

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 422**

51 Int. Cl.:
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4439

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08773422 .4**
96 Fecha de presentación: **13.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2167499**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2010**

54 Título: **Oxazolidinonas sustituidas y su uso**

30 Prioridad:
20.06.2007 DE 102007028406

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.03.2012

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

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

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 377 422 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

Oxazolidinonas sustituidas y su uso.

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

La coagulación sanguínea es un mecanismo de protección del organismo, con cuya ayuda se pueden “sellar” de forma rápida y segura defectos en la pared de los vasos. De este modo se puede evitar o minimizar una pérdida de sangre. La contención de la hemorragia tras lesión del vaso se realiza esencialmente con el sistema de coagulación, en el que se desencadena una cascada enzimática de reacciones complejas de proteínas del plasma. A este respecto toman parte múltiples factores de coagulación sanguínea, a partir de cada uno de ellos, tan pronto son activados, se transforma el precursor inactivo siguiente respectivamente en su forma activa. Al final de la cascada se produce la transformación 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 dan lugar a una ruta de reacción conjunta de finalización. A este respecto se atribuyen a los factores Xa y IIa (trombina) papeles clave.

El factor Xa une las señales de ambas rutas de coagulación ya que se genera tanto con factor VIIa/factor de tejido (ruta extrínseca) como también el complejo tenasa (ruta intrínseca) mediante transformación del factor X. La serinoproteasa Xa activada escinde la protrombina en trombina.

La trombina transmite mediante un conjunto de reacciones las señales desde la cascada al estado de coagulación de la sangre. La trombina escinde directamente fibrinógeno en fibrina. Esta activa el factor XIII necesario para la estabilización del coágulo de fibrina en factor XIIIa. Adicionalmente la trombina es un potente desencadenante de la agregación de los trombocitos (por activación de PAR-1), que provoca igualmente una contribución considerable en la hemostasia. Mediante la activación de TAFI (inhibidor de fibrinólisis activable con trombina) en TAFIa la trombina en el complejo con trombomodulina inhibe la eliminación del coágulo. La activación de factores V y VIII conduce a la potenciación de la producción de trombina y con ello de nuevo al refuerzo de la reacción de coagulación, que actúa en el complejo con proteína C activada con trombomodulina contra esta producción de trombina reforzada e impide así la sobrevenida de la hemostasia (trombosis).

Además del factor X y trombina que se encuentran libres en la sangre se conocen también formas unidas. Durante la generación de un coágulo de fibrina se unen trombina y protrombinasa (factor Xa en el complejo) al esqueleto de fibrina. Estas moléculas de enzima poseen adicionalmente actividad y no pueden inhibirse con la anti-trombina III propia del cuerpo. Por tanto los coágulos poseen así un potencial coagulativo general.

En el transcurso de muchas enfermedades cardiovasculares y metabólicas se llega a consecuencia de factores sistémicos como, por ejemplo, hiperlipidemias, diabetes o tabaquismo, como consecuencia de cambios en el flujo sanguíneo con estasis, como por ejemplo en la fibrilación articular o a consecuencia de alteraciones patológicas de la pared de los vasos, por ejemplo, disfunciones del endotelio o aterosclerosis, a una mayor tendencia de la activación de coagulación y trombocitos. Esta hemostasia no deseada y excesiva puede conducir mediante formación de trombos ricos en fibrina y plaquetas a enfermedades tromboembólicas y complicaciones trombóticas con estados de riesgo para la vida.

La hemostasia está sujeta a un mecanismo de regulación complejo. Una activación no controlada del sistema de coagulación o una inhibición defectuosa de los procesos de activación puede provocar la formación de trombosis locales o embolias en los vasos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades del corazón. Esto puede conducir a enfermedades trombóticas o tromboembólicas graves. Adicionalmente una hipercoagulabilidad sistémica puede conducir a una coagulopatía por consumo en el marco de una coagulación intravascular diseminada. Las complicaciones tromboembólicas se producen además en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorporales, como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas coronarias y prótesis endovasculares.

Las enfermedades tromboembólicas son las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países industrializados [Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, quinta edición, 1997, W.B. Saunders Company, Philadelphia].

Los anticoagulantes conocidos del estado de la técnica, es decir, sustancias para la inhibición o reducción de la coagulación sanguínea, presentan distintas desventajas, frecuentemente de importancia. En la práctica un procedimiento de tratamiento o profilaxis eficiente de enfermedades tromboembólicas se revela como muy difícil e insatisfactorio.

En la terapia y profilaxis de enfermedades tromboembólicas es de uso, por un lado, la heparina, que se administra por vía parenteral o subcutánea. Debido a las propiedades farmacocinéticas favorables se prefiere concretamente hoy en día de forma creciente heparina de bajo peso molecular; sin embargo tampoco se pueden evitar las desventajas conocidas señaladas a continuación, que se dan en la terapia con heparina. De este modo la heparina no es efectiva por vía oral y posee sólo un semiperiodo de vida biológico comparativamente bajo. Adicionalmente se

produce un elevado riesgo de hemorragia, de forma particular se pueden dar hemorragias cerebrales y hemorragias en el tracto gastrointestinal, y se puede llegar a trombopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis [Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257ª edición, 1994, editorial Walter de Gruyter, página 610, palabra clave "Heparin"; Römpf Lexikon Chemie, Versión 1.5, 1998, editorial Georg Thieme, Stuttgart, palabra clave "Heparin"]. Las heparinas de bajo peso molecular poseen en concreto una menor probabilidad para la formación de una trombocitopenia inducida por heparina, pero también se pueden aplicar por vía subcutánea. Esto es también válido para Fondaparinux, un inhibidor del factor Xa selectivo, producido de forma sintética con un prolongado semiperiodo de vida biológico.

Una segunda clase de anticoagulantes lo representan los antagonistas de la vitamina K. A estos pertenecen, por ejemplo, 1,3-indanodionas, pero sobre todo compuestos como warfarina, fenprocumona, dicumarol y otros derivados de cumarina que inhiben no selectivamente la síntesis de distintos productos de determinados factores de coagulación que dependen de la vitamina K en el hígado. Condicionado por el mecanismo de acción se produce el efecto sólo muy lentamente (tiempo de latencia hasta la llegada del efecto de 36 a 48 horas). Los compuestos se pueden administrar por vía oral, pero debido al elevado riesgo de hemorragia y al estrecho índice terapéutico es necesario un ajuste individual y observación del paciente costosos [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]. Adicionalmente se describen otros efectos secundarios como trastornos gastrointestinales, caída de cabello y necrosis de piel.

Además se usan en menor extensión inhibidores de trombina. La hirudina es una proteína que inhibe la trombina muy potente. En forma recombinante se aplica por vía intravenosa como anticoagulante de reserva. Con bivalirudina se encuentra disponible una pieza de 20 aminoácidos de hirudina, que presenta un periodo de semivida biológico muy corto y tampoco se encuentra disponible por vía oral. Lo mismo sirve para el inhibidor de trombina de bajo peso molecular no peptídico argatrobán [J.H.Sohn, y col. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2001, 57, 606-613; T. Galdwell *Clin. Ther.* 2002, 24, 38-5S; G.Escolar, *Drugs of Today* 2006, 42, 223].

Una terapia adicional prevé la única inhibición 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 en anticoagulation: Rationales for target positioning" *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2003, 4, 264-271; U.J. Ries, W. Wienen, "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-Garcia y col., "Progress en 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 efectivos como inhibidores del factor Xa en modelos animales. Se conoce hasta ahora un gran número de inhibidores del factor Xa directos [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 en el documento WO 01/47919 (US 2003153610) y WO 2007039134) oxazolidinonas como inhibidores del factor Xa de bajo peso molecular no peptídicos.

Recientemente se han descrito preparados en los que se ensayaron inhibidores de trombina y factor Xa de bajo peso molecular en distintas relaciones de mezcla *in-vitro* e *in-vivo*. A este respecto se evidenció un potencial sinérgico fuerte. Con tanogitrán se ha descrito una sustancia de bajo peso molecular que inhibe tanto la trombina como también el factor Xa, pero que posee una preferencia fuerte por la inhibición de la trombina. Esta sustancias que se encuentra en desarrollo no se encuentra biodisponible por vía oral.

En medicamentos antitrombóticos la amplitud terapéutica es de gran importancia: la distancia entre la dosis de efecto terapéutico para la inhibición de la coagulación y la dosis a la que pueden aparecer las hemorragias, debería ser lo más grande posible, de modo que se consiga una actividad terapéutica máxima con mínimo perfil de riesgo.

Como muestran los experimentos con mezclas de inhibidores de trombina y factor Xa de bajo peso molecular, compuestos que inhiben tanto la trombina como también el factor Xa poseen, mediante su carácter dual, un sinergismo especialmente fuerte y con ello pueden combatir de forma especialmente efectiva la generación de trombos. De este modo los compuestos inhiben las dos enzimas decisivas de la cascada de coagulación, sin que se deban bloquear las enzimas individuales por completo. El resto sobrante en factor Xa y trombina conduce a una hemostásis intacta y por tanto a una amplitud terapéutica especialmente ventajosa. En un modelo de derivación arteriovenosa en conejos se pudo demostrar que la administración conjunta de dosificaciones antitrombóticamente efectivas débiles del inhibidor de FXa selectivo PD0313052 y del inhibidor de trombina selectivo argatrobán conducen a un efecto antitrombótico fuerte sobreaditivo. Además no se observó en la combinación de dosis individuales con el efecto sinérgico máximo intensificación alguna de hemorragias. Estas observaciones pueden llevar a la conclusión de que la inhibición simultánea de trombina y FXa agranda la amplitud terapéutica en relación a la distancia del efecto antitrombótico respecto al riesgo de hemorragia (*Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4:

834-841).

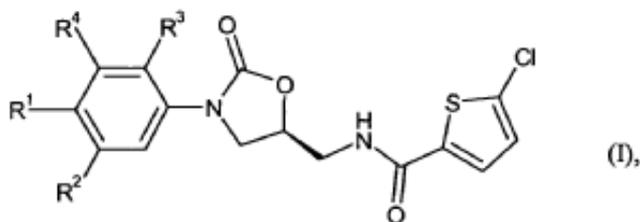
Este sinergismo se evidencia con especial claridad considerando el desarrollo de tiempo de protrombina en función de la concentración de sustancia en comparación directa con inhibidores de factor Xa y trombina puros. Este efecto fuerte sobre los dos enzimas decisivos de la cascada de coagulación se considera como especialmente ventajoso cuando se da un riesgo elevado de formaciones de trombos o cuando la formación de trombos puede conducir a una enfermedad fatal. Ambos aparecen por ejemplo en las enfermedades aterotrombóticas del ámbito del síndrome coronario agudo o la situación tras un infarto de miocardio agudo.

Adicionalmente compuestos que inhiben tanto la trombina como también el factor Xa, al contrario que las heparinas, hirudina y antagonistas de vitamina K, también serían activos frente a factores de coagulación relacionados con el coágulo de fibrina. La limitación del potencial trombotico de un coágulo ya presente es un punto crítico en la prevención de una oclusión arterial. Esto se vuelve especialmente efectivo con la inhibición tanto de la actividad de trombina presente como también de la formación de nueva trombina en el coágulo. Mientras que un inhibidor de trombina puro no puede impedir la producción de trombina a largo plazo por el complejo protrombinasa que contiene el factor Xa unido al coágulo y el efecto inhibitorio se puede sobrecompensar con una coagulación fuertemente estimulada de la trombina producida en grandes cantidades, los inhibidores del factor Xa puro no pueden inhibir la actividad de trombina ya presente. Debido a que estos ya no se pueden inhibir con los mecanismos fisiológicos esta trombina unida al coágulo representa un riesgo especialmente alto. En contraposición a esto los compuestos duales, es decir, compuestos que inhiben tanto la trombina como también el factor Xa, son capaces de inhibir tanto la producción de trombina como también la actividad de la trombina en coágulos y con ello evitar también el crecimiento potencial del coágulo.

El documento US 2006069260 describe la síntesis de N-aril-piridonas.

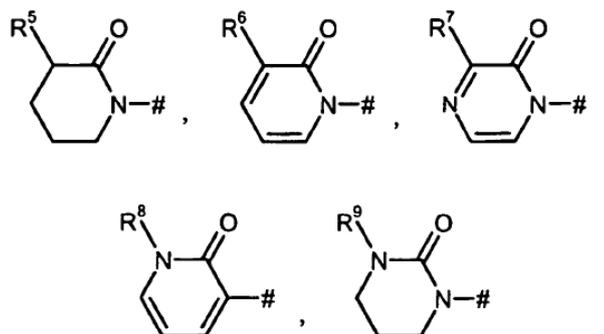
Un objetivo de la presente invención es por tanto la preparación de compuestos duales, es decir, compuestos que inhiben tanto la trombina como también el factor Xa e impiden mediante inhibición de la producción y actividad de trombina sobre coágulos su crecimiento potencial, con una amplia ventana terapéutica, para combatir enfermedades, de forma particular enfermedades tromboembólicas en humanos y animales.

Son objeto de la invención compuestos de fórmula



en la que

R¹ representa un grupo de fórmula



en las que

es el punto de unión al anillo de fenilo,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

en donde alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R⁶ representa hidrógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₄,

en donde alcoxi puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y morfolinocarbonilo,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₄,

5 en donde alquilo C₂-C₃ y alcoxi C₂-C₄ pueden estar sustituidos con un sustituyente hidroxilo,

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

en donde alquilo C₂-C₃ puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

en donde alquilo C₂-C₃ puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

10 R² representa cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, etoximetilo o ciclopropilo,

R³ representa hidrógeno, alcoxi C₁-C₃ o alquil C₁-C₃-amino,

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

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

15 Son compuestos de acuerdo con 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 como ejemplos de realización a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a menos que en los compuestos citados a continuación comprendidos en la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 Los compuestos de acuerdo con 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.

25 En caso de que los compuestos de acuerdo con 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 de acuerdo con 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 la purificación de compuestos de acuerdo con la invención.

30 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con 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 benzenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

35 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con 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 alcalinotérricas (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,
40 procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Como solvatos se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con 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 campo de la presente invención los hidratos.

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

50 En el marco de la presente invención los sustituyentes tienen, en tanto no se especifique de otro modo, el siguiente significado:

Alquilo tal cual y "alc" y "alquil" en alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo y alquilaminocarbonilo representa un resto alquilo lineal por lo general con 1 a 3, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferiblemente metilo, etilo y n-propilo.

Alcoxi representa a modo de ejemplo y preferiblemente metoxi, epoxi y n-propoxi.

- 5 Alquilamino representa un resto alquilamino con uno o dos (seleccionados independientemente uno de otro) sustituyentes alquilo, a modo de ejemplo y preferiblemente metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, N,N-Dimetilamino, NN-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino y N-iso-propil-N-n-propilamino. Alquil C₁-C₃-amino representa a modo de ejemplo un resto monoalquilamino con 1 a 3 átomos de carbono o un resto dialquilamino respectivamente con 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo.
- 10 Alquilcarbonilo representa a modo de ejemplo y preferiblemente metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo e iso-propilcarbonilo.

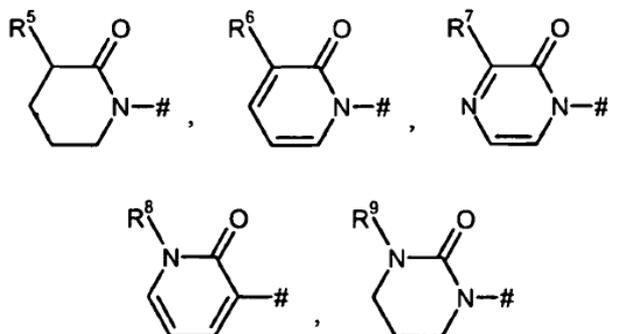
- 15 Alquilaminocarbonilo representa un resto alquilaminocarbonilo con uno o dos (seleccionados independientemente uno de otro) sustituyentes alquilo, a modo de ejemplo y preferiblemente metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, iso-propilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N-etil-N-metilaminocarbonilo, N-metil-N-n-propilaminocarbonilo, N-iso-propil-N-n-propilaminocarbonil y N-terc-butil-N-metilaminocarbonil. Alquil C₁-C₄-aminocarbonilo representa por ejemplo un resto monoalquilaminocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono o representa un resto dialquilamino-carbonilo respectivamente con 1 a 4 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

- 20 En las fórmulas del grupo que puede representar R¹, el punto final de la línea representado en cada caso por #, no se trata de un átomo de carbono o de un grupo CH₂, sino que es parte del enlace con el átomo al que R¹ está unido.

Un símbolo * en un átomo de carbono significa que el compuesto está presente en forma enantiomérica pura en lo que se refiere a la configuración en este átomo de carbono, bajo este término en el marco de la presente invención se entiende un exceso enantiomérico (enantiomeric excess) de más de 90% (> 90% de ee).

