróxido y se diluye con 500 ml de acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y, después de filtración a vacío, se concentra hasta sequedad. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 2:1). Se obtienen 514 mg (100% d.t.) del producto deseado.

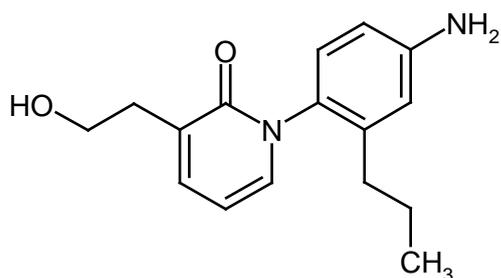
25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,51-8,24 (m, 1H), 8,22-8,14 (m, 1H), 7,68-7,55 (m, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 6,61-6,50 (m, 1H), 6,37-6,26 (m, 1H), 6,09-6,86 (m, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 3,63-3,54 (m, 2H), 2,65-2,56 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 3H).

30 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 3,71 min

EM (ESIpos): m/z = 301 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 47A**

1-(4-Amino-2-propilfenil)-3-(2-hidroxietil)piridin-2(1H)-ona



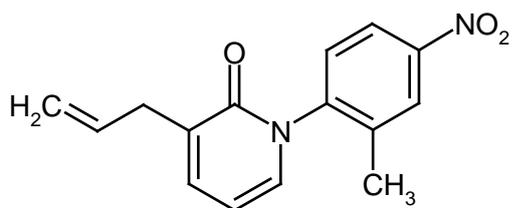
5 Se disuelven 520 mg (1,73 mmol) del compuesto del ejemplo 46A en 10 ml de THF. Se añaden 30 mg de paladio sobre carbón y se hidrogena a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación, se filtra por tierra de diatomeas, se lava posteriormente tres veces con THF y se libera el filtrado de disolvente. El producto de reacción se hace reaccionar posteriormente sin purificación adicional. Se obtienen 471 mg (89% d.t.) del producto deseado.

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,00$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 273$  ( $M+H^+$ )<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 48A

3-Alil-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



10 Se disponen en un matraz calentado 1,50 g (4,85 mmol) del compuesto del ejemplo 22A, 1,44 g (9,46 mmol) de fluoruro de cesio y 0,56 g (0,48 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en 30 ml de THF desgasificado. Se añade gota a gota una disolución de 2,04 g (12,1 mmol) de 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en 5 ml de THF desgasificado y se calienta a reflujo durante una noche. Después, se diluye con diclorometano y se mezcla con agua. Después de la separación de fases, se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentran. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y se obtienen 1,18 g (62% d.t.) del compuesto del título.

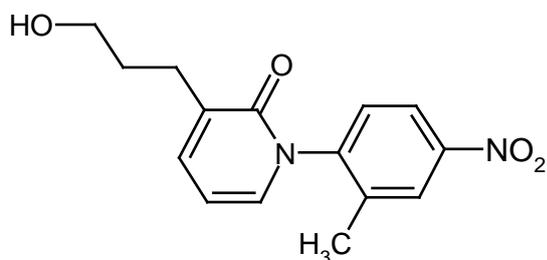
15 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,31 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 6,35 (t, 1H), 5,96 (dddd, 1H), 5,16-5,06 (m, 2H), 3,20 (d, 2H), 2,15 (s, 3H).

20 HPLC (procedimiento 2):  $T_R = 4,05$  min.

EM (ESIpos,  $m/z$ ): 271 ( $M+H^+$ )<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 49A

3-(3-Hidroxipropil)-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



25 Se añaden gota a gota a 0°C lentamente 18,5 ml (9,25 mmol) de una disolución de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano 0,5 M en THF a 1,00 g (3,70 mmol) del compuesto del ejemplo 48A en 4 ml de THF. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se enfría de nuevo a 0°C y se añaden gota a gota 18,5 ml (18,5 mmol) de una disolución de hidróxido de sodio 1 M en agua. Se agita durante 30 min adicionales a 0°C y se añaden después 3,24 ml de una disolución de peróxido de hidrógeno al 30% de modo que la temperatura no supere los 30°C. Se deja agitar durante 30 min con

enfriamiento con hielo y se mezcla después con acetato de etilo, así como a continuación con 11 g (40 mmol) de disolución de hidrogenosulfito de sodio. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y después se evapora a vacío hasta sequedad. Se purifica por cromatografía el residuo en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:4). Se obtienen 1,03 g (83% d.t.) del producto deseado.

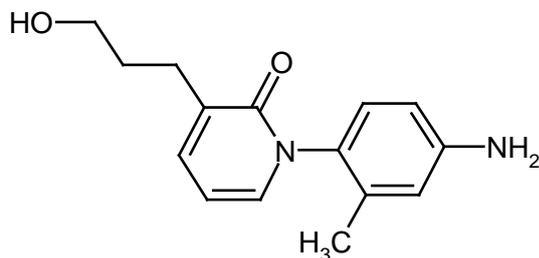
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ):  $\delta$  = 8,31 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,66-7,51 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 6,33 (t, 1H), 4,46 (t, 1H), 3,46-3,38 (c, 2H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,73-1,62 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 3,51 min.

EM (DCI, m/z) = 289 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 50A

1-(4-Amino-2-metilfenil)-3-(3-hidroxiopropil)piridin-2(1H)-ona



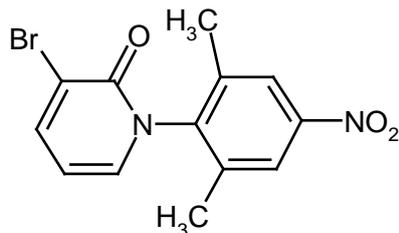
Se disuelven 475 mg (1,65 mmol) del compuesto del ejemplo 49A en 48 ml de THF. Después, se añaden 50 mg (0,05 mmol) de paladio sobre carbón y se hidrogena a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación, se filtra, se lava posteriormente tres veces con THF y se libera el filtrado de disolvente. Se vuelve a hacer reaccionar el producto de reacción sin purificación adicional.

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 2,82 min.

EM (DCI, m/z): 259 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 51A

20 3-Bromo-1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 2,81 g (16,1 mmol) de 3-bromopiridin-2(1H)-ona (O. S. Tee, M. Pavent, J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 4142-4146) en 100 ml de DMF. Se enfría a 0°C y se mezclan con 2,71 g (24,2 mmol) de *tert*-butilato de potasio. Se separa el baño de hielo y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 3,00 g (17,7 mmol) de 1-fluoro-2,5-dimetil-4-nitrobenzoceno y se agitan durante 18 h a 80°C y durante 36 h a 100°C y durante 18 h a 120°C. Después, se añade a agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 2,04 g (38% d.t.) del compuesto deseado.

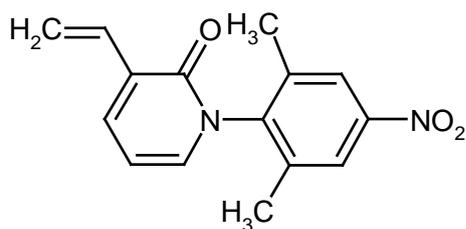
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ):  $\delta$  = 8,19 (s, 2H), 8,14 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 6,43 (t, 1H), 2,11 (s, 6H).

30 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 4,13 min.

EM (ESIpos, m/z): 323 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 52A

1-(2,6-Dimetil-4-nitrofenil)-3-vinilpiridin-2(1H)-ona



- 5 Se disuelven 2,00 g (6,19 mmol) del compuesto del ejemplo 51A en 31 ml de dioxano anhidro, se mezclan con 2,36 g (7,42 mmol) de tributilestaño y 143 mg (0,124 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y se agita durante 5 h a 100°C. Se deja enfriar y se filtra por tierra de diatomeas. Se lava posteriormente tres veces con acetato de etilo y se concentran los filtrados combinados a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 846 mg (51% d.t.) del producto deseado.