Se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

- 25 R¹ representa un grupo de fórmula



en las que

es el punto de unión al anillo de fenilo,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

- 30 en donde alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R⁶ representa hidrógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₄,

en donde alcoxi puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y morfolinocarbonilo,

- 35 R⁷ representa alcoxi C₁-C₄,

R⁸ representa alquilo C₁-C₃,

R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

en donde alquilo C₂-C₃ puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R² representa cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, etoximetilo o ciclopropilo,

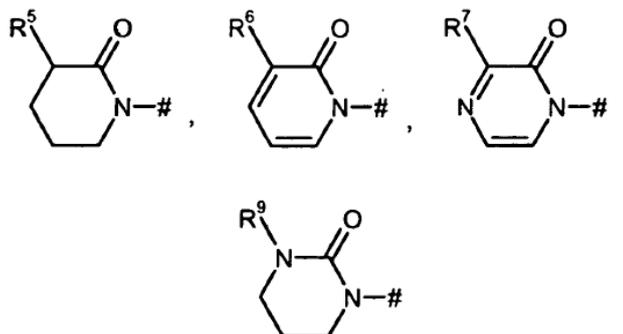
R³ representa hidrógeno, alcoxi C₁-C₃ o alquil C₁-C₃-amino,

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

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

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

R¹ representa un grupo de fórmula



en las que

10 # es el punto de unión al anillo de fenilo,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

en donde alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R⁶ representa hidrógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₄,

15 en donde alcoxi puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y morfolinocarbonilo,

R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

en donde alquilo C₂-C₃ puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

20 R² representa cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, etoximetilo o ciclopropilo,

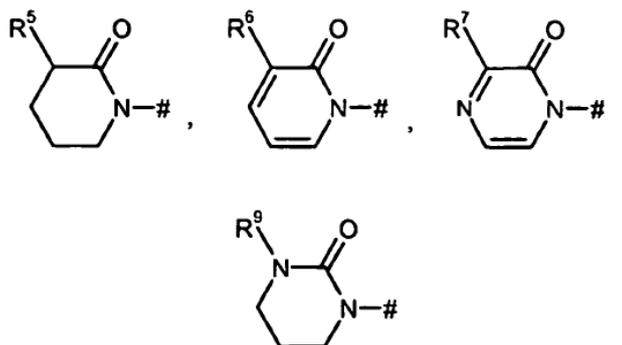
R³ representa hidrógeno, alcoxi C₁-C₃ o alquil C₁-C₃-amino,

R⁴ 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

25 R¹ representa un grupo de fórmula



en las que

es el punto de unión al anillo de fenilo,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

5 en donde alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₄,

en donde alcoxi puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo y alquil C₁-C₄-aminocarbonilo,

R⁷ representa alcoxi C₁-C₄,

10 R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

en donde alquilo C₂-C₃ puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

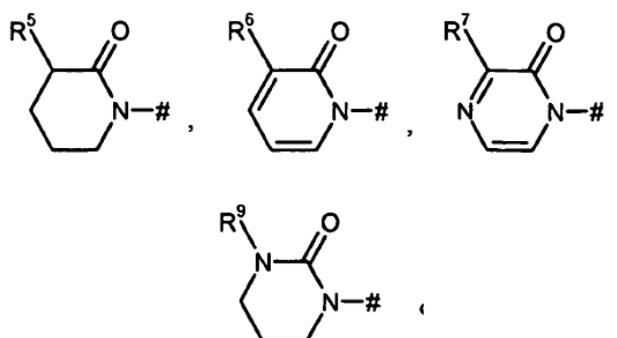
R² representa cloro, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, etoximetilo o ciclopropilo,

R³ representa hidrógeno,

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

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

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo de fórmula



en las que

es el punto de unión al anillo de fenilo,

R⁵ representa hidrógeno,

R⁶ representa hidrógeno o alcoxi C₁-C₄,

en donde alcoxi puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R⁷ representa etoxi,

25 R⁹ representa hidrógeno, metilo o 2-hidroxiet-1-ilo,

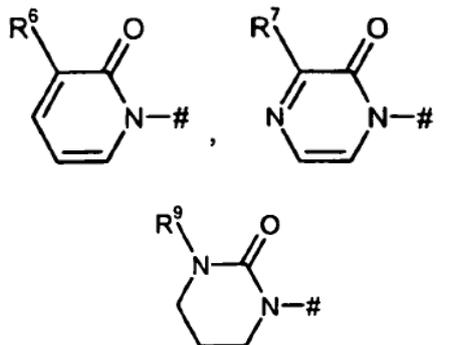
R² representa metilo, iso-propilo, metoxi, etoxi, metoximetilo o ciclopropilo,

R³ representa hidrógeno,

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

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

5 Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa un grupo de fórmula



10

en las que

es el punto de unión al anillo de fenilo,

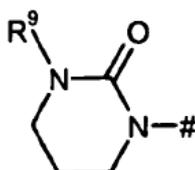
R⁶ representa hidrógeno o alcoxi C₁-C₄,

15 en donde alcoxi puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R⁷ representa etoxi,

R⁹ representa hidrógeno, metilo o 2-hidroxietil-1-ilo.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo de fórmula



20 en la que

es el punto de unión al anillo de fenilo,

R⁶ representa hidrógeno o alcoxi C₁-C₄,

en donde alcoxi puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo.

25 Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R² representa cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, etoximetilo o ciclopropilo.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R² representa metilo, iso-propilo, metoxi, etoxi, metoximetilo o ciclopropilo.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R² representa cloro, metilo o metoxi.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R² representa metilo.

30 Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa hidrógeno.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R⁴ representa hidrógeno.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R⁶ representa hidrógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₄, pudiendo estar el alcoxi sustituido con un sustituyente seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y morfolinocarbonilo.

5

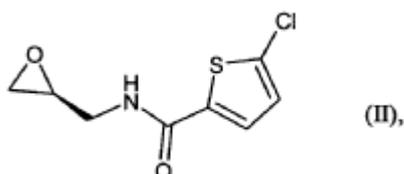
Las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos en las definiciones de restos indicadas individualmente se reemplazan independientemente de las combinaciones respectivamente indicadas de los restos a discreción también por definiciones de restos de otras combinaciones.

10

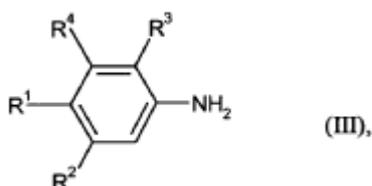
Son muy especialmente preferidas combinaciones de dos o más de los intervalos de preferencia anteriormente citados.

Es objeto de la invención además un procedimiento para la preparación de los 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

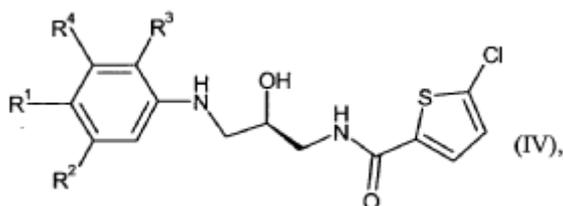


15 en la primera etapa con compuestos de fórmula



en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen el significado dado anteriormente,

dando compuestos de fórmula

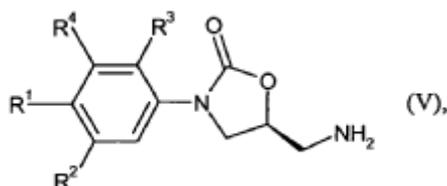


20 en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen el significado dado anteriormente,

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

o

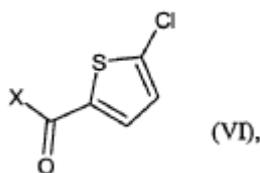
[B] se hacen reaccionar los compuestos de fórmula



25

en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen el significado dado anteriormente,

con compuestos de fórmula



en la que

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

- 5 Si se protegen grupos hidroxilo durante el procedimiento, por ejemplo, con un grupo protector silylo, entonces se escinden estos tras finalización del procedimiento [A] o [B] según los procedimientos conocidos por el especialista en la técnica, por ejemplo, mediante reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente como, por ejemplo, tetrahidrofurano, o mediante reacción con cloruro de hidrógeno en metanol.

- 10 La base libre de las sales se puede obtener, por ejemplo, mediante cromatografía en una columna de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo-agua con adición de una base, de forma particular con uso de una columna RP18 Phenomenex Luna C18(2) y dietilamina como base, o mediante disolución de las sales en un disolvente orgánico y extracción con soluciones acuosas de sales básicas como hidrogenocarbonato de sodio.

Otro objeto de la invención es 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.

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

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

- 20 Ácidos de Lewis son, por ejemplo, perclorato de magnesio, trifluorometanosulfonato de iterbio (III), bromuro de litio, triflato de magnesio o tricloruro de aluminio, se prefiere perclorato de magnesio.

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

- 25 Disolventes inertes son, por ejemplo, disolventes polares apróticos como, por ejemplo, acetonitrilo o butironitrilo.

Bases son, por ejemplo, bases de amina terciaria fuertes como, por ejemplo, 4-N,N-dimetilaminopiridina.

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

- 30 Si en el procedimiento [B] X representa halógeno, la reacción se realiza por lo 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.

Disolventes inertes son, por ejemplo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, piridina, dioxano o dimetilformamida, se prefiere tetrahidrofurano o cloruro de metileno.

Bases son, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, se prefiere diisopropiletilamina.

- 35 Si en el procedimiento [B] X representa hidroxilo, la reacción se realiza por lo 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.

Disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos como benceno, nitrometano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo. Igualmente es posible usar mezclas de disolventes. Se prefiere especialmente diclorometano o dimetilformamida.

- 40 Como reactivos de deshidratación son adecuados a este respecto, por ejemplo, carbodiimidias como N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil-poliestireno (carbodiimida de PS) o compuestos carbonílicos como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio-perclorato, 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 benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorofosfato de

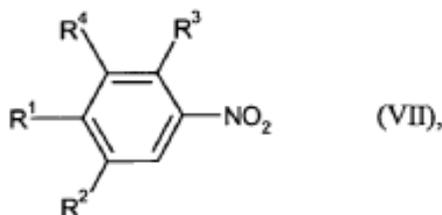
O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o N-hidroxisuccinimida, o mezclas de estos con bases.

- 5 Bases son, por ejemplo, carbonatos alcalinos como, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o de 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.

- 10 Los compuestos de fórmulas (II) y (VI) son conocidos o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos partiendo de los compuestos de partida correspondientes.

Los compuestos de fórmula (III) son conocidos o se pueden preparar reduciendo el grupo nitro en compuestos de fórmula



en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen el significado dado anteriormente.

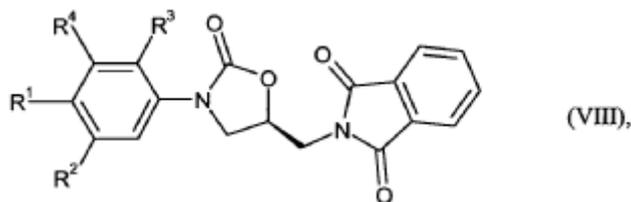
- 15 La reacción se realiza por lo general con un agente reductor en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a la de reflujo del disolvente a presión normal hasta 300 kPa (3 bar).

Agentes reductores son, 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.

- 20 Disolventes inertes son, por ejemplo, éteres como dietiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, 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, como disolventes se prefieren metanol, etanol, iso-propanol o en algunos casos dicloruro de estaño en dimetilformamida.

- 25 Los compuestos de fórmula (VII) son conocidos o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos partiendo de los compuestos de partida correspondientes o se pueden preparar de forma análoga a los procedimientos descritos en la parte de ejemplos.

Los compuestos de fórmula (V) son conocidos o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos partiendo de los compuestos de fórmula



- 30

en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen el significado dado anteriormente,

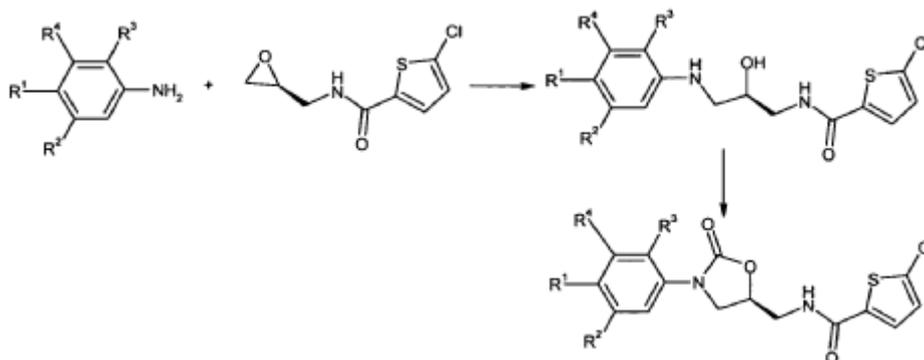
escindiéndose el grupo protector ftalimida.

La reacción se realiza en general con una solución de metilamina acuosa o una solución de hidrazina hidratada en etanol, preferiblemente con una solución de metilamina acuosa con reflujo del disolvente a presión normal.

- 35 Los compuestos de fórmula (VIII) son conocidos o se pueden preparar como se describe en el procedimiento [A] o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se puede aclarar mediante el siguiente esquema de síntesis:

Esquema 1



5 Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un espectro de actividad no predecible, farmacológicamente valioso.

Estos son adecuados por tanto para el uso como fármacos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en humanos y animales.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores duales de factores Xa de coagulación sanguínea y trombina (factor IIa), que actúan particularmente como anticoagulantes. Los compuestos inhiben tanto la trombina como también el factor Xa, impiden mediante inhibición de la producción y actividad de trombina sobre los coágulos su crecimiento potencial y presentan un amplio espectro terapéutico.

Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, preferiblemente de enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones tromboembólicas.

15 A las "enfermedades tromboembólicas" en el sentido de la presente invención pertenecen 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 restenosis tras intervenciones coronarias como angioplastia o derivación aortocoronaria, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias de pulmón, trombosis venosa profunda y trombosis de venas del riñón, ataques isquémicos transitorios así como apoplejía trombótica y tromboembólica.

20 Por tanto, las sustancias son adecuadas también para la prevención y tratamiento de tromboembolias cardiógenas como, por ejemplo, isquemia cerebral, apoplejía y tromboembolias sistémicas e isquemias, en pacientes con arritmias cardiacas agudas, intermitentes o persistentes como, por ejemplo, fibrilación auricular, y aquellas que sufren una cardioversión, además en pacientes con enfermedades con válvulas coronarias o con válvulas coronarias artificiales.

Las complicaciones tromboembólicas se producen además en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulación sanguínea extracorporeal como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas coronarias.

30 Además se tienen en cuenta también los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas y enfermedades inflamatorias como enfermedades reumáticas del aparato locomotor, además igualmente para la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Además se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención para la inhibición del crecimiento tumoral y de la formación de metástasis, en microangiopatías, degeneración macular condicionada por la edad, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otras enfermedades microvasculares así como para la prevención y tratamiento de complicaciones tromboembólicas como, por ejemplo, tromboembolias venosas, en pacientes de tumores, de forma particular aquellos que sufren intervenciones quirúrgicas mayores o una quimio- o radioterapia.

Además se tienen en cuenta los compuestos de acuerdo con la invención también para la profilaxis y/o tratamiento de hipertensión pulmonar.

40 El término "hipertensión pulmonar" comprende determinadas formas de hipertensión pulmonar, como se han establecido, por ejemplo, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Clinical Classification of Pulmonary Hypertension, Venedig 2003). Como ejemplos son de citar, la hipertensión arterial pulmonar, la hipertensión pulmonar en síndromes de hemicardio izquierdo, la hipertensión pulmonar en enfermedad del pulmón y/o hipoxia y la hipertensión pulmonar debida a tromboembolias crónicas (CTEPH).

La "hipertensión arterial pulmonar" comprende la hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH, anteriormente

designada también como hipertensión pulmonar primaria), la hipertensión arterial pulmonar familiar (FPAH) y la hipertensión arterial pulmonar asociada (APAH), que está asociada con colagenosis, derivaciones pulmonares sistémicas congénitas, hipertensión portal, infecciones por VIH, la toma de determinadas drogas y medicamentos, con otras enfermedades (enfermedades de la vesícula biliar, glucogenosis, enfermedad de Gaucher, teleangiectasia hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía), con enfermedades con una implicación venosa/capilar significativa como la enfermedad pulmonar-venooclusiva y la hemangiomatosis pulmonar-capilar, así como la hipertensión pulmonar persistente de recién nacidos.

La hipertensión pulmonar en enfermedades del hemicardio izquierdo comprende la enfermedad de la aurícula o ventrículo izquierdo y valvulopatía mitral o aórtica.

- 10 La hipertensión pulmonar en enfermedad pulmonar y/o hipoxia comprende enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de apnea del sueño, hipoventilación alveolar, enfermedad de altura crónica y malformaciones hereditarias.

La hipertensión pulmonar debida a tromboembolias crónicas (CTEPH) comprende la oclusión tromboembólica de arterias pulmonares próximas, la oclusión tromboembólica de arterias pulmonares distales y embolias pulmonares no trombóticas (tumor, parásitos, cuerpos extraños).

- 15

Otro objeto de la presente invención es el uso de inhibidores del factor Xa para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de hipertensión pulmonar en sarcoidosis, histiocitosis X y linfangiomatosis.

Además se tienen en cuenta las sustancias de acuerdo con la invención también para el tratamiento de fibrosis pulmonar y hepática.

- 20 Además se tienen en cuenta los compuestos de acuerdo con la invención también para el tratamiento y/o profilaxis de sepsis (o septicemia), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), disfunción de órgano séptica, fallo séptico de órgano y fallo de múltiples órganos, síndrome disneico agudo (ARDS), lesión pulmonar aguda (ALI), choque séptico, DIC ("coagulación intravascular diseminada", o "coagulopatía de consumo") y/o el fallo séptico de órgano.

- 25 Se define "sepsis" como la presencia de una infección y de un "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" (en lo sucesivo designado con "SIRS"). SIRS aparece en el marco de infecciones, pero también de otros estados como lesiones, quemaduras, choque, operaciones, isquemia, pancreatitis, reanimación o tumores. Según la definición de ACCP/SCCM Consensus Conference Committee de 1992 (Crit Care Med 1992;20:864-874) se describen los síntomas requeridos para el diagnóstico de "SIRS" y parámetros de medida (entre otros temperatura corporal modificada, frecuencia cardiaca elevada, velocidades de respiración y cuadro sanguíneo modificado). En la última Conferencia de Definiciones de Sepsis Internacional SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS (2001) se conservaron esencialmente los criterios, no obstante se detallaron (Levy y col., Crit Care Med 2003; 31: 1250-1256).

- 30 En el transcurso de una sepsis se puede llegar a la activación generalizada del sistema de coagulación ("coagulación intravascular diseminada", o "coagulopatía de consumo", en lo sucesivo designada como "DIC") con microtrombocización en distintos órganos y complicaciones hemorrágicas secundarias. Además se puede llegar al daño del endotelio con aumento de la permeabilidad de los vasos y salida de líquido y proteínas al espacio extravascular. Además se puede tener en cuenta un fallo de un órgano (por ejemplo, fallo renal, fallo hepático, fallo respiratorio, déficit nervioso central y fallos cardiaco/circulatorio) o llegar a fallos de múltiples órganos. "Choque séptico" designa la aparición de una reducción de la presión sanguínea de tratamiento obligatorio, que favorece una lesión adicional de órgano y evoluciona con un empeoramiento del pronóstico.

- 35 40 Agentes patógenos pueden ser bacterias (gram negativas y gram positivas), hongos, virus y/o eucariontes. La puerta de entrada o infección primaria puede ser, por ejemplo, neumonía, infección de vías urinarias, peritonitis. La infección pueden evolucionar, pero no obligatoriamente, con una bacteremia.

- 45 La DIC y/o el SIRS pueden aparecer en el marco de una sepsis, pero también a consecuencia de operaciones, enfermedades tumorales, quemaduras y otras lesiones. En estas la DIC llega a la superficie de células del endotelio dañadas, superficies de cuerpos extraños o tejido extravascular lesionado para la activación masiva del sistema de coagulación. Como consecuencia se llega a la coagulación en vasos pequeños de distintos órganos con hipoxia y a continuación disfunción del órgano. En segundo lugar se llega al consumo de factores de coagulación (por ejemplo, factor X, protrombina y fibrinógeno) y plaquetas, con lo que la capacidad de coagulación de la sangre se reduce y pueden aparecer hemorragias graves.

- 50 La terapia de la sepsis comprende por una parte la supresión consecuente de las causas infecciosas, por ejemplo, mediante eliminación del foco séptico y antibióticos. Por otra parte comprende el sometimiento a medicina intensiva temporal de los sistemas de órganos implicados. Terapias de los distintos estadios de esta enfermedad se describen, por ejemplo, en la siguiente publicación (Dellinger y col., Crit Care Med 2004; 32:858-873). Para la DIC no existen terapias efectivas notorias.

- 55 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención y

uno o varios principios activos adicionales, de forma particular para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades citadas previamente. Como principios activos de combinación adecuados son de citar a modo de ejemplo y preferiblemente:

- Terapia con antibiótico
- 5 Se tienen en cuenta distintos antibióticos o combinaciones de medicamentos antifúngicos, bien como terapia calculada (antes de la presencia del diagnóstico microbiano) o como terapia específica.
- Terapia con líquido
- por ejemplo, líquidos cristaloides o coloidales
- Vasopresores
- 10 por ejemplo, norepinefrina, dopamina o vasopresina
- Terapia inótrópica
- por ejemplo, dobutamina
- Corticosteroides
- por ejemplo, hidrocortisona o fludrocortisona
- 15 • Proteína C activada humana recombinante
- Xigris
- Productos sanguíneos
- por ejemplo, concentrados de eritrocitos, concentrados de trombocitos, eritropietina o plasma congelado fresco.
- 20 • Respiración artificial con lesión de pulmón aguda (ALI) inducida por sepsis o bien síndrome disneico agudo (ARDS)
- por ejemplo, hipercapnia permisiva, volúmenes corrientes bajos
- Sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular.
- Sedación: por ejemplo, diazepam, lorazepam, midazolam o propofol. Opioides: por ejemplo, fentanilo, hidromorfona, morfina, meperidina o remifentanilo. NSAID: por ejemplo, cetorolac, ibuprofeno o acetaminofeno. Bloqueo neuromuscular: por ejemplo, pancuronio
- 25 • Control de glucosa
- por ejemplo, insulina, glucosa
- Procedimiento sustitutivo de riñones
- por ejemplo, hemofiltración veno-venosa o hemodiálisis intermitente. Dopamina dosificada en cantidades reducidas para la protección renal.
- 30 • Anticoagulantes
- por ejemplo, para la profilaxis de trombosis o en procedimientos de reemplazo de riñones, por ejemplo, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, bivalirudina o argatrobán.
- Terapia con bicarbonato
- 35 • Profilaxis de úlcera por estrés
- por ejemplo, inhibidores de receptor H2, antiácidos.
- 40 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar adicionalmente también para impedir la coagulación ex vivo, por ejemplo, para la conservación de productos sanguíneos y del plasma, para la purificación/pre-tratamiento de catéteres y otros coadyuvantes y equipos médicos, para el recubrimiento de superficies plásticas de coadyuvantes y equipos médicos usados en vivo y ex vivo o en muestras biológicas que contienen el factor Xa y/o factor IIa.

Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de las enfermedades citadas previamente.

5 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de las enfermedades citadas previamente.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de las enfermedades citadas previamente, con uso de una cantidad anticoagulantemente efectiva del compuesto de acuerdo con la invención.

10 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para impedir la coagulación sanguínea en *vitro*, de forma particular en conservas de sangre o muestras biológicas que contienen el factor Xa y/o factor IIa, que se caracteriza porque se añade una cantidad anticoagulantemente efectiva del compuesto de acuerdo con la invención.

15 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, de forma particular para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades citadas previamente. Como principios activos de combinación adecuados son de citar a modo de ejemplo y preferiblemente:

- Hipolipidemiantes, de forma particular, inhibidores de 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).
- 20 • Agentes terapéuticos coronarios/vasodilatadores, de forma particular, inhibidores ACE (enzima de transformación de angiotensina) como, por ejemplo, captoprilo, lisinoprilo, enalaprilo, ramiprilo, cilazapril, benazeprilo, fosinoprilo, quinapril y perindopril, o antagonistas del receptor AII-(angiotensina II) como, por ejemplo, embusartán (documento US 5.863.930), losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, eprosartán y temisartán o antagonistas del β -adrenoceptor como, por ejemplo, carvedilol, alprenolol, bisoprolol, acebutolol, ateaolol, betaxolol, carteolol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propanolol y timolol, o antagonistas de los
25 receptores alfa-1-adrenérgicos como, por ejemplo, prazosina, bunazosina, doxazosina y terazosina, o diuréticos como, por ejemplo, hidroclorotiazida, furosemida, bumetanida, piretanida, torasemida, amilorida y dihidralazina, o bloqueadores del canal de calcio como, por ejemplo, verapamil y diltiazem, o derivados de dihidropiridina como, por ejemplo, nifedipino (adalat) y nitrendipino (bayotensina), o nitropreparados como, por ejemplo, mononitrato de isosorbida-5, dinitrato de isosorbida y trinitrato de glicerina o sustancias que provocan un
30 aumento de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) como, por ejemplo, estimuladores de la guanilatociclasa soluble (documentos WO 98/16223, WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/05568, 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).
- 35 • Activadores de plasminógeno (trombolíticos/fibrinolíticos) y los compuestos que aumentan la trombólisis/fibrinólisis como inhibidores del inhibidor del activador de plasminógeno (inhibidores de PAI) o inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activado por la trombina (inhibidores de TAFI) como, por ejemplo, activador de plasminógeno de tejidos (t-PA), estreptoquinasa, reteplasa y uroquinasa;
- Sustancias anticoagulantemente efectivas (anticoagulantes) como, por ejemplo, heparina (UFH), heparina de bajo peso molecular (NMH) como, por ejemplo, tinzaparina, certoparina, pamaparina, nadroparina, ardeparina, enoxaparina, reviparina, dalteparina, danaparoid,
- 40

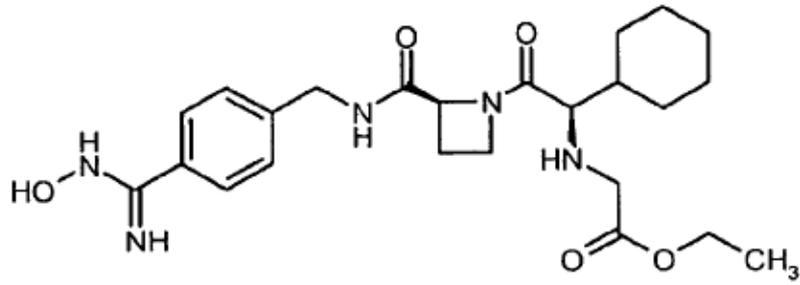
AVE 5026 (Sanofi-Aventis, *Company Presentation* 2008, 12 de Febrero),

M118 (Momenta Pharmaceuticals Inc, *Press Release* 2008, 14 de Febrero),

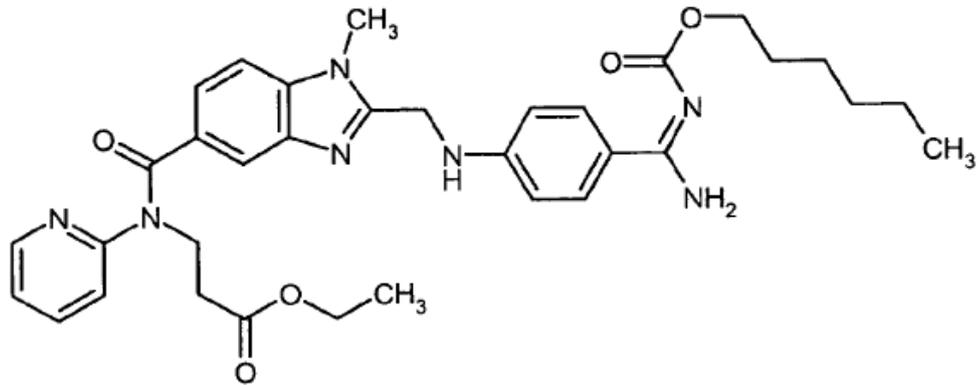
ORG42675 (Organon International Inc, *Company World Wide Website* 2007, Abril),

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

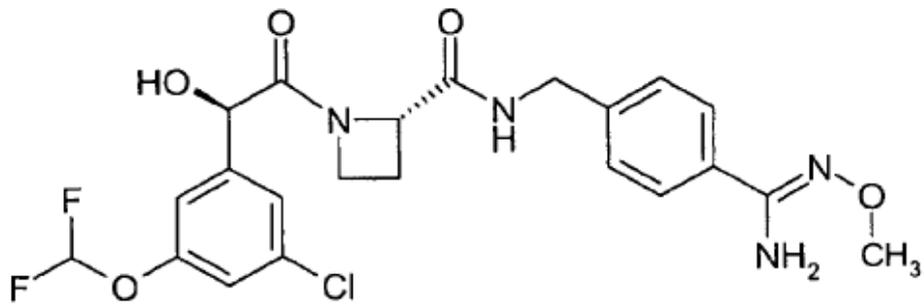
Exanta (Ximelagatrán)



Rendix (Dabigatrán)

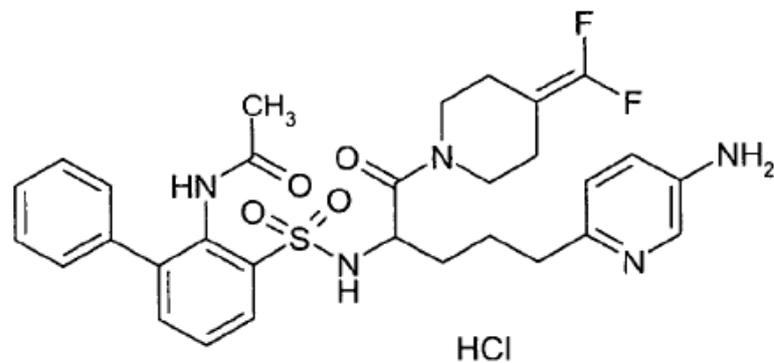


AZD-0837 [AstraZeneca Annual Report 2006, 19 de Marzo de 2007]



5

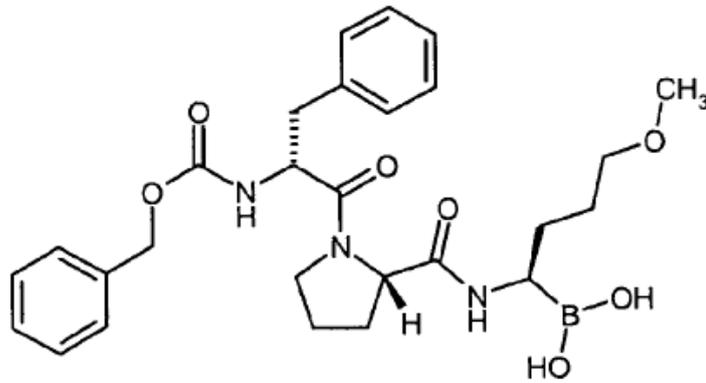
SSR-182289A [J. Lorrain y col. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003, 304, 567-574; J-M Altenburger y col. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 1713-1730]



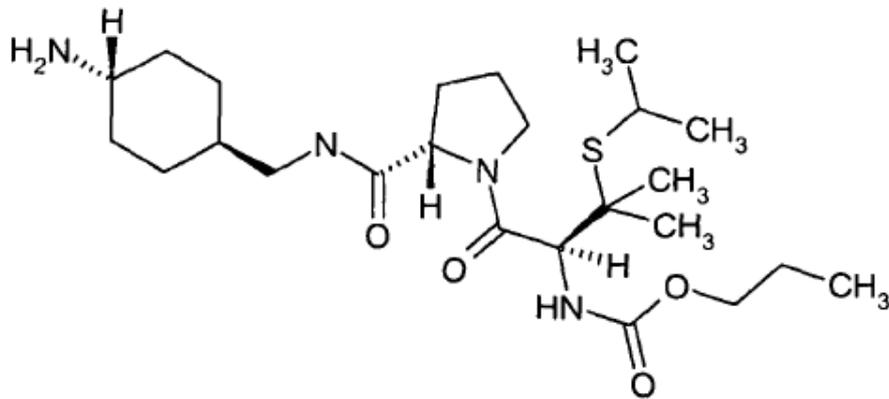
10

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

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



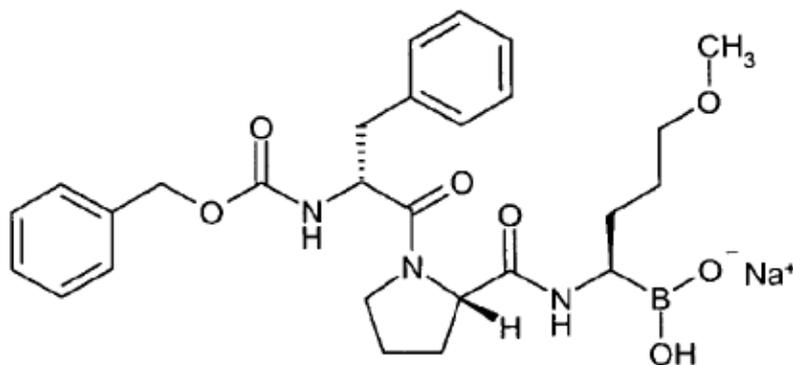
Sofigatrán [WHO Drug Information 2007, 21, 77]



MCC-977 [Mitsubishi Pharma website pipeline 2006, 25 de Julio de 2006]

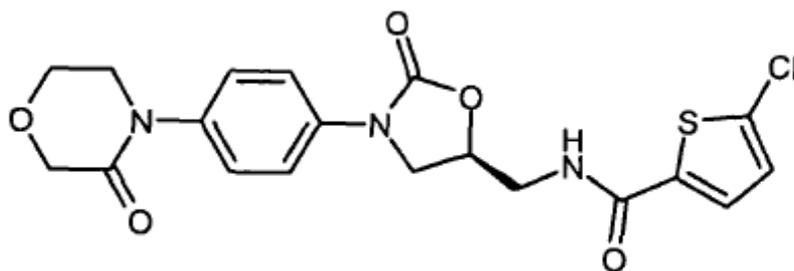
- 5 **MPC-9020** [Press Release: "Myriad Genetics Begins Phase 1 Trial of Anti-Thrombin Drug MPC-0920", Myriad Genetics Inc, 02 de Mayo de 2006] y