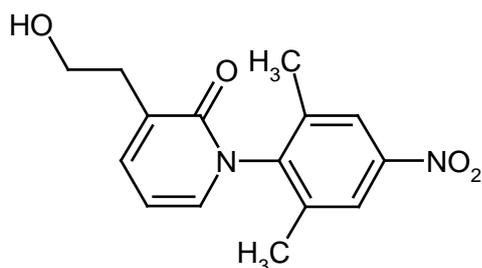
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ):  $\delta$  = 8,17 (s, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 2,10 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 4,25 min

- 10 EM (ESIpos): m/z = 271 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 53A

1-(2,6-Dimetil-4-nitrofenil)-3-(2-hidroxietil)piridin-2(1H)-ona



- 15 Se mezclan 800 mg (2,96 mmol) del compuesto del ejemplo 52A con enfriamiento con hielo con una disolución de 902 mg (7,40 mmol) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en 14,8 ml de tetrahidrofurano. Se agita posteriormente durante 3 h a temperatura ambiente, después se enfría a 0°C y se mezcla con una disolución acuosa de 591 mg (14,8 mmol) de hidróxido de sodio durante 15 min. Se añaden 2,60 ml de una disolución de peróxido de hidrógeno al 30% de modo que la temperatura no supere los 30°C. Después de terminada la adición, se agita posteriormente durante 30 min a 0°C. Se añade a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo una disolución de 8,73 g (32,6 mol) de hidrogenosulfito de sodio en 12 ml de agua. Se diluye con 50 ml de acetato de etilo, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:2). Se obtienen 765 mg (89% d.t.) del producto deseado.

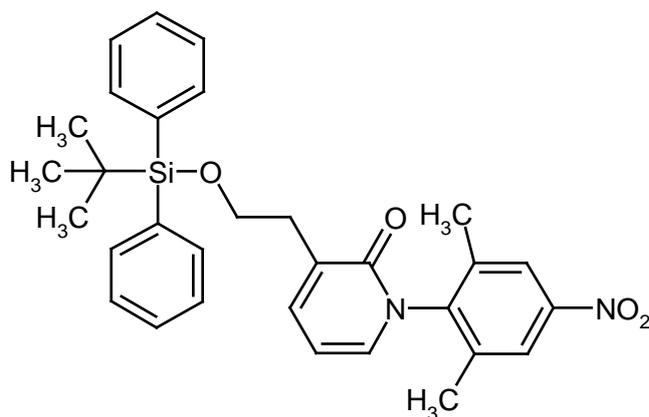
- 25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ):  $\delta$  = 8,15 (s, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 4,62 (dd, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,62 (dd, 2H), 2,08 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 3,59 min

EM (ESIpos): m/z = 289 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 54A

- 30 3-(2-[[*terc*-Butil(difenil)silil]oxi]etil)-1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



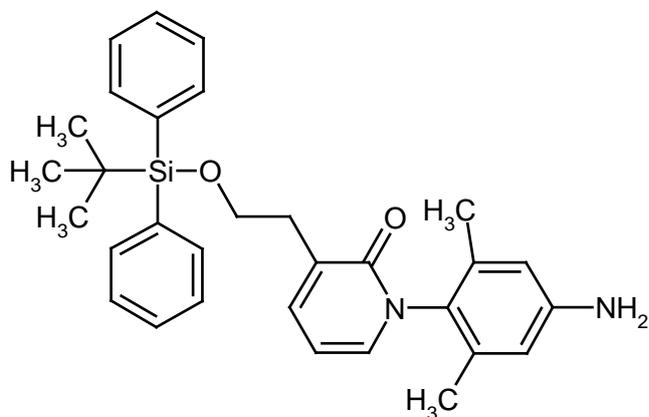
- 5 Se disuelven 760 mg (2,64 mmol) del compuesto del ejemplo 53A y 0,55 ml (3,9 mmol) de trietilamina en 7 ml de *N,N*-dimetilformamida anhidra. Se añaden 16 mg (0,13 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 1,09 g (3,95 mmol) de *tert*-butil(cloro)difenilsilano y se agita durante 2 h a TA. Después, se añade a agua y después de la separación de fases se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan a vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtienen 971 mg (58% d.t.) del producto deseado.

HPLC (procedimiento 2):  $T_R = 5,97$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 527$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 55A

1-(4-Amino-2,6-dimetilfenil)-3-(2-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]etil)piridin-2(1*H*)-ona



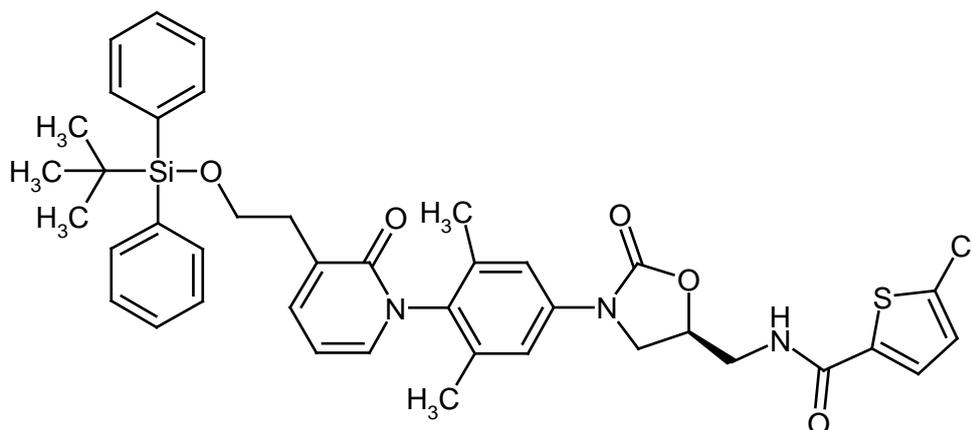
- 15 Se disuelven 970 mg (1,84 mmol) del compuesto del ejemplo 54A en 20 ml de THF. Después, se añaden 200 mg de paladio sobre carbón y se hidrogena a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación, se filtra por tierra de diatomeas, se lava posteriormente tres veces con THF y se libera el filtrado de disolvente. El producto de reacción (1,00 g) se hace reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

HPLC (procedimiento 2):  $T_R = 4,99$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 497$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 56A

- 20 *N*-[[(5*S*)-3-{4-[3-(2-[[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi]etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofeno-2-carboxamida



5 Se disuelven 800 mg (1,61 mmol) del compuesto del ejemplo 55A en 15 ml de acetonitrilo anhidro y se mezclan con 385 g (1,77 mmol) del compuesto del ejemplo 1A, así como 539 mg (2,41 mmol) de perclorato de magnesio. Se agita durante 5,5 h a temperatura ambiente. Después, se mezcla con 652 mg (4,03 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol y 19 mg (0,16 mmol) de *N,N*-dimetilaminopiridina y se calienta a reflujo durante 18 h. Se deja enfriar y se añade a 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Después de la separación de fases, se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se evapora a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:2). Se obtienen 664 mg (55% d.t.) del producto deseado.

10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ):  $\delta$  = 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63-7,45 (m, 4H), 7,48-7,31 (m, 9H), 7,28 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,32 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,89-3,82 (m, 3H), 3,62 (t, 2H), 2,76 (dd, 2H), 1,94 (s, 6H), 0,95 (s, 9H).

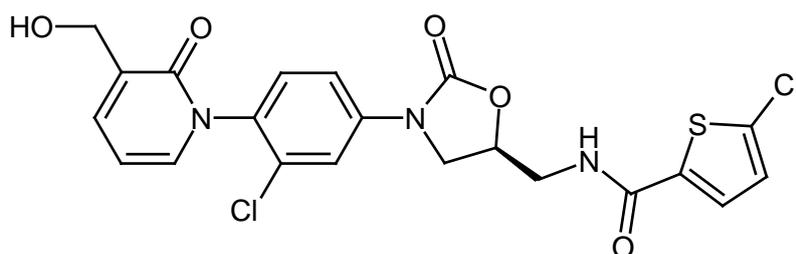
HPLC (procedimiento 2):  $T_R$  = 5,92 min

EM (ESIpos):  $m/z$  = 740 (M+H)<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplos de realización

### Ejemplo 1

5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-3-{3-cloro-4-[3-(hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofeno-2-carboxamida



20 Se mezcla una disolución de 515 mg (0,703 mmol) del compuesto del ejemplo 6A en 8 ml de THF con 367 mg (1,41 mmol; 1 M en THF) de fluoruro de tetrabutilamonio. Después de 3 h a TA, se diluye con agua, disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se libera de disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 20:1). Se obtienen 278 mg (78% d.t.) del producto deseado.