TGN-255 (flovagatrán)



e inhibidores del factor Xa directos como, por ejemplo

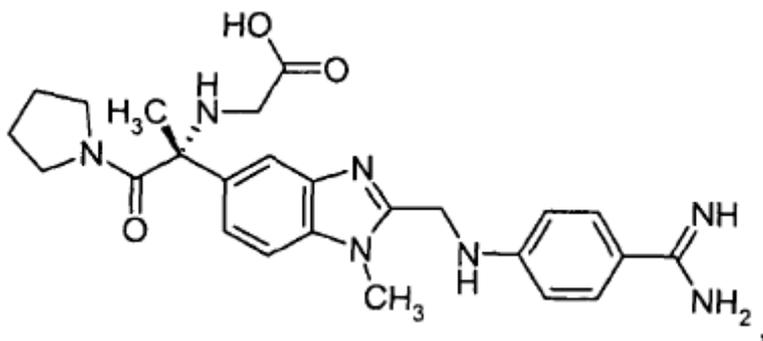
- 10 **Rivaroxabán (BAY 59-7939):** 5-Cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiopen-2-carboxamida [documento WO 2001/47919]



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]

5

Tanogitrán (BIBT-986, profármaco: BIBT-1011): N-[(1R)-1-{2-[(4-[Amino(imino)metil]-fenil)amino]metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil]glicina [American Chemical Society – 226th National Meeting, Nueva York, NY, EEUU, 2003]

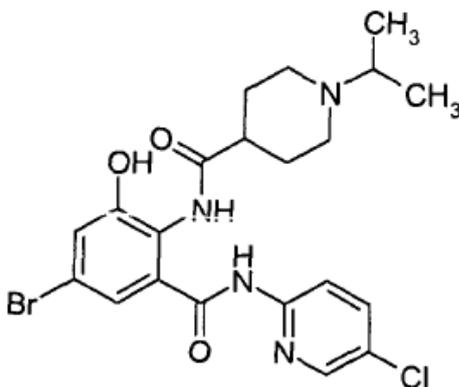


compuestos que se dieron a conocer con el documento WO 2004/056784,

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

10

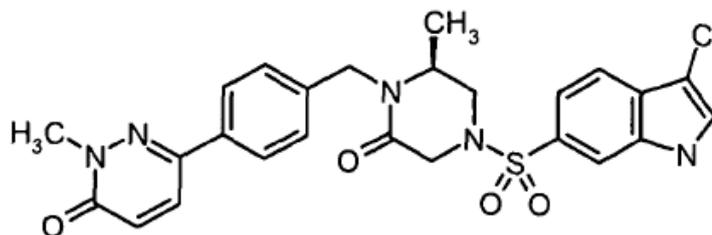
N-[4-Bromo-2-[(5-cloropiridin-2-il)carbamoil]-6-hidroxifenil]-1-isopropilpiperidin-4-carboxamida [documento JP 2005/179272]



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

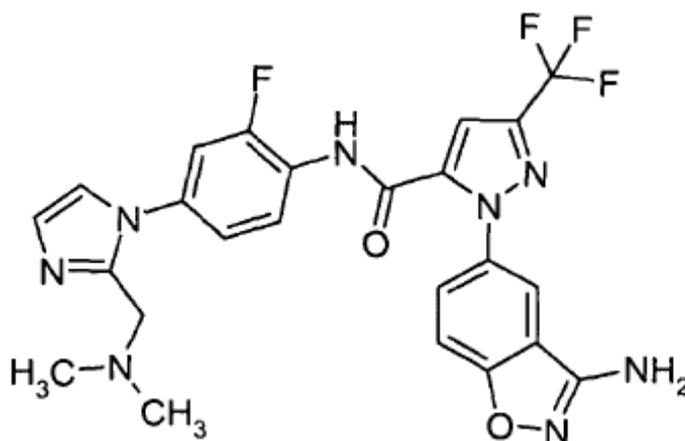
15

AZ12300547: 6-[4-((2S)-4-[(3-Cloro-1H-indol-6-il)sulfonil]2-metil-6-oxopiperazin-1-il)metil]-fenil]-2-metilpiradazin-3(2H)-ona [K.L. Granberg y col. American Chemical Society – 232th National Meeting, San Francisco, EEUU, 2006, MEDI 391]



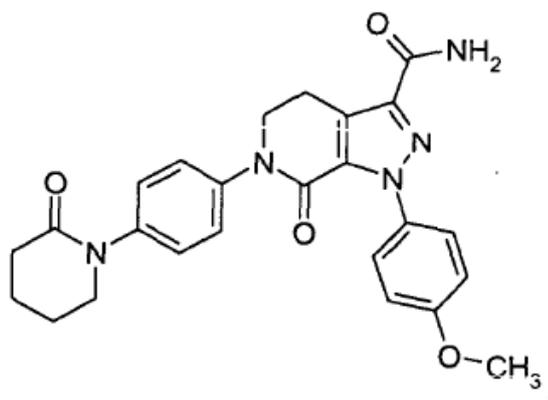
compuestos que se dieron a conocer con el documento WO 2007/008142,

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



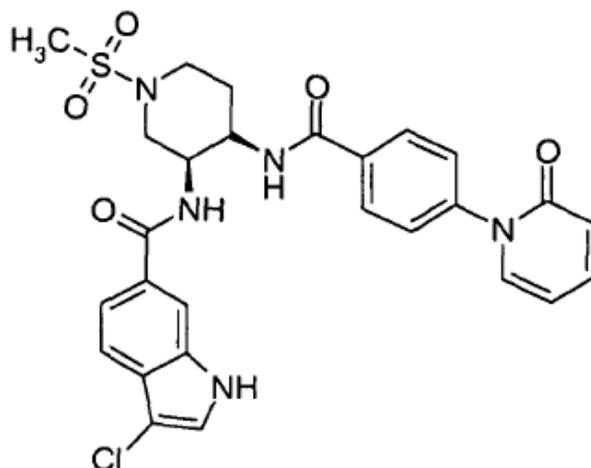
5

Apixabán (BMS-562247): 1-(4-Metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-3-carboxamida [documento 2003/026652, WO 2003/049681]

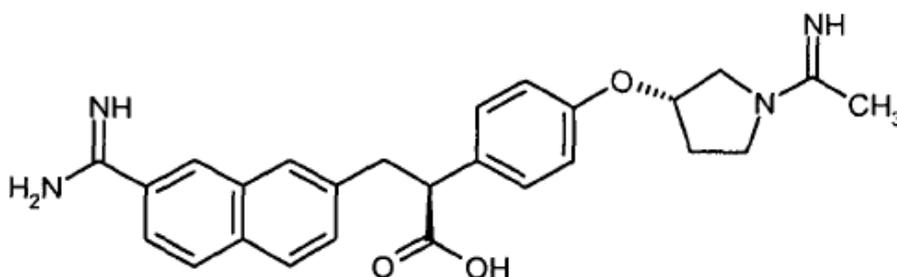


10

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

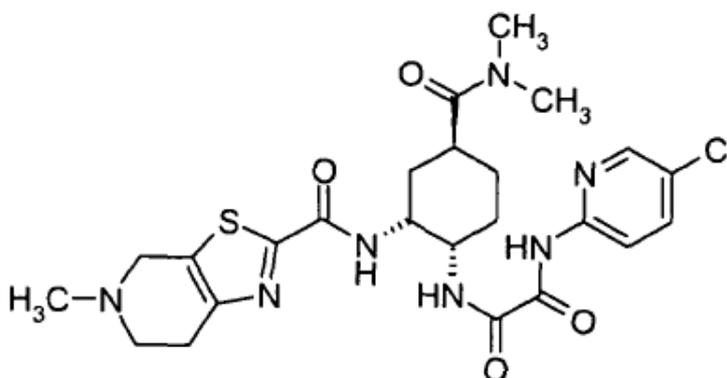


DX-9065a: Ácido (2S)-3-{7-[amino(imino)metil]-2-naftil}-2-(4-[[[(3S)-1-etanimidoil-pirrolidin-3-il]oxi]fenil]propanoico [T. Nagahara y col. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1200-1207]



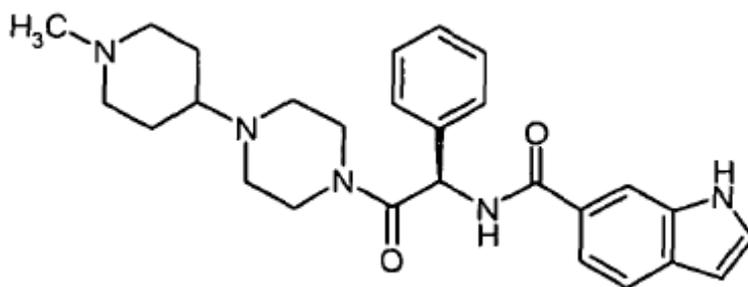
5 **DU-176b** [Y. Morishima y col. *Blood* **2004**, 104, resumen 1862 (ASH 2004); T. Fukuda y col. *Blood* **2004**, 104, resumen 1852 (ASH 2004); T. Furugohri y col. *Blood* **2004**, 104, resumen 1851 (ASH 2004)].

N-(5-Chloropiridin-2-il)-N'-[(1S,2R,4S)-4-(dimetilcarbamoil)-2-[[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazol[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino]ciclohexil]etanodiamida [documentos US 2005/0020645, WO 2005/47296]



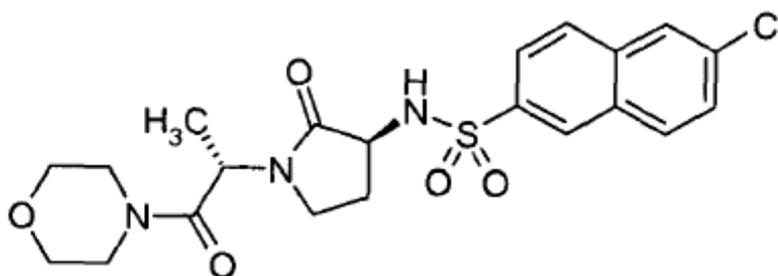
10 compuestos que se dieron a conocer con el documento US 2005/0020645,

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



813893 [Proteinase Inhibitor Design – cuarto simposio SCI-RSC, Proteinase **2004**: Strategies for New Medicines (parte I), Londres],

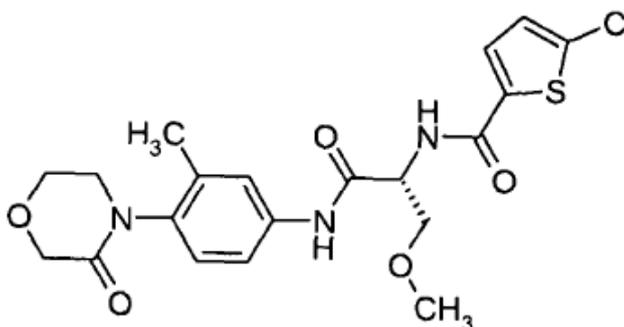
5 **6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida** [N.S. Watson y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3784; documentos WO 2002/100830; WO 2002/100886]



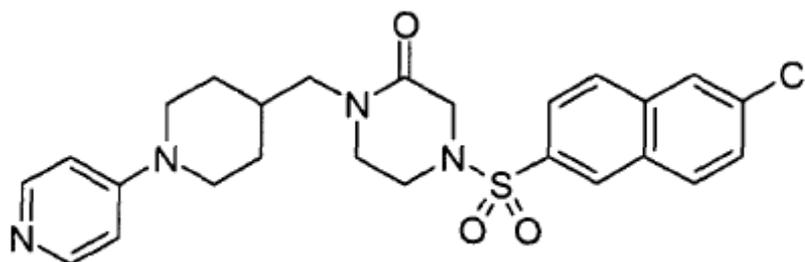
KFA-1982 (profármaco de KFA-1829) [T. Koizumi y col. *Journal of Thrombosis and Hemostasis* **2003**, 1 supl. 1, P2022],

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

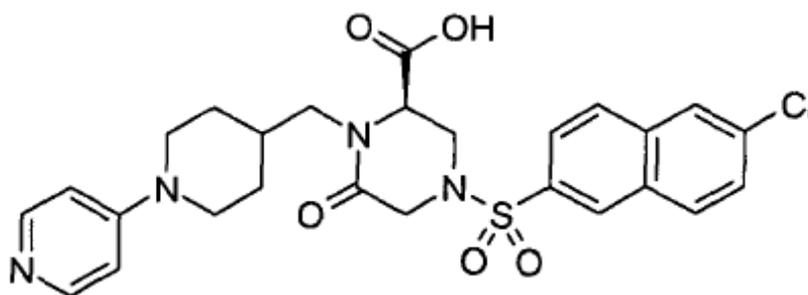
10 **EMD-495235**: 5-Cloro-N-[(1R)-1-(metoximetil)-2-[[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)-fenil]amino]-2-oxoetil]tiofen-2-carboxamida [*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5817-5822]



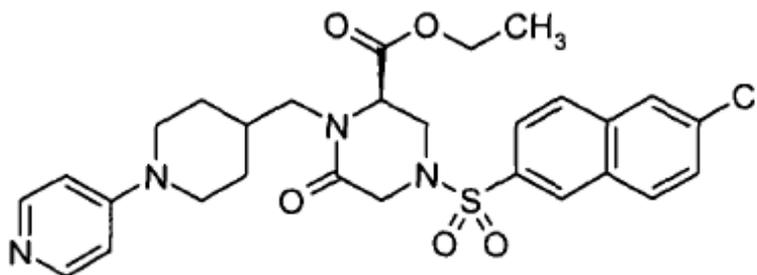
M-55113: 4-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-1-[(piridin-4-ilpiperidin-4-il)metil]piperazin-2-ona [N. Nishida y col. *Chem. Pharm. Bull.* 2001, 49, 1237-1244]



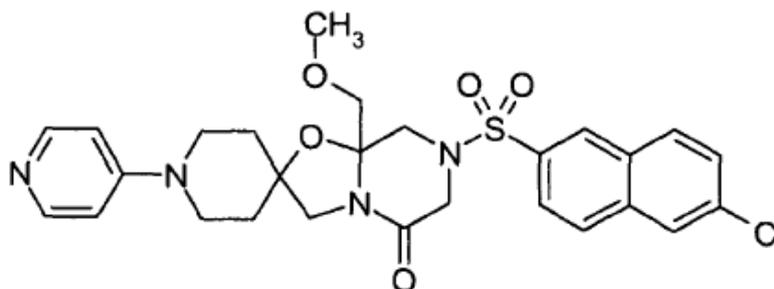
M-55551/M-55555: Ácido (2R)-4-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-6-oxo-1-[(1-piridin-4-il)piperidin-4-il]metil]piperazin-2-carboxílico [H. Nishida y col. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 1187-1194]



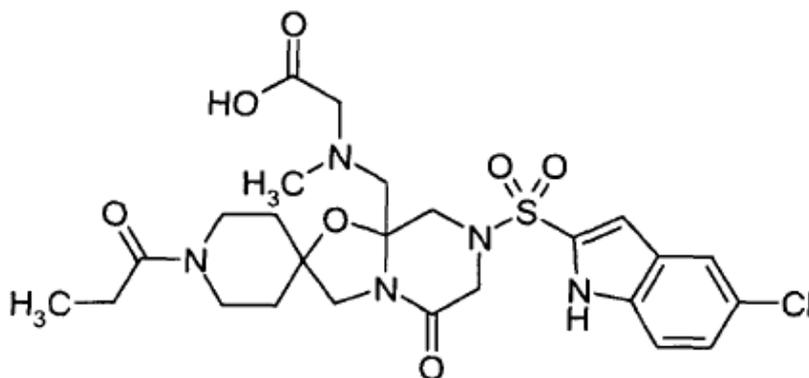
5 **M-55190:** Éster etílico del ácido (2R)-4-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-6-oxo-i-[(1-piridin-4-il)piperidin-4-il]metil]piperazin-2-carboxílico [H. Nishida y col. 16th int Symp Med Chem, Bolonia, 18 a 22 de Septiembre de **2000**, resumen PA-125]



10 **M-55532:** 7-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-8a-(metoximetil)-1'-piridin-4-iltetrahydro-5H-espiro[1,3-oxazol[3,2-a]pirazin-2,4'-piperidin]-5-ona [H. Nishida y col. 228th ACS National Meeting, Philadelphia, Agosto 22-26, **2004**, MEDI-251; H. Nishida y col. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 406-412; Dito 459-462]



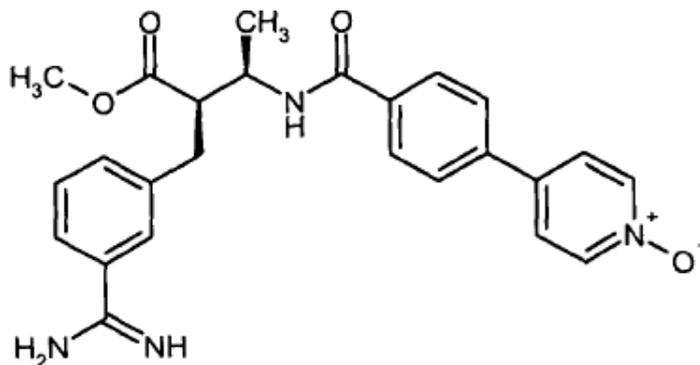
N-({7-[(5-Cloro-1H-indol-2-il)sulfonyl]-5-oxo-1'-propioniltetrahydro-8aH-espiro[1,3-oxazolo-[3,2-a]pirazin-2,4'-piperidin]-8a-il}metil)-N-metilglicina [documento WO 2006/106804]



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

Compuestos que se dieron a conocer con el documento WO 2006/002099.

- 5 **Otamixabán (FXV-673, RPR-130673)**: Éster metílico del ácido (2R,3R)-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]



AVE3247 [Sanofi Aventis Company Presentation, París 2007, 13 de Febrero],

- 10 **SAR377142 (SSR-7142)** [Sanofi Aventis Company Presentation, París 2007, 13 de Febrero],

HMR-2906 [XVIIth Congress of the International Society for Thrombosis and Haemostasis, Washington D.C., EEUU, 14-21 de Agosto de **1999**; Generating greater value from our products and pipeline. Aventis SA Company Presentation, 05 de Febrero de **2004**],

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

- 15 **Fondaparinux**;

- Sustancias que inhiben la agregación de las plaquetas (inhibidores de agregación de las plaquetas, inhibidores de agregación de trombocitos) como, por ejemplo, ácido acetilsalicílico (como, por ejemplo, aspirina), ticlopidina (Ticlid), clopidogrel (Plavix) y prasugrel;
- Antagonistas del receptor de fibrinógeno (antagonistas de glucoproteína IIb/IIIa) como, por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofibano, lamifibano, lefradafibano y fradafibano;
- así como antiarrítmicos.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, normalmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines previamente citados.

- 25 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémicamente y/o localmente. Para este fin se pueden administrar de forma adecuada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, por el oído o como implante o prótesis endovascular.

Para estas vías de administración los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas.

- Para la administración por vía oral son adecuadas formas de administración de liberación rápida y/o modificada de compuestos de acuerdo con la invención, que funcionan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos gastroresistentes o de solubilización retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se deshacen rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- 5 La administración por vía parenteral se puede efectuar evitando una etapa de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una resorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración por vía parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.
- 10 Para las otras formas de administración de este tipo son adecuados, por ejemplo, formas medicinales de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizaciones para la nariz, comprimidos para administrar lingual, sublingual o bucalmente, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, emplastos), leches, pastas, espumas, polvos, implantes o prótesis endovasculares.
- 15
- 20

Se prefieren la administración por vía oral o parenteral, especialmente la administración por vía oral.

- Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar en las formas de administración indicadas. Esto se puede efectuar de forma conocida mediante mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxido de hierro) y correctores del sabor y/o olor.
- 25
- 30 Por lo general ha mostrado ser ventajoso administrar en administración por vía parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para la consecución de resultados efectivos. En administración por vía oral la dosificación alcanza de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.
- 35 No obstante se puede requerir dado el caso desviarse de las cantidades citadas y concretamente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento en el que o intervalo con el que se realiza la aplicación. De este modo puede ser suficiente en algunos casos con menores cantidades de la cantidad mínima citada previamente, mientras que en otros casos se debe superar los límites superiores citados anteriormente. En casos de administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir estas en varias tomas individuales durante el día.
- 40

Los ejemplos de realización siguientes aclaran la invención. La invención no se encuentra limitada por los ejemplos.

Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, en tanto no se indique otra cosa, porcentajes en peso, las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

45 **A. Ejemplos**

Abreviaturas:

- ca. aproximadamente
- CCF cromatografía en capa fina
- CDI carbonildiimidazol
- 50 CLEM espectroscopía de masas acoplada con cromatografía líquida
- d día(s), doblete (en RMN)
- DCI ionización química directa (en EM)

	dd	doblete doble (en RMN)
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
5	d.t.	del valor teórico (en rendimiento)
	EM	espectroscopía de masas
	eq.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	h	hora(s)
10	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución, a alta presión
	LDA	diisopropilamida de litio
	m	multiplete (en RMN)
	min	minuto(s)
	RMN	resonancia magnética nuclear
15	RP	fase inversa (en HPLC)
	RT	temperatura ambiente
	R _t	tiempo de retención (en HPLC)
	s	simplete (en RMN)
	THF	tetrahidrofurano

20 **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 la columna: 30° C; detección UV: 210 nm.

25 **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 0% de B → 9,2 min 2% de B → 10 min 2% de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30° C; detección UV: 210 nm

30 **Procedimiento 3 (CL-EM):** Tipo de equipo de EM: Micromass ZQ; tipo de equipo de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2µ 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 → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 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.

35 **Procedimiento 4 (CL-EM):** Tipo de equipo de EM: Micromass ZQ; tipo de equipo de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2µ 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 → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 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.

40 **Procedimiento 5 (CL-EM):** Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2µ 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 → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 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.

45 **Procedimiento 6 (CL-EM):** Tipo de equipo de EM: Micromass ZQ; tipo de equipo de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3µ 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 → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 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.

- 5 **Procedimiento 7 (CL-EM):** Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 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 → 0,2 min 100% de A → 2,9 min 30% de A → 3,1 min 10% de A → 5,5 min. 10% de A; estufa: 50° C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 10 **Procedimiento 8 (CL-EM):** Instrumento EM: Waters ZQ; tipo de equipo 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 → 2 min 65% de A → 4,5 min 5% de A → 6 min 5% de A; flujo: 2 ml/min; estufa: 40° C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9 (CG-EM): Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 μ m x 0,25 μ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; estufa: 60° C; entrada: 250° C; gradiente: 60° C (mantener 0,30 min), 50° C/min → 120° C, 16° C/min → 250° C, 30° C/min → 300° C (mantener 1,7 min).

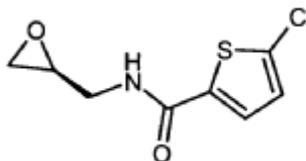
- 15 **Procedimiento 10 (CG-EM):** Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; estufa: 70° C; entrada: 250° C; gradiente: 70° C, 30° C/min → 310° C (mantener 3 min).

Procedimiento 11 (HPLC, separación de enantiómeros): columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: etanol/isohehexano 70:30; flujo: 1 ml/min; temperatura: 40° C; detección UV: 220 nm.

20 Compuestos de partida

Ejemplo 1A

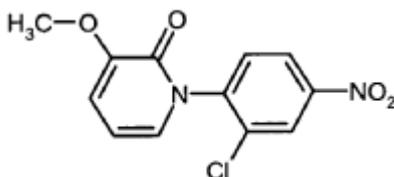
5-Cloro-N-[(2S)-oxiran-2-ilmetil]tiofen-2-carboxamida



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

25 Ejemplo 2A

1-(2-Cloro-4-nitrofenil)-3-metoxipiridin-2(1H)-ona



- 30 Se disuelven 15 g (120 mmol) de 3-metoxi-piridona en 120 ml dimetilsulfóxido anhidro y se adicionan con agitación 16,1 g (144 mmol) de terc-butolato de potasio. Se añaden después de 30 minutos 21,0 g (120 mmol) de 3-cloro-4-fluoro-nitrobenceno y se calienta a 80° C. Después de 16 h se deja enfriar, se adiciona ácido clorhídrico 1 N y se extrae varias veces con diclorometano. Se lavan las fases de diclorometano reunidas con agua y solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se agita el residuo obtenido con terc-butilmetiléter y se separa por filtración. Se seca el sólido a vacío. Se obtienen 22,8 g (60% del valor teórico) del compuesto deseado.

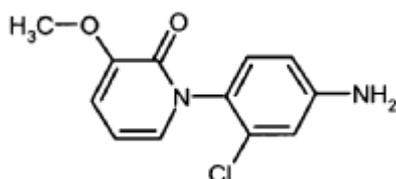
- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 8,55 (d, 1H), 8,3 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,3 (t, 1H), 3,65 (s, 3H).

HPLC (Procedimiento 4): R_t = 1,80 min.

EM (ESIpos, m/z): 281 (M+H)⁺.

Ejemplo 3A

- 40 1-(4-Amino-2-clorofenil)-3-metoxipiridin-2(1H)-ona



Se disuelven 309 mg (0,72 mmol) del ejemplo 2A en 7,5 ml de etanol y se adicionan 994 mg (4,41 mmol) de cloruro de estaño dihidratado. Se calienta a reflujo durante 1 h y luego se interrumpe la reacción mediante adición de 50 ml de agua. Se ajusta a pH = 10 con sosa cáustica y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan en sulfato de sodio. A continuación se filtra y se libera el filtrado del disolvente. Se hace reaccionar el producto adicionalmente sin más purificación.

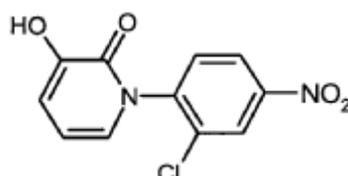
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,05-6,94 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,17 (dd, 1H), 5,63 (sa, 2H), 3,12 (s, 3H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 3,38 min.

10 EM (DCI, m/z): 251 (M+H)⁺.

Ejemplo 4A

1-(2-Cloro-4-nitrofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona



Se disuelven 22,8 g (81 mmol) del ejemplo 2A en 600 ml de diclorometano anhidro y se enfría a 0° C. Se añaden por goteo a esta temperatura 203 ml (203 mmol) de una solución de tribromuro de boro 1N en diclorometano. Se agita otras 2 h a 0° C antes de diluirse con agua. Se retira el enfriamiento, se diluye con diclorometano y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se agita el residuo con diisopropiléter, se separa por filtración y se seca a vacío. Se obtiene 17,8 g (82% del valor teórico) del compuesto deseado.

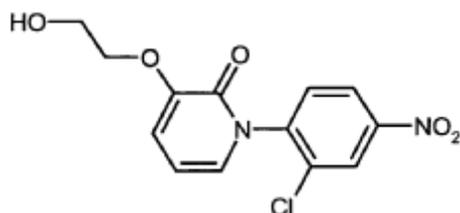
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 9,55 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,3 (t, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,48 min

EM (ESIpos): m/z = 267 (M+H)⁺

Ejemplo 5A

1-(2-Cloro-4-nitrofenil)-3-(2-hidroxietoxi)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 17,8 g (66,7 mmol) del ejemplo 4A en 500 ml de N,N-dimetilformamida anhidra y se adiciona 18,5 g (134 mmol) de carbonato de potasio. Después de 30 minutos se añaden 13,1 g (100 mmol) de 2-bromoetanol y se calienta a 60° C. Después de 5 h se enfría hasta RT y se lleva con ácido clorhídrico 1 N a pH 2. Se extrae la solución de reacción varias veces con diclorometano y se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo se recristaliza en acetato de etilo, se separan los cristales por filtración y se seca a vacío. Se obtieneN 13,4 g (65% del valor teórico) del compuesto deseado.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,5 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,3 (t,

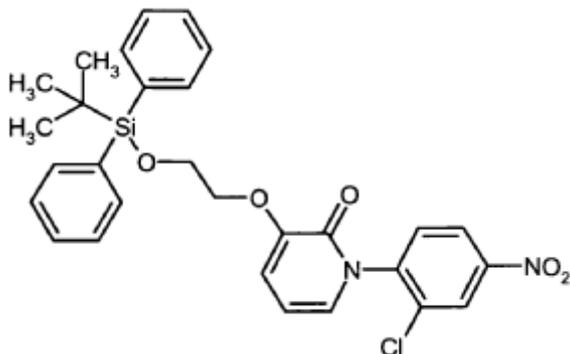
1H), 4,95 (t, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,7 (m, 2H).

CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,83$ min

EM (ESIpos): $m/z = 311$ (M+H)⁺

Ejemplo 6A

- 5 3-(2-{{terc-Butil(difenil)silil}oxi}etoxi)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 13,4 g (43,1 mmol) del ejemplo 5A en 50 ml de N,N-dimetilformamida anhidra y se adicionan 3,5 g (52 mmol) de imidazol. Se añade por goteo a RT lentamente 13,0 g (47 mmol) de terc-butil(cloro)difenilsilano. Tras finalizar la adición se agitó otras 4 h a RT, luego se diluye con agua y se extrae la solución de reacción varias veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con ácido clorhídrico 1 N y una vez con solución de cloruro de sodio saturada, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se seca el residuo a vacío. Se obtiene 25,4 g (91% del valor teórico) del compuesto deseado.

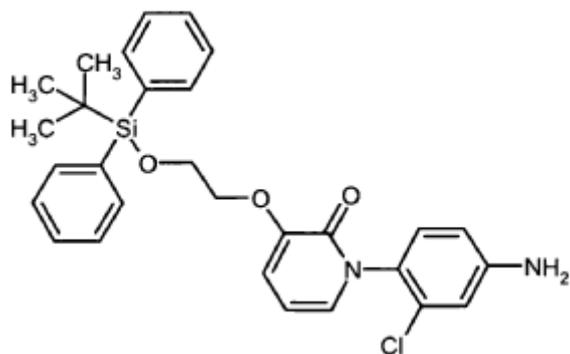
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,55 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,7 (m, 5H), 7,4 (m, 5H), 7,2 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,3 (t, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 1,0 (s, 9H).

- 15 CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 3,12$ min

EM (ESIpos): $m/z = 549$ (M+H)⁺

Ejemplo 7A

- 1 -(4-Amino-2-clorofenil)-3-(2- {{terc-butil(difenil)silil}oxi} etoxi)piridin-2(1H)-ona



- 20 Se disuelven 25,4 g (41,6 mmol) del ejemplo 6A en 300 ml de tetrahidrofurano y se adicionan 0,5 g de níquel Raney. Se añaden 5,2 g (104 mmol) de hidrazina hidratada y se calienta la mezcla de reacción hasta 80° C. Se produce un violento desprendimiento de gases que se atenúa después de 1 h. Se añade de nuevo la misma cantidad de níquel Raney e hidrazina hidratada y se calienta más. Esto se repite dos veces hasta la reducción completa. Luego se deja enfriar, se filtra en gel de sílice y se lava con tetrahidrofurano. La solución se evapora a vacío hasta sequedad y se seca el residuo a vacío. Se obtiene 20,0 g (93% del valor teórico) del compuesto deseado.

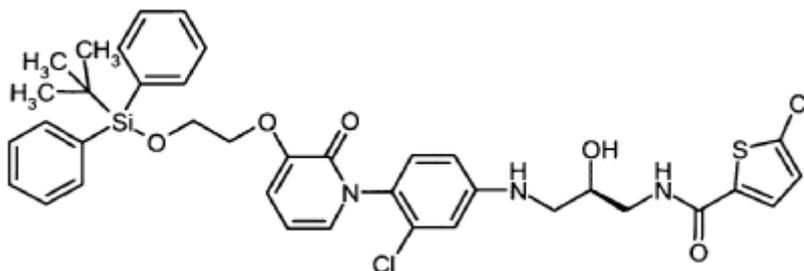
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 7,7 (d, 4H), 7,45 (m, 6H), 7,2 (m, 2H), 6,9 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,6 (dd, 1H), 6,15 (t, 1H), 5,65 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 1,0 (s, 9H).

CL-EM (Procedimiento 5): $R_t = 3,14$ min

EM (ESIpos): $m/z = 519$ (M+H)⁺

Ejemplo 8A

N-[(2R)-3-({4-[3-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi)etoxi]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-clorofenil}amino)-2-hidroxiopropil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



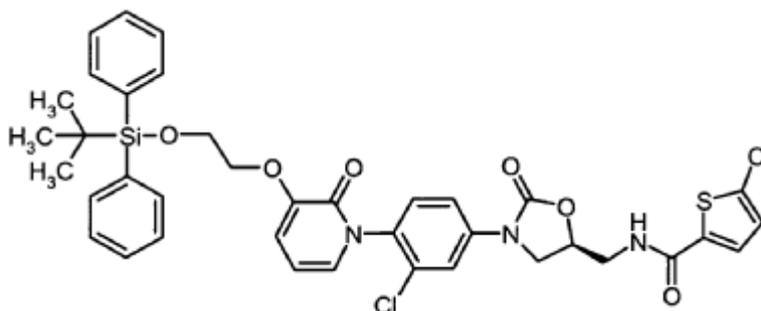
- 5 Se disuelven 690 mg (1,33 mmol) del ejemplo 7A en 10 ml de acetonitrilo anhidro y se adiciona a 0° C 318 mg (1,46 mmol) el ejemplo 1A. Se añaden 445 mg (1,99 mmol) de perclorato de magnesio y se retira el enfriamiento. Después de 6 h se añaden de nuevo 318 mg (1,46 mmol) del ejemplo 1A y se agita otras 16 h a RT. Se diluye con agua y se extrae la solución de reacción varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan en sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad y se seca el residuo a vacío. Se obtiene 1,4 g (99% del valor teórico) del compuesto deseado.

CL-EM (Procedimiento 5): $R_t = 3,25$ min

EM (ESIpos): $m/z = 736$ (M+H)⁺

Ejemplo 9A

- 15 N-[[((5S)-3-{4-[3-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi)etoxi]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-clorofenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



- 20 Se disuelven 1,4 g (2 mmol) del ejemplo 8A en 25 ml de butironitrilo anhidro y se adicionan 5 mg (0,04 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 658 mg (4,1 mmol) de N,N-carbonildiimidazol. Se calienta durante 5 h a reflujo. Se deja enfriar y se diluye con 150 ml de diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en dimetilsulfóxido y se separa con HPLC preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo. Se obtiene 0,74 g (48% del valor teórico) del compuesto deseado.

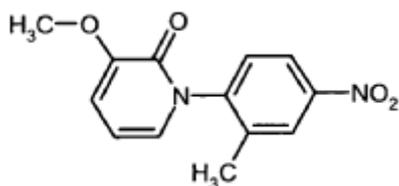
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 9,0 (t, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (m, 5H), 7,6 (m, 2H), 7,35-7,55 (m, 6H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,2 (t, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,3 (t, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 1,0 (s, 9H).