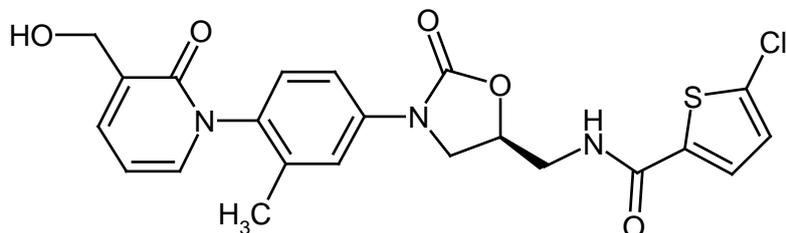
25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,97 (t, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,59 (ddd, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,37 (dd, 1H), 5,15 (dd, 1H), 4,93-4,82 (m, 1H), 4,33 (d a, 2H), 4,24 (dd, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,62 (dd, 2H).

HPLC (procedimiento 2):  $T_R$  = 3,88 min.

30 EM (DCI,  $m/z$ ): 494 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 2**

5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-[4-[3-(hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



- 5 Se disuelven 530 mg (0,74 mmol) del compuesto del ejemplo 9A en 9 ml de THF. Se añaden 1,5 ml de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF y se deja agitar durante 30 min a TA. Se añade algo de agua, se concentra y se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 335 mg (93% d.t.) del producto deseado.

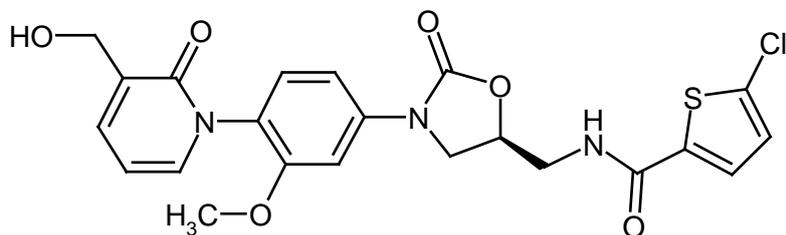
10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 9,00 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,36 (t, 1H), 5,14 (s ancho, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,38-4,29 (m, 2H), 4,22 (t, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,01 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 3):  $T_R = 1,66$  min.

EM (ESIpos, *m/z*): 474/476 (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 3**

- 15 5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-[4-[3-(hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metoxifenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



Análogamente al ejemplo 2, se desililan 491 mg (0,67 mmol) del compuesto del ejemplo 12A con fluoruro de tetrabutilamonio en THF. Se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 287 mg (87% d.t.) del producto deseado.

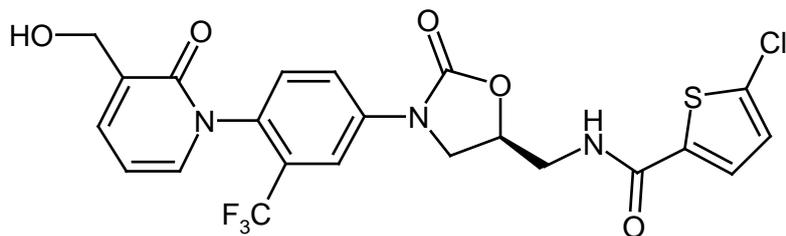
- 20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 9,02 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,29 (t, 1H), 5,11 (s ancho, 1H), 4,91-4,83 (m, 1H), 4,30 (s ancho, 2H), 4,25 (t, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,65-3,60 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 3):  $T_R = 1,63$  min.

EM (ESIpos, *m/z*): 490/492 (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 4**

25 5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-[4-[3-(hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(trifluorometil)-fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



Análogamente al ejemplo 2, se desililan 370 mg (0,48 mmol) del compuesto del ejemplo 15A con fluoruro de tetrabutilamonio en THF. Se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 200 mg (78% d.t.) del producto deseado.

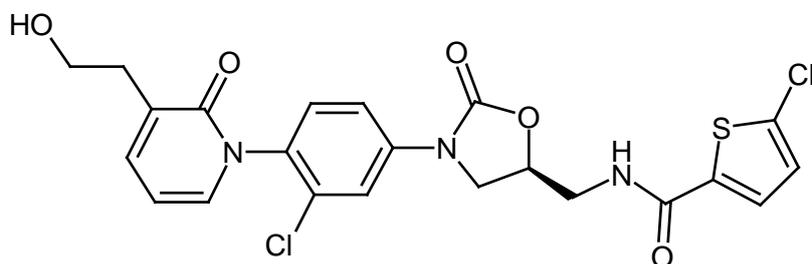
5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,99 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,83 (dt, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,35 (t, 1H), 5,17 (t, 1H), 4,94-4,86 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 3H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 1,82 min.

EM (ESIpos, *m/z*): 528/530 (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 5

10 5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-(3-cloro-4-[3-(2-hidroxi-etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



15 Se disuelven 400 mg (0,79 mmol) del compuesto del ejemplo 21A en una mezcla de 6 ml de THF y 4 ml de agua. Se mezcla con 161 mg (0,016 mmol) de una disolución 2,5 M de tetróxido de osmio en *tert*-butanol y 509 mg (2,38 mmol) de peryodato de sodio, y se deja agitar durante 20 h a TA. Se diluye después con agua y se extrae con diclorometano, se seca y se concentra. Se disuelve el residuo en una mezcla de 4 ml de THF y 4 ml de agua y se mezcla con 30,0 mg (0,79 mmol) de borohidruro de sodio. Se agita durante 1 h a TA, se diluye después con agua y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica, se concentra y se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 47 mg (12% d.t.) del producto deseado.

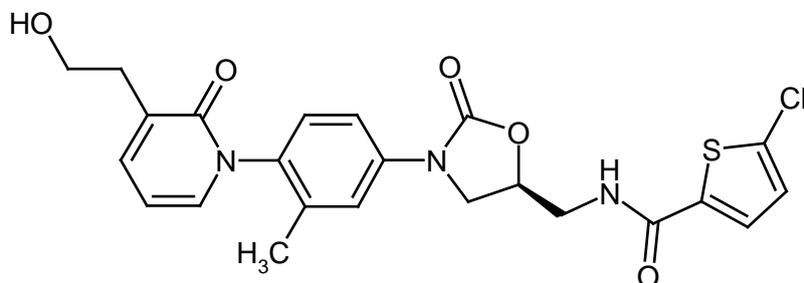
20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ): 8,97 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,27 (t, 1H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,59 (t, 1H), 4,24 (t, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,18-3,15 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 5): T<sub>R</sub> = 1,94 min.

EM (ESIpos, *m/z*): 508/510 (<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>/<sup>35</sup>Cl<sup>37</sup>Cl) (M+H)<sup>+</sup>.

### 25 Ejemplo 6

5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-(4-[3-(2-hidroxi-etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilfenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida



30 Se mezclan 43,8 g (60,3 mmol) del compuesto del ejemplo 27A con enfriamiento con 400 ml de ácido clorhídrico 1,25 N en metanol. Después de 1 h, se diluye con diclorometano y se separa a continuación la fase acuosa. Se lava la fase orgánica dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío hasta sequedad después de filtrar. Se pone el residuo en gel de sílice y se purifica por cromatografía con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 19,6 g (66% d.t.) del producto deseado.