CL-EM (Procedimiento 5): $R_t = 3,13$ min

EM (ESIpos): $m/z = 762$ (M+H)⁺

Ejemplo 10A

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



5 Se disuelven 28,5 g (228 mol) de 3-metoxipiridin-2(1H)-ona en 850 ml de dimetilsulfóxido y se adiciona a RT 31 g (273 mmol) de terc-butolato de potasio. Se agita la suspensión durante 30 minutos a RT, antes de añadirse 35 g (228 mmol) de 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenzoceno y se calienta la solución de reacción durante 20 h a 80° C. Luego se diluye cuidadosamente con 1 l de agua y se lleva con ácido clorhídrico 1 N hasta pH 1-2. Se extrae la solución varias veces con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos reunidos con agua y solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío. Se lava el sólido obtenido con poco terc-butilmetiléter, se separa por filtración y se seca a vacío. Se obtiene 42,8 g (72% del valor teórico) del compuesto deseado.

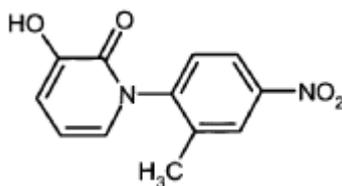
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm): δ = 8,35 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,32 (t, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,45 min

EM (ESIpos): m/z = 261 (M+H)⁺

Ejemplo 11A

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



15

Se disuelven 23,3 g (90 mmol) del ejemplo 10A en 730 ml de diclorometano anhidro y se enfría hasta 0° C. En el periodo de 10 minutos se añaden por goteo 224 ml (224 mmol) de una solución de tribromuro de boro 1 N en diclorometano, antes de agitarse otras 1,5 h a esta temperatura. Se adiciona a la mezcla de reacción 200 ml de agua y se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de sodio y se filtra. Se separa el disolvente a vacío y se lava el sólido obtenido con terc-butilmetiléter y se separa por filtración. Se obtiene 20,1 g (91% del valor teórico) del compuesto deseado.

20

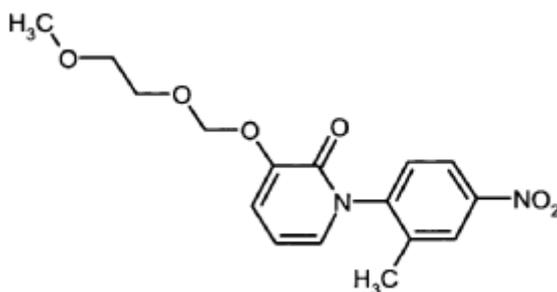
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 9,50 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,25 (t, 1H), 2,25 (s, 3H).

25 CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,45 min

EM (ESIpos): m/z = 246 (M+H)⁺

Ejemplo 12A

3-[(2-Metoxietoxi)metoxi]-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



30 Se disuelven 10,0 g (41 mmol) el ejemplo 11A en diclorometano anhidro y se adicionan 13,6 g (89 mmol) de 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno. Se añade a esta solución a 25° C lentamente en porciones 8,6 g (69 mmol) de 1-(clormoetoxi)-2-metoxietano. Después de otra hora se filtra la solución en gel de sílice y se evapora a vacío hasta

sequedad. Se obtiene 20,1 g (91% del valor teórico) del compuesto deseado.

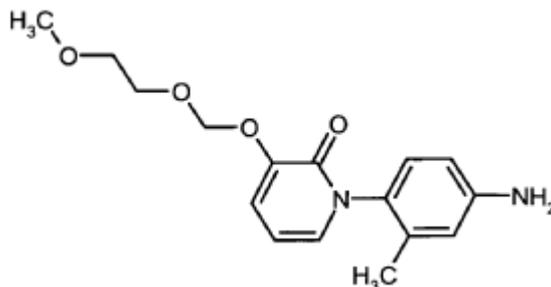
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): δ = 8,32 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,3 (t, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,79 min

5 EM (ESIpos): m/z = 335 (M+H) $^+$

Ejemplo 13A

1-(4-Amino-2-metilfenil)-3-[(2-metoxietoxi)metoxi]piridin-2(1H)-ona



10 Se disuelven 12 g (36 mmol) del ejemplo 12A en 1,2 l de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y etanol y se adiciona 0,1 equivalentes de paladio sobre carbón y 11,3 g (180 mmol) de formiato de amonio. Se calienta durante dos horas a 80° C. Se deja enfriar, se filtra en gel de sílice y se separa el disolvente a vacío. Se obtiene 10,6 g (88% del valor teórico) del compuesto deseado.

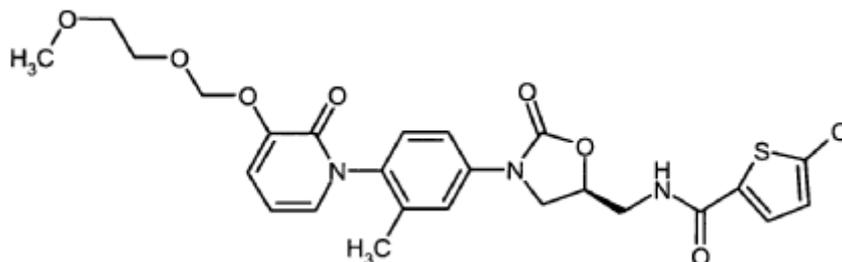
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): δ = 7,12-7,05 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,51-6,42 (m, 2H), 6,17 (t, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

15 CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,10 min

EM (ESIpos): m/z = 305 (M+H) $^+$

Ejemplo 14A

5-Cloro-N-[[[(5S)-3-{4-[3-[(2-metoxietoxi)metoxi]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofen-2-carboxamida



20 Se disuelven 9,2 g (30 mmol) del ejemplo 13A en 580 ml de acetonitrilo y se enfría hasta 0° C. Se añaden a esta temperatura 7,3 g (34 mmol) del ejemplo 1A y luego se agita otros 10 minutos. Se adiciona 10,2 g (46 mmol) de perclorato de magnesio, se retira el enfriamiento y se agita otras 17 h. Se añaden luego 14,8 g (91 mmol) de carbonildiimidazol y 0,37 g (3 mmol) de N,N-4-dimetilaminopiridina y se calienta durante 4 h a 60° C. Después de enfriar se agita otras 16 h a RT y luego se evapora a vacío hasta sequedad. Se adiciona al residuo ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo y se agita intensamente. Después de 15 min se separan las fases, se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se reúnen las fases orgánicas. Se seca después de lavar con solución de cloruro de sodio saturada y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 17,2 g (95% del valor teórico) del compuesto deseado.

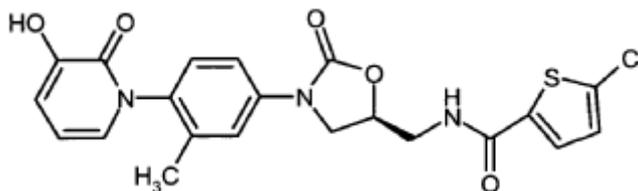
30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): δ = 9,0 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,20 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,24 (t, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 3H), 3,52-3,25 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,08-2,02 (m, 3H), 1,9 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 2,13 min

EM (ESIpos): m/z = 548 (M+H) $^+$

Ejemplo 15A

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



5 Se disuelven 18 g (33 mmol) del ejemplo 14A en 50 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 3 h, antes de evaporarse a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo (22,3 g) en porciones de 2 g en 8,5 ml cada una de dimetilsulfóxido y se purifica con HPLC preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto, se liberan de acetonitrilo y se separan por filtración los cristales generados. Se extrae el filtrado con acetato de etilo, se purifican las fases de acetato de etilo y se lava con solución de cloruro de sodio saturada, se seca y se evapora a vacío. Se reúne el residuo con los cristales y se seca a vacío. Se obtiene 9,95 g (65% del valor teórico) del compuesto deseado.

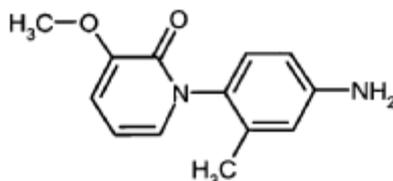
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 9,2 (sa, 1H), 9,00 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,2 (t, 1H), 4,92-4,80 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,04 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4) R_t = 2,09 min

15 EM (ESIpos): m/z = 460 (M+H)⁺

Ejemplo 16A

1-(4-Amino-2-metilfenil)-3-metoxipiridin-2(1H)-ona



20 Se disuelven 188 mg (0,724 mmol) del ejemplo 10A en 10 ml de etanol y se adicionan 654 g (2,89 mmol) de cloruro de estaño dihidratado. Se calienta a reflujo durante 1 h, luego se enfría y se diluye con 50 ml de agua. Se fija con sosa cáustica a pH = 10 y a continuación se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan en sulfato de sodio. Tras filtración se libera el filtrado del disolvente. Se hace reaccionar el producto de reacción sin más purificación.

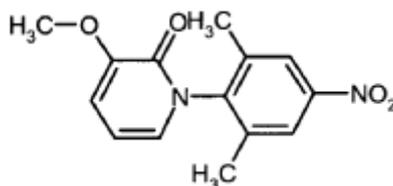
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 6,96 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,49-6,41 (m, 2H), 6,16 (dd, 1H), 5,21 (sa, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,84 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 2,70 min.

EM (ESIpos, m/z): 231 (M+H)⁺.

Ejemplo 17A

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



30 Se adicionan a 336 mg (2,69 mmol) de 3-metoxipiridinona en 10 ml de DMF a 0° C 452 mg (4,03 mmol) de terc-butilato de potasio y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 500 mg (2,96 mmol) de 1-fluoro-2,5-dimetil-4-nitrobenzoceno y se agita a 80° C. Después de 22 h se calienta a 120° C y se agita otras 20 h. Luego se enfría y se añade a 100 ml de agua y 15 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada. Se extrae tres veces

con 300 ml de acetato de etilo cada vez y se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Se separa el disolvente a vacío tras filtración y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtiene 383 mg (52% del valor teórico) del compuesto deseado.

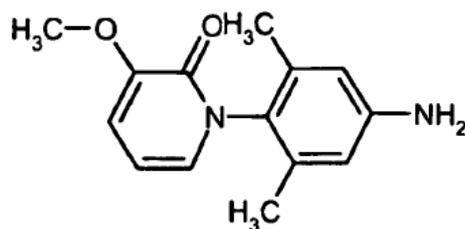
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,16 (s, 2H), 7,04 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,08 (s, 6H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 2,84 min.

EM (DCI, m/z): 275 (M+H)⁺.

Ejemplo 18A

1-(4-Amino-2,6-dimetilfenil)-3-metoxipiridin-2(1H)-ona



10

Se disolvieron 300 mg (1,09 mmol) del ejemplo 17A en 20 ml de etanol y se adiciona 987 g (4,38 mmol) de cloruro de estaño dihidratado. Se calienta a reflujo durante 1 h, luego se enfría y se diluye con 150 ml de agua. Se fija con sosa cáustica a pH = 10 y a continuación se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras filtración se libera el filtrado del disolvente. Se hace reaccionar el producto de

15

reacción (204 mg) sin más purificación.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 6,93-6,83 (m, 2H), 6,33 (s, 2H), 6,19 (dd, 1H), 5,12 (sa, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,78 (s, 6H).

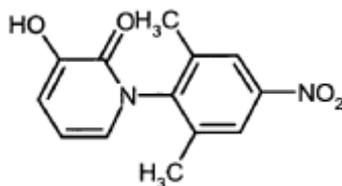
CL-EM (Procedimiento 1): R_t = 2,90 min.

EM (DCI, m/z): 245 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 19A

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



25

Se adicionan a 1,95 g (7,11 mmol) del ejemplo 17A en 30 ml de diclorometano a 0° C 17,7 ml (17,7 mmol) de una solución 1 molar de tribromuro de boro en diclorometano. Se enfría después de 2,5 h y se diluye con 150 ml de diclorometano. A continuación se adicionan cuidadosamente 150 ml de agua y se agita durante 10 min. Tras la separación de fases se lava la fase acuosa con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada y luego se seca en sulfato de sodio. Se separa el disolvente a vacío tras filtración. Se hace reaccionar el producto de reacción así obtenido (1,85 g) sin más purificación.

30

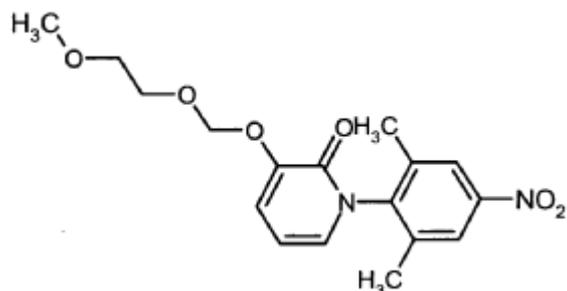
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,45 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,31 (dd, 1H), 2,10 (s, 6H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,58 min.

EM (ESIpos, m/z): 261 (M+H)⁺.

Ejemplo 20A

1-(2,6-Dimetil-4-nitrofenil)-3-[(2-metoxietoxi)metoxi]piridin-2(1H)-ona



- 5 Se adicionan 1,37 g (5,28 mmol) del ejemplo 19A en 60 ml de diclorometano y 1,73 ml (11,6 mmol) de 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno a 0° C con una solución de 1,12 g (8,97 mmol) de cloruro de metoxietoximetilo en 15 ml de diclorometano. Se agita durante 1 h a RT. Se separan los disolventes a vacío y se purifica el producto de reacción obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtiene 1,02 g (55% del valor teórico) del compuesto deseado.

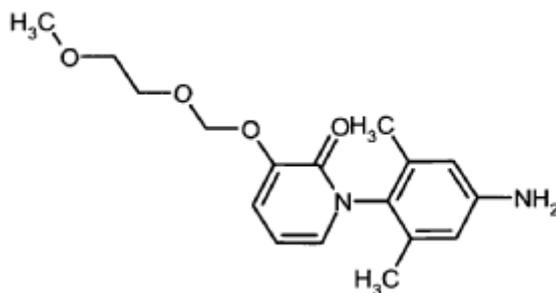
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,16 (s, 2H), 7,22-7,13 (m, 2H), 6,37 (dd, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,10 (s, 6H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 3,85 min.

- 10 EM (ESIpos, m/z): 349 (M+H)⁺.

Ejemplo 21A

1-(4-Amino-2,6-dimetilfenil)-3-[(2-metoxietoxi)metoxi]piridin-2(1H)-ona



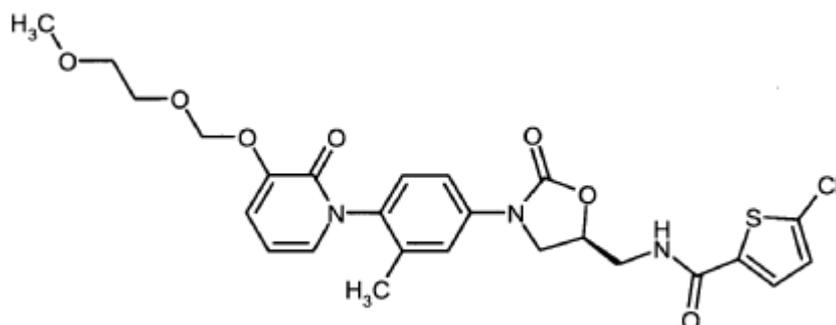
- 15 Se adicionan a 1,00 g (2,81 mmol) del ejemplo 20A en 14 ml de etanol 905 mg (14,4 mmol) de formiato de amonio y 50 mg de paladio sobre carbón. Se agita durante 2 h a 90° C. Después de enfriar se filtra con succión en tierra de diatomeas y se lava dos veces con etanol. Se separan a vacío los disolventes de los filtrados reunidos. Se hace reaccionar el producto de reacción obtenido (895 mg) sin más purificación.

CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 1,42 min.

EM (ESIpos, m/z): 319 (M+H)⁺.

Ejemplo 22A

5-Cloro-N-[[[(5S)-3-(4-{3-[(2-metoxietoxi)metoxi]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofen-2-carboxamida



Se adiciona a una solución de 875 mg (2,75 mmol) del producto del ejemplo 21A en 50 ml de acetonitrilo 658 mg

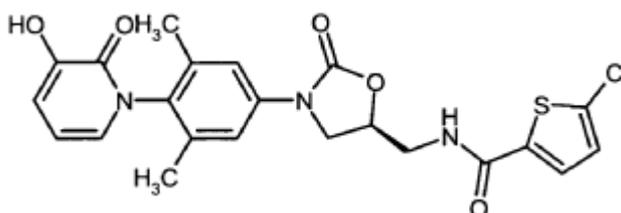
(3,03 mmol) del producto del ejemplo 1A. Se añadieron a la suspensión 921 mg (4,13 mmol) de perclorato de magnesio, después de esto se dejó agitar durante 6,5 h a RT. Luego se incorporaron 1,15 g (6,88 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 33 mg (0,28 mmol) de DMAP y se agita a RT. Después de 17 h se diluye con 140 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras filtración se libera del disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/etanol 40:1 -> 20:1). Después de separar el disolvente se obtiene 853 mg (50% del valor teórico) del producto deseado.

HPLC (Procedimiento 1): $R_t = 4,11$ min.

EM (ESIpos, m/z): 562 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 23A**

5-Cloro-N-((5S)-3-[4-(3-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,5-dimetilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)tiofen-2-carboxamida



15 Se añaden por goteo a una solución de 750 mg (1,33 mmol) del producto del ejemplo 22A en 3 ml de diclorometano a 0° C lentamente 13,3 ml (173 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de 5 h a 0° C se diluye con 200 ml de agua y 80 ml de acetato de etilo. Se ajusta luego con hidrogenocarbonato de sodio a pH = 6 y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras filtración se libera del disolvente. Se obtiene 652 mg (100% del valor teórico) del producto deseado.