35 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ):  $\delta$  = 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H),

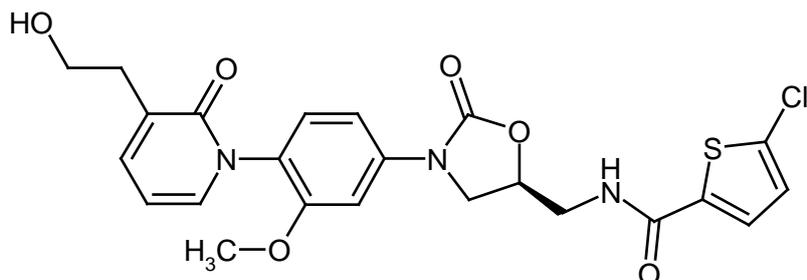
7,25-7,17 (m, 2H), 6,26 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,66-3,54 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,01 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 5):  $T_R = 1,87$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 488$  (M+H)<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 7

5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-3-{4-[3-(2-hidroxi-etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metoxifenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofeno-2-carboxamida



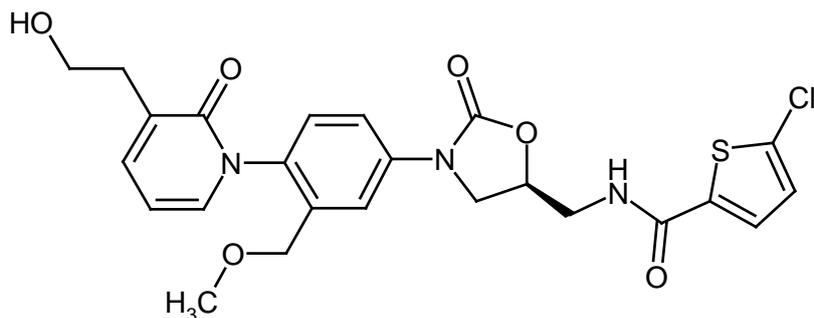
10 Se disuelven 37 g (49 mmol) del compuesto del ejemplo 33A a 0°C en 313 ml de ácido clorhídrico 1,25 N en metanol. Después de 1 h, se evapora la disolución a vacío y se diluye con diclorometano. Se lava la fase orgánica dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío hasta sequedad después de filtrar. Se purifica por cromatografía el residuo en gel de sílice usando un gradiente de diclorometano y metanol. Se reúnen las fracciones de producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 19 g (78% d.t.) del producto deseado.

15 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ):  $\delta = 9,00$  (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,19 (t, 1H), 4,91-4,83 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,25 (t, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66-3,53 (m, 4H), 2,62-2,55 (m, 2H).

EM (ESIpos):  $m/z = 504$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 8

20 *N*-{[(5*S*)-3-{4-[3-(2-[(*tert*-Butil(difenil)silil]oxi)etil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(metoxi-metil)fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-clorotiofeno-2-carboxamida



25 Se mezclan 27 g (34 mmol) del compuesto del ejemplo 41A con enfriamiento con hielo con 135 ml de ácido clorhídrico 1,25 N en metanol. Se agita adicionalmente durante 45 min a esta temperatura. Se lleva a pH 7 con enfriamiento con hielo con lejía de sosa 1 N y se extrae varias veces la disolución fría con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Se evapora a vacío hasta sequedad y se purifica por cromatografía el residuo con un gradiente de diclorometano y metanol en gel de sílice. Se combinan las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 16,4 g (89% d.t.) del producto deseado.

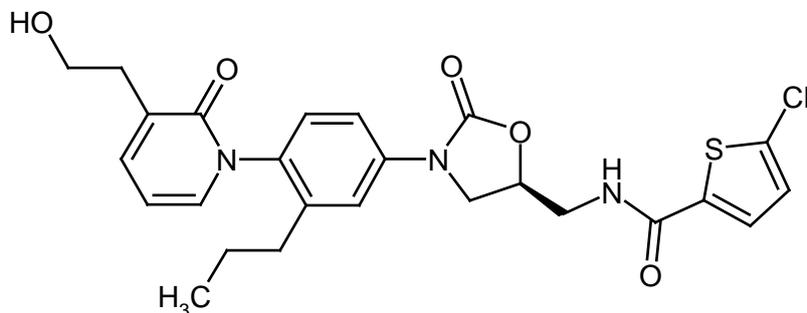
30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ):  $\delta = 8,98$  (t, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,27-4,08 (m, 3H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 2,60 (t, 2H).

CL-EM (procedimiento 6):  $T_R = 1,96$  min

EM (ESIpos):  $m/z = 518$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 9**

5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-3-{4-[3-(2-hidroxi-etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-propilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofeno-2-carboxamida



- 5 Se disuelven 450 mg (1,65 mmol) del compuesto del ejemplo 47A en 10 ml de acetonitrilo anhidro y se mezclan con 395 mg (1,82 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 552 mg (2,47 mmol) de perclorato de magnesio. Se agita durante 3,5 h a temperatura ambiente. Después, se añaden 669 mg (4,13 mmol) de carbonildiimidazol y 20 mg (0,16 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y se calienta a reflujo durante 3 h. Después de 18 h a temperatura ambiente, se mezcla con 10 mg (0,08 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y se agita durante 6 h a 60°C. A continuación, se añade a 10 ml de agua y se diluye con 50 ml de acetato de etilo. Después de separar las fases, se extrae la fase acuosa dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y a continuación se concentran a vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtienen 28 mg (3% d.t.) del producto deseado.

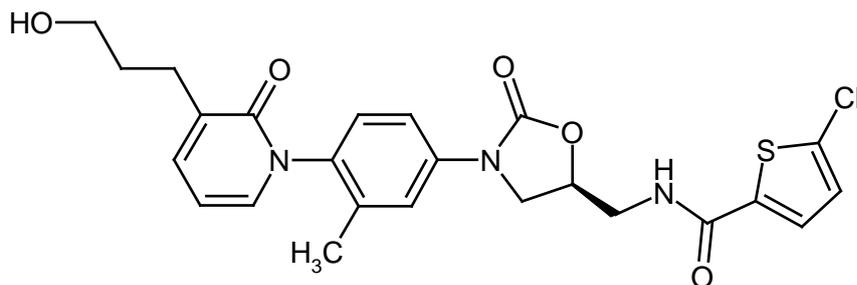
15 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ):  $\delta$  = 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,25 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 4H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,50-1,32 (m, 2H), 0,77 (t, 3H).

HPLC (procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 4,11 min

EM (DCI, m/z) = 516 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10**

- 20 5-Cloro-*N*-{[(5*S*)-3-{4-[3-(3-hidroxi-propil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofeno-2-carboxamida



- 25 Se disuelven 580 mg (2,24 mmol) del compuesto del ejemplo 50A en 12,7 ml de acetonitrilo anhidro y se mezclan con 538 mg (2,47 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 751 mg (3,37 mmol) de perclorato de magnesio. Se agita durante 3,5 h a temperatura ambiente. Después, se añaden 437 mg (2,69 mmol) de carbonildiimidazol y 27 mg (0,23 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y se calienta a reflujo durante 18 h. A continuación, se añade a 100 ml de agua y se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y a continuación se concentran a vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtienen 175 mg (16% d.t.) del producto deseado.

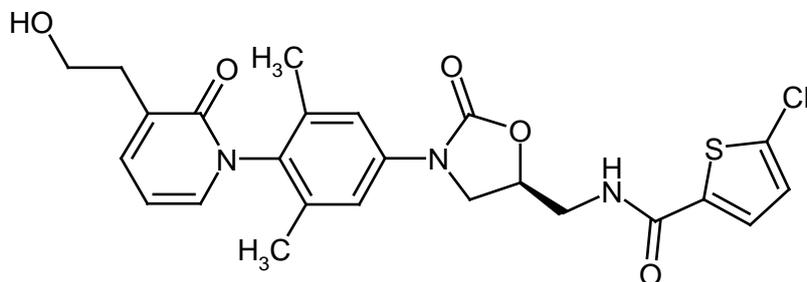
30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ):  $\delta$  = 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,42 (ddd, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,67 (ddd, 2H).

HPLC (procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 3,92 min

EM (DCI, m/z) = 502 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 11**

5-Cloro-*N*-[[(5*S*)-3-{4-[3-(2-hidroxi-etil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofeno-2-carboxamida



- 5 Se disuelven 660 mg (0,891 mmol) del compuesto del ejemplo 56A en 20 ml de THF y se mezclan con 512 mg (1,96 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio. Después de 1 h, se concentra a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 10:1; 1% de trietilamina). Se obtienen 396 mg (85% d.t.) del producto deseado.

10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta/ppm$ ):  $\delta$  = 8,98 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,29 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,64-3,52 (m, 4H), 2,62 (t, 2H), 1,95 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 3,92 min

EM (ESIpos): m/z = 502 (M+H)<sup>+</sup>.

**B. Evaluación de la actividad farmacológica**

- 15 La idoneidad de los compuestos según la invención para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas puede mostrarse en los siguientes sistemas de ensayo:

**a) Descripciones de ensayo (in vitro)****a.1) Medida de la inhibición del factor Xa en tampón**

20 Para la determinación de la inhibición del factor Xa de las sustancias anteriormente mencionadas, se configura un sistema de ensayo bioquímico en el que se usa la reacción de un sustrato de factor Xa para la estimación de la actividad enzimática del factor Xa humano. A este respecto, el factor Xa escinde del sustrato peptídico aminometilcumarina, que se mide por fluorescencia. Las determinaciones se llevan a cabo en placas de microvaloración.