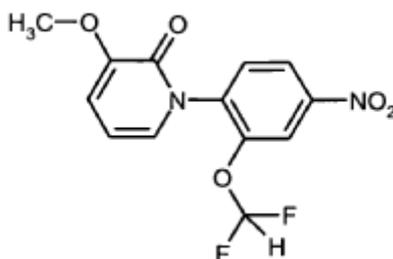
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,25 (s, 1H), 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,24 (dd, 1H), 4,91-4,80 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 1,97 (s, 6H).

HPLC (Procedimiento 1): $R_t = 4,09$ min.

EM (DCI, m/z): 474 (M+H)⁺.

Ejemplo 24A

1-[2-(Difluorometoxi)-4-nitrofenil]-3-metoxipiridin-2(1H)-ona



25 Se disuelven 302 mg (2,41 mmol) de 3-metoxi-piridona en 8,2 ml de dimetilsulfóxido anhidro y se adiciona 325 mg (2,89 mmol) de terc-butolato de potasio. Después de 30 min se añaden 500 mg (2,41 mmol) de 2-(difluorometoxi)-1-fluoro-4-nitrobenzoceno y se calienta durante 20 h a 80° C. Se diluye la solución de reacción con diclorometano y se lava con agua y ácido clorhídrico 1 N. Tras secado de la fase orgánica en sulfato de sodio se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en dimetilsulfóxido y se purifica mediante HPLC preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 207 mg (28% del valor teórico) del producto deseado.

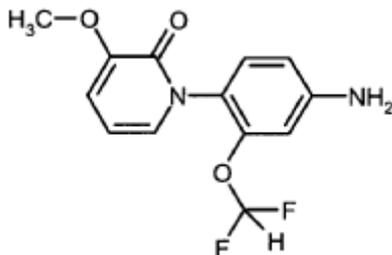
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,3 (dd, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,3 (t, 1H), 3,75 (s, 3H).

35 CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,83$ min

EM (ESIpos): m/z = 313 (M+H)⁺

Ejemplo 25A

1-[4-Amino-2-(difluorometoxi)fenil]-3-metoxipiridin-2(1H)-ona



- 5 Se disuelven 200 mg (0,641 mmol) del ejemplo en 20 ml de una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se adicionan 202 mg (3,20 mmol) de formiato de amonio y 50 mg de paladio sobre carbÓN. Se calienta a 80° C. Después de 1 h se deja enfriar y se filtra en gel de sílice. Luego se lava con una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtiene 190 mg (100% del valor teórico) del producto deseado.

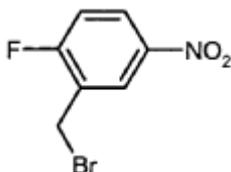
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 6,75-7,15 (m, 4H), 6,5 (s, 2H), 6,2 (t, 1H), 5,65 (m, 2H), 3,7 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,30 min

- 10 EM (ESIpos): m/z = 283 (M+H)⁺

Ejemplo 26A

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



- 15 Se disuelven 186 g (1,2 mol) de 2-fluoro-5-nitro-tolueno en 1,2 l de tetraclorometano y se adicionan 214 g (1,20 mol) de N-bromo-succinimida. Se añaden 19,7 g (120 mmol) de azo-diisobutironitrilo y se calienta a reflujo. Se deja enfriar después de 16 h, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 300 ml de diclorometano y se adicionan 300 g de arena de mar. Luego se concentra de nuevo a vacío hasta sequedad y se añade el residuo en una columna de gel de sílice de 1 kg. Se somete a 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 obtiene 92 g (32% del valor teórico) del producto deseado.

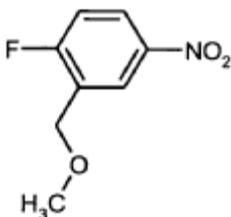
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm): δ = 8,57-8,52 (m, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 7,56 (t, 1H), 4,62 (s, 2H).

CG-EM (Procedimiento 9): R_t = 7,79 min

EM (ESIpos): m/z = 154 (M-Br)⁺

Ejemplo 27A

- 25 1-Fluoro-2-(metoximetil)-4-nitrobenzono



- 30 Se disuelven 30 g (128 mmol) del compuesto del ejemplo 26A en 1,3 l de tolueno anhidro y se adicionan 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. Luego se deja enfriar y se filtra en gel de sílice. Se eluye el producto fraccionado con un gradiente de ciclohexano y ciclohexano/acetato de etilo 25:1. Se evaporan las fracciones de producto a vacío hasta sequedad y se seca a vacío. Se obtiene 17 g (72% del valor teórico) del producto deseado.

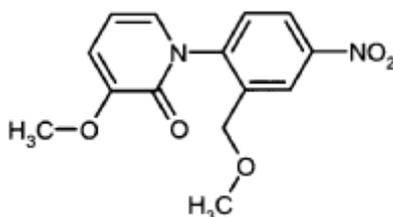
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): δ = 8,41-8,36 (m, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 7,26 (t, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,49 (s, 3H).

CG-EM (Procedimiento 9): R_t = 6,52 min

EM (ESIpos): m/z = 154 (M-OCH_3) $^+$

5 **Ejemplo 28A**

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



10 Se disuelven 1,69 g (13,5 mmol) de 3-metoxi-piridona en 50 ml dimetilsulfóxido anhidro y se adicionan 1,82 g (16,2 mmol) de terc-butilato de potasio. Después de 1 h se añaden 2,5 g (13,5 mmol) del ejemplo 27A disueltos en 10 ml de dimetilsulfóxido anhidro y se calienta durante 3 h a 80° C. Se deja enfriar y se deja reposar otras 48 h, antes de diluirse la solución de reacción con acetato de etilo y se lava con agua y ácido clorhídrico 1 N. Se seca la fase orgánica en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se adiciona al residuo terc-butilmetiléter y se separan por filtración los cristales precipitados y se seca a vacío. Se obtiene 2,05 g (52% del valor teórico) del producto deseado.

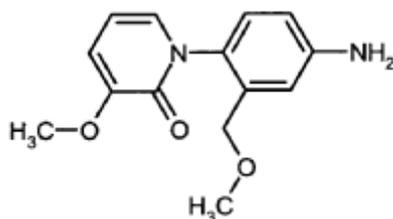
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): δ = 8,45 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,3 (t, 1H), 4,25 (c, 2H), 3,75 (s, 3H) 3,2 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,82 min

EM (ESIpos): m/z = 291 (M+H) $^+$

Ejemplo 29A

20 1-[4-Amino-2-(metoximetil)fenil]-3-metoxipiridin-2(1H)-ona



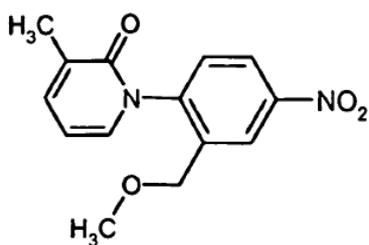
25 Se disuelven 2,00 g (6,89 mmol) del ejemplo 28A en 140 ml de una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se adicionan 2,17 g (34,4 mmol) de formiato de amonio y 200 mg de paladio sobre carbón. Se calienta a 80° C. Después de 30 min se deja enfriar y se filtra en gel de sílice. Se lava con una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtiene 1,90 g (99% del valor teórico) del producto deseado.

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,34 min

EM (ESIpos): m/z = 261 (M+H) $^+$

Ejemplo 30A

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

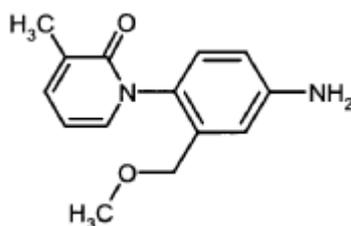


5 Se disuelven 1,47 g (13,5 mmol) de 3-metil-2-piridona en 50 ml dimetilsulfóxido anhidro y se adicionan 1,82 g (16,2 mmol) de terc-butolato de potasio. Después de 1 h se añaden 2,5 g (13,5 mmol) del ejemplo 27A, disueltos en 10 ml de dimetilsulfóxido anhidro y se calienta durante 3 h a 80° C. Se deja enfriar y reposar otras 48 horas, antes de diluirse la solución de reacción con acetato de etilo y se lava con agua y ácido clorhídrico 1 N. Se seca la fase orgánica en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se elimina el residuo en gel de sílice y se separa en gel de sílice con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo 1:1. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 2,05 g (55% del valor teórico) del producto deseado.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm) δ = 8,45 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 6,3 (t, 1H), 4,4-4,1 (c, 2H), 3,25 (s, 3H) 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 31A

1-[4-Amino-2-(metoximetil)fenil]-3-metilpiridin-2(1H)-ona



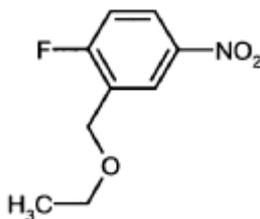
15 Se disuelven 2,00 g (7,29 mmol) del ejemplo 30A en 150 ml de una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se adicionan 2,60 g (36,5 mmol) de formiato de amonio y 200 mg de paladio sobre carbón. Se calienta a 80° C. Después de 30 min se deja enfriar y se filtra en gel de sílice. Se lava con una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtiene 1,81 g (99% del valor teórico) del producto deseado.

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,47 min

EM (ESIpos): m/z = 245 (M+H)⁺

20 Ejemplo 32A

2-(Etoximetil)-1-fluoro-4-nitrobenceno



25 Se disuelven 15 g (64,1 mmol) del ejemplo 26A en 500 ml de tolueno anhidro y se adicionan 22,3 g (96,1 mmol) de óxido de plata (I) y 187 ml (3,20 mol) de etanol anhidro. Después de 96 h a 60° C se deja enfriar y se filtra en gel de sílice. Se lava con tolueno y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo con HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 3,0 g (24% del valor teórico) del producto deseado.

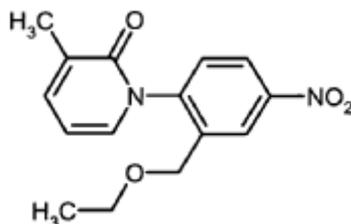
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,45 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,5 (t, 1H), 4,6 (s, 2H), 3,55 (c, 2H), 1,2 (t, 3H).

CG-EM (Procedimiento 9): R_t = 6,91 min

30 EM (ESIpos): m/z = 154 (M-OC₂H₅)⁺

Ejemplo 33A

1-[2-(Etoximetil)-4-nitrofenil]-3-metilpiridin-2(1H)-ona



- 5 Se disuelven 273 mg (2,51 mmol) de 3-metil-2-piridona en 10 ml de dimetilsulfóxido anhidro y se adicionan 338 g (3,01 mmol) de terc-butolato de potasio. Después de 1 h se añaden 500 mg (2,51 mmol) del ejemplo 32A y se calienta durante 16 h a 80° C. Se deja enfriar y se adiciona solución de cloruro de sodio saturada. Se extrae la mezcla varias veces con diclorometano, se lava la fase orgánica dos veces con agua y dos veces con solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 5 ml de dimetilsulfóxido y se purifica con HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo.
- 10 Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 430 mg (59% del valor teórico) del producto deseado.

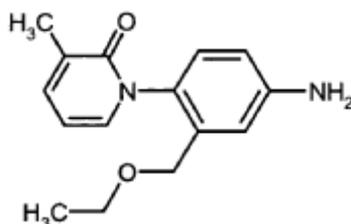
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm): δ = 8,4 (d, 1H), 8,3 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,3 (t, 1H), 4,4-4,1 (c, 2H), 3,4 (m, 2H) 2,05 (s, 3H), 1,1 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4) R_t = 2,04 min

- 15 EM (ESIpos): m/z = 289 (M+H)⁺

Ejemplo 34A

1-[4-Amino-2-(etoximetil)fenil]-3-metilpiridin-2(1H)-ona



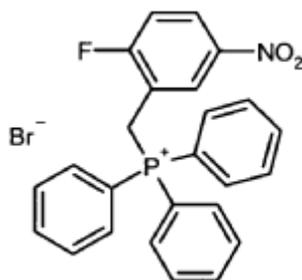
- 20 Se disuelven 425 mg (1,47 mmol) del ejemplo 33A en 30 ml de una solución 1:1 de etanol y acetato de etilo y se adicionan 465 mg (7,37 mmol) de formiato de amonio y 50 mg de paladio sobre carbón. Se calienta a 80° C. Después de 30 min se deja enfriar y se filtra en gel de sílice. Se lava con acetato de etilo y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtiene 388 mg (99% del valor teórico) del producto deseado.

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,28 min

EM (ESIpos): m/z = 259 (M+H)⁺

Ejemplo 35A

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



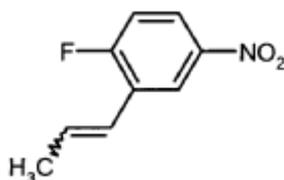
Se disuelven 20 g (85,5 mmol) del compuesto del ejemplo 26A en 250 ml de tolueno anhidro y se adicionan 22,4 g (85,5 mmol) de trifenilfosfina. Se calienta la solución durante 16 h a reflujo, separándose un precipitado. Se deja

enfriar y se separa por filtración el precipitado. Después de lavar con dietiléter se seca a vacío. Se obtiene 39 g (92% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 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 36A**

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



Se añaden por goteo a 10° C a una solución de 13,5 g (27,3 mmol) del compuesto del ejemplo 35A en 145 ml de dioxano 5,99 g (32,7 mmol) de bis(trimetilsilil)amida sódica. Se agita durante 1 h a esta temperatura. Luego se añade una solución de 2,40 g (54,5 mmol) de acetaldehído en 5 ml de dioxano y se agita la reacción durante 1 h a RT, se adicionan a continuación 400 ml de agua, se extrae tres veces con diclorometano y se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con solución de cloruro de sodio acuosa saturada. Tras secado en sulfato de sodio y a continuación 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% del valor teórico) del producto deseado como mezcla de isómeros E/Z.

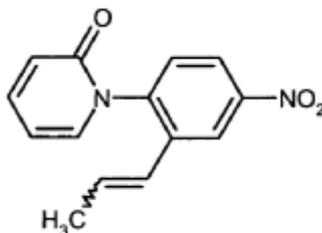
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): δ = 8,47-8,05 (m, 2H), 7,58-7,42 (m, 1H), 6,70-6,05 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 3H).

CG-EM (Procedimiento 10): R_t = 2,64 y 2,70 min

EM (ESIpos): m/z = 181 ($M+H$) $^+$

20 **Ejemplo 37A**

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



Se disuelven 223 mg (2,35 mmol) de piridin-2(1H)-ona en 10 ml de dimetilsulfóxido anhidro y se adicionan 315 mg (2,82 mmol) de terc-butolato de potasio. Después de 1 h se añaden 500 mg (2,76 mmol) del ejemplo 36A y se calienta durante 15 h a 80° C. Se deja enfriar y se diluye con agua y solución de cloruro de sodio saturada. Se extrae la solución varias veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas con agua y con solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo con HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 103 mg (17% del valor teórico) del producto deseado.

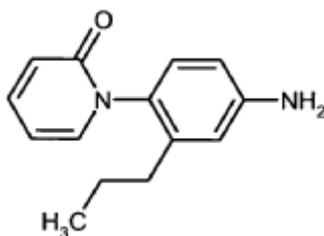
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): δ = 8,5 (d, 1H), 8,2 (dd, 1H), 7,65-7,50 (m, 3H), 6,65-6,50 (m, 2H), 6,4 (t, 1H), 6,0 (d, 1H), 1,8 (dd, 3H).

CL-EM (Procedimiento 5): R_t = 1,88 min

EM (ESIpos): m/z = 257 ($M+H$) $^+$

Ejemplo 38A

35 1-(4-Amino-2-propilfenil)piridin-2(1H)-ona



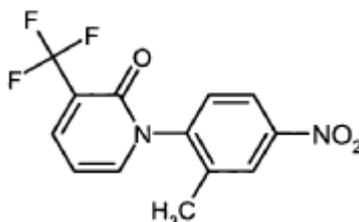
5 Se disuelven 103 mg (0,40 mmol) del ejemplo 37A en 10 ml de una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se hidrogena en flujo en una cubeta H (fabricante Thales-Nanotechnologies, Hungría) a presión normal en paladio sobre carbón. Se evapora la solución obtenida a vacío hasta sequedad. Se obtiene 90 mg (83% del valor teórico) del producto deseado.

CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 2,77$ min

EM (ESIpos): $m/z = 229$ (M+H)⁺

Ejemplo 39A

1-(2-Metil-4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona



10 Se disuelven 2,5 g (15,3 mmol) de 3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 40 ml de dimetilsulfóxido y se adicionan a temperatura ambiente 2,58 g (22,9 mmol) de terc-butolato de potasio. Se agita la suspensión durante 30 minutos a temperatura ambiente, antes de añadirse 2,6 g (16,9 mmol) de 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno y se calienta la solución de reacción durante 20 h a 80° C. Se diluye cuidadosamente con agua. Se extrae la solución varias veces
15 con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos reunidos con agua y solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío. Se disuelve el residuo en acetonitrilo se purifica mediante HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 1,87 g (41% del valor teórico) del producto deseado.