25 Se disuelven las sustancias a ensayar a distintas concentraciones en dimetilsulfóxido y se incuban durante 30 min con factor Xa humano (1,3 nmol/l disuelto en tampón Tris 50 mmol/l [C,C,C-tris(hidroximetil)aminometano], cloruro de sodio 100 mmol/l, cloruro de calcio 5 mmol/l, 0,1% de BSA [seroalbúmina bovina], pH 7,4) a 22°C. A continuación, se añade el sustrato (Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC 5  $\mu$ mol/l de la compañía Bachem). Después de una incubación de 30 min, se excita la muestra a una longitud de onda de 360 nm y se mide la emisión a 460 nm. Se comparan las emisiones medidas de las preparaciones de ensayo con sustancias de ensayo con las preparaciones de control sin sustancia de ensayo (exclusivamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de ensayo en dimetilformamida) y se calculan los valores de CI<sub>50</sub> a partir de las relaciones de concentración-efecto.

**a.2) Medida de la inhibición de trombina en tampón**

35 Para la determinación de la inhibición de trombina de las sustancias anteriormente mencionadas, se configura un sistema de ensayo bioquímico en el que se usa la reacción de un sustrato de trombina para la estimación de la actividad enzimática de trombina humana. A este respecto, la trombina escinde del sustrato peptídico aminometilcumarina, que se mide por fluorescencia. Las determinaciones se llevan a cabo en placas de microvaloración.

40 Se disuelven las sustancias a ensayar a distintas concentraciones en dimetilsulfóxido y se incuban durante 15 min con trombina humana (0,06 nmol/l disuelta en tampón Tris 50 mmol/l [C,C,C-tris(hidroximetil)aminometano], cloruro de sodio 100 mmol/l, 0,1% de BSA [seroalbúmina bovina], pH 7,4) a 22°C. A continuación, se añade el sustrato (Boc-Asp(OBzl)-Pro-Arg-AMC 5  $\mu$ mol/l de la compañía Bachem). Después de una incubación de 30 min, se excita la muestra a una longitud de onda de 360 nm y se mide la emisión a 460 nm. Se comparan las emisiones medidas de

las preparaciones de ensayo con sustancia de ensayo con las preparaciones de control sin sustancia de ensayo (exclusivamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de ensayo en dimetilsulfóxido) y se calculan los valores de  $CI_{50}$  a partir de las relaciones de concentración-efecto.

**a.3) Determinación de la selectividad**

5 Para la detección de la selectividad de las sustancias respecto a la inhibición de trombina y factor Xa, se analiza en las sustancias de ensayo su inhibición de otras serinproteasas humanas como factor XIIa, factor XIa, tripsina y plasmina. Para la determinación de la actividad enzimática del factor XIIa (10 nmol/l de Kordia), factor XIa (0,4 nmol/l de Kordia), tripsina (83 mU/ml de Sigma) y plasmina (0,1 µg/ml de Kordia), se disuelven estas enzimas (tampón Tris 50 mmol/l [C,C,C-tris(hidroximetil)aminometano], cloruro de sodio 100 mmol/l, 0,1% de BSA [seroalbúmina bovina],  
 10 cloruro de calcio 5 mmol/l, pH 7,4) y se incuban durante 15 min con sustancia de ensayo a distintas concentraciones en dimetilsulfóxido así como con dimetilsulfóxido sin sustancia de ensayo. A continuación, se inicia la reacción enzimática mediante la adición de los correspondientes sustratos (H-Pro-Phe-Arg-AMC 5 µmol/l de Bachem para factor XIIa, Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC 5 µmol/l de Bachem para tripsina, Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC 5 µmol/l de Bachem para factor XIa, MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC 50 µmol/l de Bachem para plasmina). Después de un tiempo de  
 15 incubación de 30 min a 22°C, se mide la fluorescencia (excitación: 360 nm, emisión: 460 nm). Se comparan las emisiones medidas de las preparaciones de ensayo con sustancia de ensayo con las preparaciones de control sin sustancia de ensayo (exclusivamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de ensayo en dimetilsulfóxido) y se calculan los valores de  $CI_{50}$  a partir de las relaciones de concentración-efecto.

**a.4) Determinación del efecto inhibitor del factor Xa de los inhibidores potenciales en muestras de plasma**

20 Para la determinación de la inhibición del factor Xa en muestras de plasma, se activa el factor Xa presente en el plasma mediante una proteasa de veneno de serpiente de cascabel. A continuación, se mide la actividad de factor Xa o su inhibición por inhibidores potenciales mediante la adición de un sustrato cromogénico.

Se disuelven las sustancias a ensayar a distintas concentraciones en dimetilsulfóxido y se diluyen con disolución acuosa de refluidano (10 µg/ml). Se mezclan en placas de fondo plano de 96 pocillos transparentes 30 µl de plasma con citrato (Octapharma) con 10 µl de la dilución de sustancia. Después, se añaden 20 µl de una disolución de  
 25 veneno de serpiente de cascabel (veneno de víbora Russel (RVV); reactivo RVV: Pentapharm 121-06, concentración final 0,6 mU) en un tampón de disolución acuosa de cloruro de calcio (concentración final de cloruro de calcio 0,05 M) o 20 µl de disolución acuosa de cloruro de calcio (concentración final de cloruro de calcio 0,05 M) sin reactivo RVV (como referencia de muestra no estimulada). Después de la adición de 20 µl de sustrato ChromozymX  
 30 (concentración final 1,6 mmol/l, Bachem L-1565, diluido en agua), se mide en SpectraFluor Reader con un filtro de medida de 405 nm durante 20 minutos cada minuto. Se realiza la estimación del valor de  $CI_{50}$  cuando se alcanza aproximadamente un 70% de la señal máxima (aprox. 12 min).

Se exponen los datos de actividad representativos de este ensayo en la siguiente tabla 1:

Tabla 1

Nº de ejemplo	$CI_{50}$ [nM]
2	21
6	70
8	167
10	40

35

**a.5) Determinación del efecto inhibitor de trombina de los inhibidores potenciales en muestras de plasma**

Se disuelven las sustancias a ensayar a distintas concentraciones en dimetilsulfóxido y se diluyen con agua. Se mezclan en placas de fondo plano de 96 pocillos blancas 20 µl de dilución de sustancia con 20 µl de disolución de ecarina (reactivo ecarina, compañía Sigma E-0504, concentración final 20 mU por preparación) en tampón de Ca  
 40 (Hepes 200 mM + cloruro de sodio 560 mM + cloruro de calcio 10 mM + 0,4% de PEG) o con 20 µl de tampón de Ca (como control no estimulado). Además, se añaden 20 µl de sustrato de trombina fluorogénico (compañía Bachem I-1120, concentración final 50 µmol/l) y 20 µl de plasma con citrato (compañía Octapharma) y se homogeneiza bien. Se mide la placa en SpectraFluorplus Reader con un filtro de excitación de 360 nm y filtro de emisión de 465 nm durante 20 minutos cada minuto. Se realiza la estimación del valor de  $CI_{50}$  cuando se alcanza aproximadamente un  
 45 70% de la señal máxima (aprox. 12 min).

Se exponen en la siguiente tabla 2 los datos de actividad representativos de este ensayo:

Tabla 2

Nº de ejemplo	Cl <sub>50</sub> [nM]
2	198
6	186
8	16
10	74

#### a.6) Ensayo de generación de trombina (trombograma)

5 Se determina el efecto de las sustancias de ensayo sobre el trombograma (ensayo de generación de trombina según Hemker) *in vitro* en plasma humano (Octaplas® de la compañía Octapharma). En el ensayo de generación de trombina según Hemker, se determina la actividad de la trombina en plasma coagulado mediante la medida de los productos de escisión fluorescentes del sustrato I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem). Para iniciar la reacción de coagulación, se usan reactivos de la compañía Thrombinoscope (reactivo PPP: factor tisular recombinante 30 pM, fosfolípidos 24 µM en HEPES). Se lleva a cabo la reacción en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o del correspondiente disolvente. Además, se usa un calibrador de trombina de la compañía Thrombinoscope cuya actividad amidolítica es necesaria para el cálculo de la actividad trombina en una muestra de plasma.

15 La práctica del ensayo se realiza según los datos del fabricante (Thrombinoscope BV): se incuban 4 µl de la sustancia de ensayo o del disolvente, 76 µl de plasma y 20 µl de reactivo PPP o calibrador de trombina durante 5 min a 37°C. Después de la adición de 20 µl de sustrato de trombina 2,5 mM en Hepes 20 mM, BSA 60 mg/ml, cloruro de calcio 102 mM, se mide la generación de trombina durante 12 min cada 20 s. Se lleva a cabo la medida con un fluorómetro (Fluoroskan Ascent) de la compañía Thermo Electron, que está equipado con un par de filtrado de 390/460 nm y un dispensador. Mediante el uso de "software Thrombinoscope", se calcula el trombograma y se representa gráficamente. Se calculan los siguientes parámetros: tiempo muerto, tiempo hasta el pico, pico, ETP (potencial de trombina endógena) y cola de inicio.

#### a.7) Determinación del efecto anticoagulante

25 Se determina el efecto anticoagulante de las sustancias de ensayo en plasma humano, de conejo y de rata. Para ello, se extrae sangre usando una disolución de citrato de sodio 0,11 M como receptora a una relación de mezcla de citrato de sodio/sangre de 1/9. Se mezcla bien la sangre inmediatamente después de la extracción y se centrifuga durante 15 minutos a aprox. 4000 g. Se separa por pipeteo el sobrenadante.

30 Se determina el tiempo de protrombina (PT, sinónimo: tiempo de tromboplastina, Quick-Test) en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o del correspondiente disolvente con un kit de ensayo comercial (Neoplastin® de la compañía Boehringer Mannheim o Hemoliance® RecombiPlastin de la compañía Instrumentation Laboratory). Se incuban los compuestos de ensayo durante 3 minutos a 37°C con el plasma. A continuación, se desencadena la coagulación mediante la adición de tromboplastina y se determina el momento de inicio de la coagulación. Se estima la concentración de sustancia de ensayo que efectúa una duplicación del tiempo de protrombina.

35 Se determina el tiempo de trombina (TT) en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o del correspondiente disolvente con un kit de ensayo comercial (reactivo trombina de la compañía Roche). Se incuban los compuestos de ensayo durante 3 minutos con el plasma. A continuación, se desencadena la coagulación mediante la adición del reactivo trombina y se determina el momento de inicio de la coagulación. Se estima la concentración que efectúa una duplicación del tiempo de trombina.

40 Se determina el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o el correspondiente disolvente con un kit de ensayo comercial (reactivo PTT de la compañía Roche). Se incuban los compuestos de ensayo durante 3 minutos a 37°C con el plasma y el reactivo PTT (cefalina, caolín). A continuación, se desencadena la coagulación mediante la adición de cloruro de calcio 25 mM y se determina el momento de inicio de la coagulación. Se estima la concentración de sustancia de ensayo que efectúa una duplicación del APTT.

#### 45 a.8) Tromboelastografía (tromboelastograma)

La tromboelastografía se lleva a cabo con ayuda de un tromboelastógrafo ROTEM de la compañía Pentapharm y los accesorios de cubeta y sonda parte de él. La medida se realiza en sangre entera que se ha extraído anteriormente

en tubos Monovette con citrato de sodio de la compañía Sarstedt. Se mantiene la sangre en movimiento en los tubos Monovette con ayuda de un agitador y se preincuba durante 30 min a 37°C. Se prepara una disolución madre 2 M de cloruro de calcio en agua. Se diluye ésta 1:10 con disolución acuosa de cloruro de sodio al 0,9%. Para la medida, se disponen 20 µl de esta disolución de cloruro de calcio 200 mM en la cubeta (concentración final de cloruro de calcio 12,5 mM). Se añaden 3,2 µl de sustancia o disolvente. Se inicia la medida mediante la adición de 300 µl de sangre completa. Después de la adición, se pipetea de un lado para otro con puntas de pipeta sin producir burbujas de aire. Se realiza la medida durante 2,5 horas o se detiene al inicio de la fibrinólisis. Para la valoración, se determinan los siguientes parámetros: CT (tiempo de coagulación/ [s]), CFT (tiempo de formación de coágulo/ [s]), MCF (consistencia máxima de coágulo / [mm]) y ángulo alfa [°]. Los puntos de medida se recaban cada 3 segundos y se representan gráficamente en el eje y como MCF [mm] y en el eje x como tiempo [s].

#### a.9) Inhibición de los factores de coagulación trombina y factor Xa unidos a trombo

Los coágulos sanguíneos que se forman antes del inicio de la terapia con anticoagulantes, durante las pausas de la terapia o a pesar de la terapia, contienen grandes cantidades de factores de coagulación que pueden promover una formación progresiva de trombos. Estos factores de crecimiento están sólidamente unidos al trombo y no pueden eliminarse por lavado. En determinadas situaciones clínicas, puede aparecer por ello un riesgo para los pacientes. En los ensayos mencionados a continuación, pueden detectarse tanto trombina como FXa con actividad biológica (procoagulante) en trombos humanos.

##### Trombos formados *in vitro*

Se forman trombos *in vitro* a partir de plasma humano y se analiza la actividad de los factores de coagulación trombina y FXa unidos. Para ello, se mezclan 300 µl de plasma con 30 µl de vesículas lipídicas y 30 µl de una disolución acuosa de cloruro de calcio en una placa de 48 MTP, y se incuba durante 30 min. Se llevan a cabo ésta y las etapas siguientes a 37°C y con movimiento constante (300 rpm). Se transfieren los trombos formados a una nueva placa de 48 MTP y se lavan con disolución de cloruro de sodio al 0,9% dos veces durante 10 min, secándose el trombo con papel de filtro entre los procesos de lavado. Se transfiere el trombo a tampón B (tampón Veronal de Owren, 1% de BSA) y se incuba durante 15 min, se seca con papel de filtro y se incuba durante 30 min en sustancia de ensayo a distintas concentraciones en tampón B. A continuación, se lavan los coágulos dos veces como se describe anteriormente. Se secan los trombos y se transfieren a tampón D: (240 µl de tampón Veronal de Owren, 1% de BSA y cloruro de calcio 15,6 mM) y con o sin protrombina 0,6 µM durante 45 min. Se detiene la reacción mediante 75 µl de disolución de EDTA al 1%. Se mide la actividad de trombina separadamente en trombo en tampón A (Na<sub>2</sub>EDTAx2H<sub>2</sub>O 7,5 mM, cloruro de sodio 175 mM, 1% de BSA, pH 8,4) o en el sobrenadante de la última etapa. Para ello, se utiliza el sustrato I-1120 a concentraciones finales 50 µM y se mide la fluorescencia resultante en un lector de placas de fluorescencia (360/465nm).

La actividad de esta trombina unida a trombo no puede reprimirse a concentraciones terapéuticamente relevantes mediante un inhibidor selectivo de FXa. Por el contrario, ésta puede inhibirse con inhibidores de FIIa/Fxa duales o un inhibidor de FIIa de referencia.

Después de la adición de protrombina, se forma trombina nueva en presencia de FXa unido a trombo (complejo de protrombinasa) que se detecta mediante el sustrato fluorescente. Esta nueva formación de trombina no puede impedirse mediante un inhibidor de trombina puro, sino mediante inhibidores de FIIa/FXa duales o el inhibidor de referencia inhibidor selectivo de FXa.

Se ensaya la actividad biológica de la actividad de trombina unida a trombo mediante la adición de fibrinógeno marcado fluorescente que se transforma en fibrina mediante trombina activa y se une el trombo. Para ello, se forma el trombo como se describe anteriormente y se incuba en 250 µl de una disolución de fibrinógeno marcada con Alexa488 (100 µg/ml) y 30 µl de una disolución acuosa de cloruro de calcio 100 mM (con o sin sustancias de ensayo a distintas concentraciones). Se mide la fluorescencia del sobrenadante en un lector de placas de fluorescencia a una longitud de onda adecuada. Además, se lavan los trombos cuatro veces respectivamente durante 15 min y se evalúa microscópicamente la fluorescencia. La caída de fluorescencia del sobrenadante y el aumento de fluorescencia de los trombos pueden inhibirse mediante inhibidores de FIIa/FXa duales, pero no mediante el inhibidor de referencia de FXa.

##### Trombos intracardiacos generados *in vivo* (material de pacientes)

Se repiten los análisis en trombos que se han extraído de pacientes en el marco de operaciones cardiacas del ventrículo izquierdo. Para ello, se descongelan los trombos y se dividen en trozos (10–100 mg de peso húmedo). Se utilizan los trombos, según el protocolo, lavados varias veces o sin lavar y se mide la actividad trombina con el sustrato I-1120 (concentración final 100 µM) análogamente al procedimiento anteriormente descrito.

**a.10) Diagnóstico especial de alteraciones de la coagulación y función de órganos en ratones y ratas endotoxémicos**

Complejos de trombina-antitrombina

Los complejos de trombina-antitrombina (en adelante designados como "TAT") son una medida de la trombina formada endógenamente mediante activación de la coagulación. Los TAT se determinan mediante un ensayo ELISA (Enzygnost TAT micro, Dade-Behring). Se obtiene plasma a partir de sangre con citrato mediante centrifugación. Se añaden 50 µl de tampón de muestra TAT a 50 µl de plasma, se agitan un corto tiempo y se incuban durante 15 min a temperatura ambiente. Se extraen por succión las muestras y se lava el pocillo 3 veces con tampón de lavado (300 µl/pocillo). Se sacuden las placas entre los procesos de lavado. Se añade disolución de conjugado (100 µl) y se incuban durante 15 min a temperatura ambiente. Se extraen por succión las muestras y se lava el pocillo 3 veces con tampón de lavado (300 µl/pocillo). A continuación, se añade sustrato cromogénico (100 µl/pocillo), se incuban durante 30 min en la oscuridad a temperatura ambiente, se añade disolución de paro (100 µl/pocillo) y se mide la formación de color a 492 nm (lector de placas Sapphire).

Parámetros de función de órganos

Se determinan distintos parámetros con los cuales pueden extraerse conclusiones sobre la limitación de la función de distintos órganos internos por la toma de LPS, y puede evaluarse el efecto terapéutico de las sustancias de ensayo. Se centrifuga sangre con citrato o dado el caso sangre con heparina-litio y se determinan los parámetros a partir del plasma. Se recabaron típicamente los siguientes parámetros: creatinina, urea, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), bilirubina total, lactato deshidrogenasa (LDH), proteína total, albúmina total y fibrinógeno. Los valores dan información sobre la función de riñones, hígado, sistema circulatorio y vasos.

Parámetros de inflamación

Puede detectarse la extensión de la reacción de inflamación desencadenada por endotoxina a partir del aumento de los mediadores de la inflamación en el plasma, por ejemplo, interleucinas (1, 6, 8 y 10), factor de necrosis tumoral alfa o proteína quimiotáctica de monocitos 1. Para ello, pueden usarse ELISA o el sistema Luminex.

**b) Determinación del efecto antitrombótico (in vivo)****b.1) Modelo de derivación arteriovenosa y hemorragia (ratas de modelo combinado)**

Se anestesian ratas macho en ayunas (cepa: HSD CPB:WU) con un peso de 300-350 g con inactina (150–180 mg/kg). Se desencadena la formación de trombo en una derivación arteriovenosa según los procedimientos descritos por Christopher N. Berry y col., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214. Para ello, se exponen la vena yugular izquierda y la arteria carótida derecha. Se pone una derivación extracorpórea mediante un tubo de polietileno de 10 cm de longitud (PE 60) entre ambos vasos. Este tubo de polietileno está ligado a la mitad con un tubo de polietileno adicional de 3 cm de longitud (PE 160) que contiene un hilo de nailon cardado y dispuesto en lazo para la producción de una superficie trombogénica. Se mantiene la circulación extracorpórea durante 15 minutos. Después, se retira la derivación y se pesa inmediatamente el hilo de nailon con el trombo. Se había estimado el peso vacío del hilo de nailon antes del inicio del ensayo.

Para la determinación del tiempo de hemorragia, se corta inmediatamente después de la apertura de la circulación de derivación la punta de la cola de las ratas 3 mm con una cuchilla de afeitarse. Se pone la cola en disolución fisiológica de sal común calentada a 37°C y se observa la hemorragia de la herida de corte durante 15 min. Se estiman el tiempo hasta la detención de la hemorragia durante al menos 30 s (tiempo de hemorragia inicial), el tiempo de hemorragia total durante 15 minutos (tiempo de hemorragia acumulado), así como la cantidad de pérdida de sangre mediante determinación fotométrica de la hemoglobina recogida.

Se administran las sustancias de ensayo antes de la colocación de la circulación extracorpórea y del corte de la punta de la cola por vía intravenosa por la vena yugular contralateral en forma de inyección intravenosa rápida única con posterior infusión continua o mediante sonda esofágica a animales despiertos.

**c) Determinación de la farmacocinética (in vivo)**

Para la determinación de la farmacocinética *in vivo*, se administran por vía intravenosa u oral a ratones, ratas, perros o monos las sustancias de ensayo disueltas en distintos agentes de formulación (por ejemplo, plasma, etanol, DMSO, PEG400, etc.) o mezclas de estos solubilizantes. Se realiza la administración intravenosa a elección en forma de inyección intravenosa rápida o infusión. Las dosis administradas se encuentran en el intervalo de 0,1 a 5 mg/kg. Se extraen muestras de sangre mediante un catéter o en forma de plasma post-mortem en distintos momentos durante un intervalo de hasta 26 h. Además, se obtienen parcialmente también muestras de órganos, tejidos y orina. Se realiza la determinación cuantitativa de las sustancias en las muestras de ensayo mediante muestras calibradas que se adaptan a la matriz respectiva. Las proteínas contenidas en las muestras se separan mediante precipitación con acetonitrilo o metanol. A continuación, se separan las muestras mediante HPLC en un dispositivo 2300 HTLC (Cohesive Technologies, Franklin, MA, EE.UU) usando columnas de fase inversa. El sistema de HPLC está acoplado mediante una interfaz Turbo Ion Spray con un espectrómetro de masas de cuádrupolo triple API 3000 (Applied Biosystems, Darmstadt, Alemania). Se realiza la valoración de la variación con el tiempo de la concentración de plasma usando un programa de valoración cinética validado.

Se analiza la afinidad de una sustancia por una proteína de transporte mediante ensayo *in vitro* en un ensayo de flujo usando células caco-2 o células que sobreexpresan un transportador específico (Troutman MD, Thakker DR, Pharm. Res. 20 (8) 1210- 1224 (2003); Schwab D, Fischer H, Tabatabaei A, Poli S, Huwyler J, J. Med. Chem. 46, 1716-1725 (2003); Merino G, Jonker JW, Wagenaar E, Pulido MM, Molina AJ, Álvarez AI, Schinkel AH, Drug Metab. Dispos. 33 (5) 614- 618 (2005)). Para ello, se cultivan las células en placas de filtro de 24 ó 96 pocillos durante 4 a 15 días. Para la determinación de la permeación, se añaden las sustancias en tampón HEPES de forma apical (A) o basal (B) a las células y se incuban durante 2 h. Después de 0 h y 2 h, se toman muestras de los compartimentos cis y trans y se analizan mediante CL-EM/EM. Se calcula el valor de Papp mediante la fórmula publicada por Schwab y col. Se clasifica una sustancia como de transporte activo si la relación de Papp (B-A)/Papp (A-B) es  $> 2$  o  $< 0,5$ .

10 **d) Determinación del efecto en la endotoxemia (*in vivo*)**

Se lleva a cabo el análisis en ratas o ratones. En el modelo de ratones (NMRI, machos), se administra por vía intraperitoneal LPS (*Escherichia coli* serotipo 055:B5, Sigma-Aldrich) a 50 mg/kg. Se administran las sustancias de ensayo hasta 1 hora antes de la inyección de LPS por vía intravenosa en la vena de la cola, por vía subcutánea, interaperitoneal o mediante sonda esofágica. 4 horas después de la administración de LPS, se anestesia el animal (Ketavet/Rompun) y se abre quirúrgicamente el abdomen. Se inyecta disolución de citrato de sodio (al 3,2% p/v) (fórmula: peso corporal en g / 13 veces 100 µl) en la vena cava inferior y se extrae sangre después de 30 s (aprox. 1 ml). Se determinan a partir de la sangre distintos parámetros, por ejemplo, los componentes sanguíneos celulares (particularmente eritrocitos, leucocitos y trombocitos), el nivel de lactato, la activación de la coagulación (TAT) o parámetros de disfunción de órganos o de insuficiencia de órganos y mortalidad.

20 **e) Descripción metodológica de ensayos de DIC en rata**

Se inyecta por vía intravenosa en ratas Wistar macho LPS (*E. coli* O55 B5, fabricante Sigma, disuelto en PBS) a una dosificación de 250 µg/kg en la vena de la cola (volumen de administración 2 ml/kg). Se administra la sustancia de ensayo disuelta en PEG 400/H<sub>2</sub>O a 60%/40% por vía oral (volumen de administración 5 ml/kg) 30 minutos antes de la inyección de LPS. 1, 5 ó 4 horas después de la inyección de LPS, se desangran los animales con anestesia letal (Trapanal® 100 mg/kg i.p.) mediante punción cardiaca y se obtiene el plasma con citrato para la determinación de fibrinógeno, PT, TAT y recuento de plaquetas. Opcionalmente, se obtiene el suero para la determinación de las enzimas hepáticas, parámetros de función renal y citocinas. Se determinan TNF $\alpha$  y IL-6 con ELISA obtenibles comercialmente (R&D Systems).

30 Pueden medirse también parámetros directos de la función de órganos, por ejemplo, presiones ventriculares izquierda y derecha, presión arterial, excreción de orina y gases sanguíneos y estado ácido/base.

**C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas**

Los compuestos según la invención pueden transformarse del modo siguiente en preparados farmacéuticos:

**Comprimidos:**

Composición:

35 100 mg del compuesto según la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (compañía BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

Preparación:

40 Se granula la mezcla de compuesto según la invención, lactosa y almidón con una disolución al 5% (m/m) de PVP en agua. Se mezcla el granulado después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Se comprime esta mezcla con una prensa de comprimidos habitual (para el formato del comprimido, véase anteriormente). Se usa como valor de referencia para la compresión una fuerza de compresión de 15 kN.

**Suspensión de administración oral:**

Composición:

45 1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (al 96%), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la compañía FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

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

Preparación:

50 Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto según la invención a la suspensión. Se realiza la adición de agua con agitación. Se agita hasta la terminación del hinchamiento del Rhodigel durante aprox. 6 h.

**Disolución de administración oral:**

Composición:

500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 20 g de disolución oral.

5 Preparación:

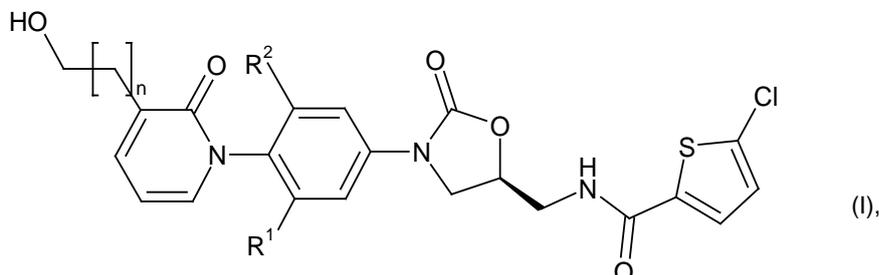
Se suspende el compuesto según la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se continúa el proceso de agitación hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

**Disolución i .v.:**

10 Se disuelve el compuesto según la invención a una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, disolución isotónica de cloruro de sodio, disolución de glucosa al 5% y/o disolución de PEG 400 al 30%). Se esteriliza por filtración la disolución y se envasa en envases de inyección estériles y exentos de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



en la que

5 n representa el número 0, 1 2 ó 3,

R<sup>1</sup> representa cloro, trifluorometoxi, metilo, etilo, n-propilo, metoxi, metoximetilo o etoximetilo,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o metilo,

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

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado porque**

10 n representa el número 0, 1 ó 2,

R<sup>1</sup> representa cloro, trifluorometoxi, metilo, n-propilo, metoxi o metoximetilo,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o metilo,

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

3. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado porque**

15 n representa el número 0, 1 ó 2,

R<sup>1</sup> representa metilo, metoxi o metoximetilo,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

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

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque**

20 n representa el número 1 ó 2,

R<sup>1</sup> representa metilo,

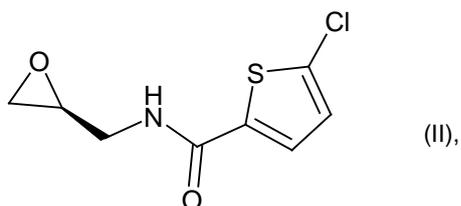
R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

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

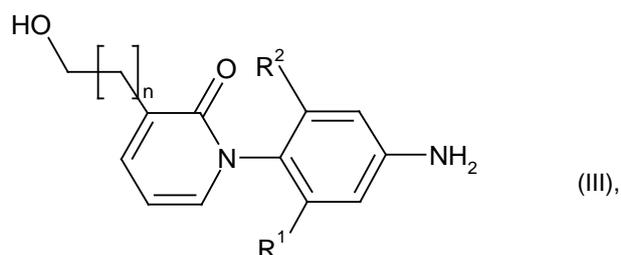
5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales según la reivindicación 1, **caracterizado porque**

25

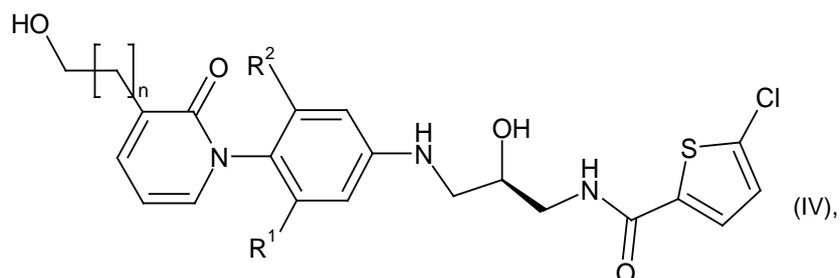
[A] se hace reaccionar el compuesto de fórmula



en la primera etapa con un compuesto de fórmula



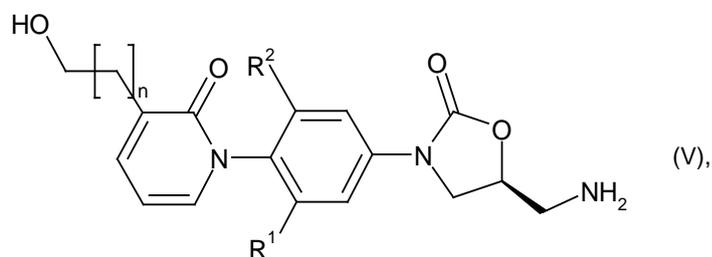
en la que n, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado dado en la reivindicación 1,  
hasta un compuesto de fórmula



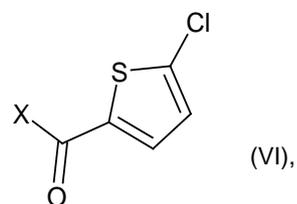
5 en la que n, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado dado en la reivindicación 1,  
y en la segunda etapa se cicla en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno hasta un compuesto de fórmula (I),

o

[B] se hace reaccionar un compuesto de fórmula



10 en la que n, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado dado en la reivindicación 1,  
con un compuesto de fórmula



en la que

- 15 X representa halógeno, preferiblemente bromo o cloro, o hidroxilo.
6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
7. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
8. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.
- 20

9. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para impedir la coagulación sanguínea *in vitro*.
10. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un coadyuvante inerte no tóxico farmacéuticamente adecuado.
- 5 11. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un principio activo adicional.
12. Medicamento según la reivindicación 10 ó 11 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.
- 10 13. Procedimiento para impedir la coagulación sanguínea *in vitro*, **caracterizado porque** se añade una cantidad anticoagulante eficaz de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4.
14. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión pulmonar.
15. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de sepsis, síndrome inflamatorio sistémico (SIRS), disfunción orgánica séptica, insuficiencia orgánica séptica e insuficiencia multiorgánica, síndrome disneico agudo (ARDS), lesión pulmonar aguda (ALI), choque séptico, DIC ("coagulación intravascular diseminada") y/o de insuficiencia orgánica séptica.
- 15 16. Compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.