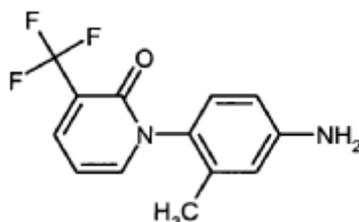
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,4 (d, 1H), 8,2 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,0 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 2,2 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 6): $R_t = 2,26$ min

EM (ESIpos): $m/z = 488$ (M+H)⁺

Ejemplo 40A

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



25 Se disuelven 800 mg (2,68 mmol) del ejemplo 39A en 108 ml de una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se adicionan 1,02 g (16,1 mmol) de formiato de amonio y 50 mg de paladio sobre carbón. Se calienta a 80° C. Después de 45 min se deja enfriar y se filtra en gel de sílice. Se lava con acetato de etilo y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtiene 780 mg (100% del valor teórico) del producto deseado.

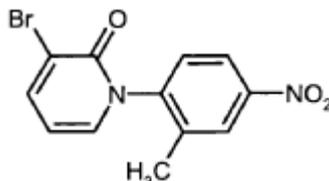
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,05 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,5-6,3 (m, 3H), 5,3 (s, 2H), 1,8 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,42$ min

EM (ESIpos): $m/z = 269$ (M+H)⁺

Ejemplo 41A

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



5

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

10

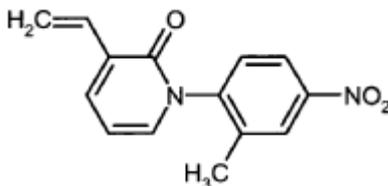
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,34 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 6,36 (t, 1H), 2,17 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,72$ min

15 EM (ESIpos): $m/z = 309$ (M+H)⁺

Ejemplo 42A

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



20

Se disuelven 50 g (162 mmol) del compuesto del ejemplo 41 A en 700 ml de dioxano anhidro y se adicionan 62 g (194 mmol) de tributilvinil-estaño y 4,7 g (4,0 mmol) de tetraquis(trifenilfosfin)-paladio y se calienta durante 15 h a reflujo. Se deja enfriar y se filtra en tierra de diatomeas. Se lava con acetato de etilo y se concentran los filtrados reunidos a vacío hasta sequedad. Se elimina el residuo en gel de sílice y se somete a cromatografía en 800 g de gel de sílice con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtienen 27 g (62% del valor teórico) del producto deseado.

25

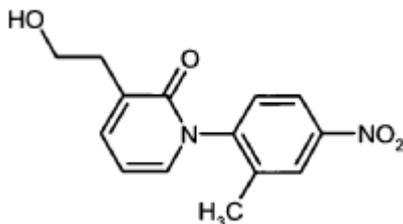
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,35 (d, 1H), 8,2 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,45 (t, 1H), 6,15 (dd, 1H), 5,30 (dd, 1H), 2,17 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,86$ min

EM (ESIpos): $m/z = 257$ (M+H)⁺

Ejemplo 43A

30 3-(2-Hidroxiethyl)-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se adiciona a 38 g (148 mmol) del compuesto del ejemplo 42A en enfriamiento con hielo en el periodo de 45 min una solución de 40 g (326 mmol) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en 650 ml de tetrahidrofurano. Se agita a esta temperatura una hora más, antes de añadirse una solución de 30 g (747 mmol) de hidróxido de sodio en 740 ml de agua en el periodo de 15 min. Se añaden 151 ml de una solución de peróxido de hidrógeno al 30% de modo que la temperatura no supere los 30° C. Tras finalizar la adición se retira el enfriamiento y se agita otros 30 min. Se extrae varias veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con una solución de 780 g (1,63 mol) de disulfuro 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 solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de magnesio y se evapora a vacío hasta sequedad. Se elimina el residuo en gel de sílice y se somete a 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% del valor teórico) del producto deseado.

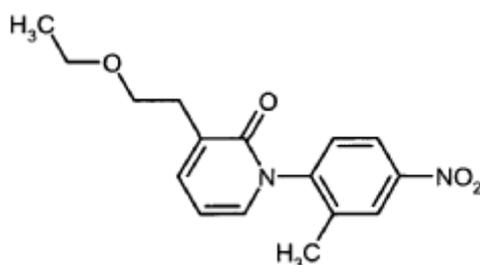
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,33 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 6,33 (t, 1H), 4,58 (t, 1H), 3,62-3,50 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,15 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 1,57 min

15 EM (ESIpos): m/z = 275 (M+H)⁺

Ejemplo 44A

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



20 Se disuelven 135 mg (0,49 mmol) del ejemplo 43A en 1 ml de N,N-dimetilformamida anhidra y se adicionan 24 mg (0,59 mmol) de hidruro de sodio. Se deja agitar otros 30 min antes de añadirse 153 mg (1 mmol) de yodoetano. Después de 3 h se añaden de nuevo 48 mg (1,21 mmol) de hidruro de sodio y 307 mg (1,97 mmol) de yodoetano antes de agitar otros 30 min. Se adiciona agua, se filtra y se purifica el filtrado con HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 92 mg (62% del valor teórico) del producto deseado.

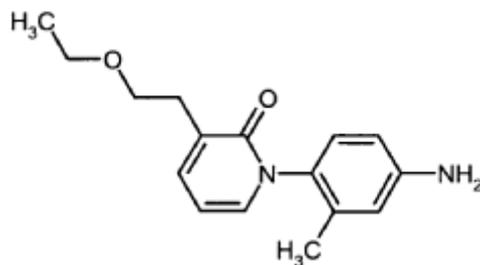
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,35 (d, 1H), 8,2 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,35 (t, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,4 (c, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,1 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 5): R_t = 2,00 min

EM (ESIpos): m/z = 303 (M+H)⁺

Ejemplo 45A

30 1-(4-Amino-2-metilfenil)-3-(2-etoxietyl)piridin-2(1H)-ona



35 Se disuelven 90 mg (0,30 mmol) del ejemplo 44A en 12 ml de una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se adicionan 113 mg (1,79 mmol) de formiato de amonio y 50 mg de paladio sobre carbón. Se calienta a 80° C. Se deja enfriar después de 1 y se filtra en gel de sílice. Se lava con acetato de etilo y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtiene 80 mg (99% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 7,4 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,5-6,4 (m, 2H), 6,2 (t, 1H), 5,2 (s,

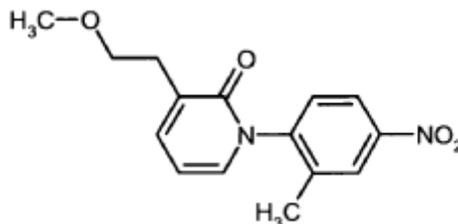
2H), 3,55 (t, 2H), 3,45 (c, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,8 (s, 3H), 1,1 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,30$ min

EM (ESIpos): $m/z = 273$ (M+H)⁺

Ejemplo 46A

- 5 3-(2-Metoxietil)-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



- 10 Se disuelven 135 mg (0,49 mmol) del ejemplo 43A en 1 ml de N,N-dimetilformamida anhidra y se adicionan 24 mg (0,59 mmol) de hidruro de sodio. Se deja agitar otros 30 min antes de añadir de nuevo 139 mg (1 mmol) de yodometano. Después de 3 h se añaden de nuevo 48 mg (1,21 mmol) de hidruro de sodio y 278 mg (1,97 mmol) de yodometano y se agita otros 30 min. Luego se adiciona agua, se filtra, y se purifica el filtrado con HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 94 mg (66% del valor teórico) del producto deseado.

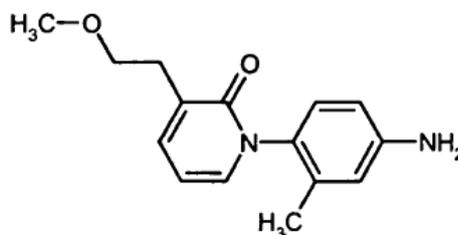
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,3 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 6,35 (t, 1H), 3,55 (t, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 2,15 (s, 3H).

- 15 CL-EM (Procedimiento 5): $R_t = 1.82$ min

EM (ESIpos): $m/z = 289$ (M+H)⁺

Ejemplo 47A

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



- 20 Se disuelven 93 mg (0,32 mmol) del ejemplo 46A en 13 ml de una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se adicionan 122 mg (1,94 mmol) de formiato de amonio y 50 mg de paladio sobre carbón. Se calienta a 80° C. Después de 1 h se deja enfriar y se filtra en gel de sílice. Se lava con acetato de etilo y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtiene 83 mg (93% del valor teórico) del producto deseado.

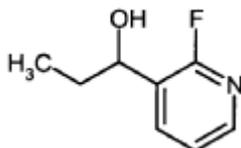
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 7,35 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,5-6,4 (m, 2H), 6,2 (t, 1H), 5,2 (s, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 1,8 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 3) : $R_t = 1,12$ min

EM (ESIpos): $m/z = 259$ (M+H)⁺

Ejemplo 48A

- 1-(2-Fluoropiridin-3-il)propan-1-ol



Se enfría una solución de LDA recién preparada (68,0 mmol) en 500 ml de THF hasta -75°C y se incorporan 6,00 g (61,8 mmol) de 2-fluoropiridina. Se deja agitar 2 h a esta temperatura, formándose una suspensión. Se añade en exceso 4,31 g (74,2 mmol) de propanal, aumentando la temperatura interna hasta -45°C . Después de 2 h se deja llegar hasta RT, se vierte sobre solución de cloruro de amonio saturada y se extrae tres veces con terc-butilmetiléter.

- 5 Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio, se seca en sulfato de sodio y se concentra. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente de diclorometano, luego diclorometano/metanol = 25:1). Se obtiene 8,00 g (76% del valor teórico) del compuesto del título.

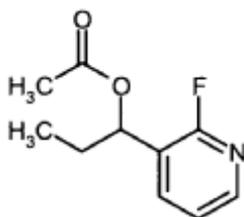
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,13-8,09 (m, 1H), 7,99 (ddd, 1H), 7,36 (ddd, 1H), 5,42 (d, 1H), 4,68 (dq, 1H), 1,72-1,56 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

- 10 HPLC (Procedimiento 4): $R_t = 1,50$ min.

EM (ESIpos, m/z): 156 (M+H) $^+$.

Ejemplo 49A

Acetato de 1-(2-fluoropiridin-3-il)propilo



- 15 Se disuelven 2,75 g (17,7 mmol) del producto del ejemplo 48A en 12 ml de ácido acético glacial y se adicionan 4 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se calienta durante 30 min hasta 130°C y se agita tras el enfriamiento en agua enfriada con hielo. Se fija con sosa cáustica un valor del pH de 8 y se extrae luego con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio y se concentra cuidadosamente. Se obtiene 3,30 g (94% del valor teórico) del compuesto del título, que se hace reaccionar sin más purificación.

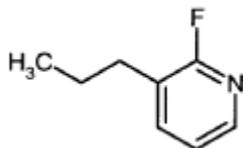
- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,21-8,18 (m, 1H), 7,97 (ddd, 1H), 7,39 (ddd, 1H), 5,71 (t, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,90-1,77 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

HPLC (Procedimiento 4): $R_t = 2,16$ min.

EM (ESIpos, m/z): 198 (M+H) $^+$.

Ejemplo 50A

- 25 3-Propil-2-fluoropiridina



- 30 Se disuelven 3,50 g (17,7 mmol) del producto del ejemplo 49A en 30 ml etanol y se adicionan 2,00 g de paladio sobre carbón al 10%. Se hidrogena durante la noche en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se filtra por succión, se lava con etanol y se concentra cuidadosamente a vacío. Se obtiene 1,9 g de producto aproximadamente al 89% (69% del valor teórico), que se hace reaccionar sin más purificación.

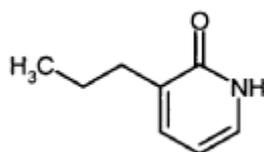
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,08-8,05 (m, 1H), 7,84 (ddd, 1H), 7,28 (ddd, 1H), 2,58 (t, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

HPLC (Procedimiento 6): $R_t = 3,54$ min.

EM (ESIpos, m/z): 140 (M+H) $^+$.

- 35 **Ejemplo 51A**

3 -Propilpiridin-2(1H)-ona



Se sintetiza el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 55A a partir de 1,90 g (13,7 mmol) del producto del ejemplo 50A. Se obtiene 1,50 g (80% del valor teórico) del compuesto deseado.

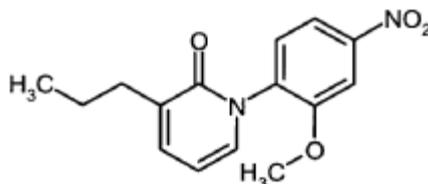
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm): 11,42 (s, ancho, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,09 (t, 1H), 2,33 (t, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

HPLC (Procedimiento 6): R_t = 2,72 min.

EM (ESIpos, m/z): 138 (M+H)⁺.

Ejemplo 52A

1-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-3-propilpiridin-2(1H)-ona



10

Se disuelven 500 mg (3,65 mmol) del producto del ejemplo 51A en 7,3 ml de DMF y se enfría hasta 0° C. Se añade 613 mg (5,47 mmol) de terc-butilato de potasio y se deja agitar durante 30 min a RT. Luego se incorporan 624 mg (3,65 mmol) de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno. Se agita durante 6 h a RT, se incorpora agua y se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio y se concentra. Se purifica mediante HPLC preparativa. Se purifica adicionalmente la fracción de producto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: de diclorometano, luego diclorometano/metanol 10:1). Se obtiene 158 mg (15% del valor teórico) del compuesto deseado como sólido.

15

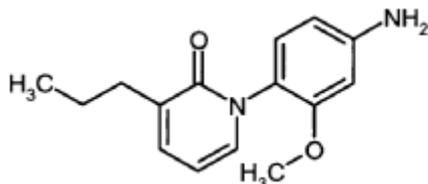
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm): 7,97 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 6,26 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,43-2,36 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

20 HPLC (Procedimiento 5): R_t = 2,19 min.

EM (ESIpos, m/z): 289 (M+H)⁺.

Ejemplo 53A

1-(4-Amino-2-metoxifenil)-3-propilpiridin-2(1H)-ona



25

Se disponen 130 mg (0,45 mmol) del producto del ejemplo 52A en 4 ml de THF. Se añade 50 mg de paladio sobre carbón activo al 10% y se hidrogena durante 1 h a presión normal en una atmósfera de hidrógeno. Se filtra luego la solución de reacción a través de Celite, que se lava luego con acetato de etilo. Se concentra a vacío y se obtiene 115 mg (99% del valor teórico) del compuesto del título cristalino.

30

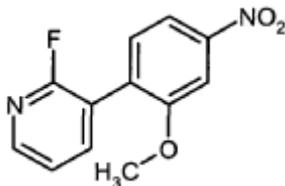
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm): 7,25-7,19 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 6,11 (t, 1H), 5,75 (s, ancho, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

HPLC (Procedimiento 3): R_t = 1,56 min.

EM (ESIpos, m/z): 259 (M+H)⁺.

Ejemplo 54A

2-Fluoro-3-(2-metoxi-4-nitrofenil)piridina



5 Se calientan 2,00 g (7,17 mmol) de 2-yodo-5-nitroanisol, 2,02 g (14,3 mmol) de ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico (A. Bouillon, J.-C. Lancelot, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rauh, Tetrahedron 2002, 58, 3323-3328.), 1,81 g (21,5 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y 117 mg (0,14 mmol) de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen-paladio en una mezcla desgasificada de 40 ml de dioxano y 10 ml de agua durante 1 h a 100° C. Se diluye tras el enfriamiento con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio, se clarifican en carbono activo y se concentra. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano) y se obtiene 1,55 g (87% del valor teórico) del producto deseado.

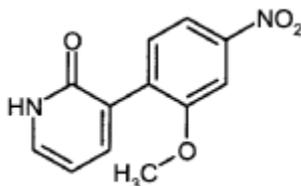
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 3,32 (d, 1H), 8,02 (ddd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,49 (ddd, 1H), 4,10 (s, 3H).

HPLC (Procedimiento 6): R_t = 3,61 min.

EM (ESIpos, m/z): 249 (M+H)⁺.

Ejemplo 55A

15 3-(2-Metoxi-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se calientan 1,50 g (6,04 mmol) del producto del ejemplo 54A durante la noche en una mezcla de 75 ml de dioxano y 75 ml de ácido clorhídrico 4 molar. Luego se alcaliniza con solución de carbonato de sodio. Se filtra el precipitado por succión, se lava con agua y se seca. Se obtiene 1,43 g (96% del valor teórico) del compuesto deseado.

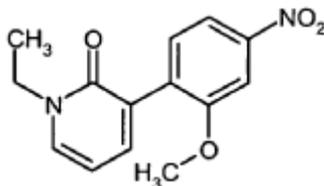
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 11,82 (s, ancho, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,28 (t, 1H), 3,86 (s, 3H).

HPLC (Procedimiento 3): R_t = 1,40 min.

EM (ESIpos, m/z): 247 (M+H)⁺.

Ejemplo 56A

25 1-Etil-3-(2-metoxi-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



30 Se suspenden 350 mg (1,42 mmol) del producto del ejemplo 55A en 3,5 ml de DMF. Se incorporan 393 mg (2,84 mmol) de carbonato de potasio y 266 mg (1,71 mmol) de yodoetano y se deja agitar durante 3 h a RT. Luego se adiciona agua y se extrae con diclorometano. Se seca la solución orgánica en sulfato de sodio, se concentra y se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtiene 224 mg (57% del valor teórico) del compuesto del título.

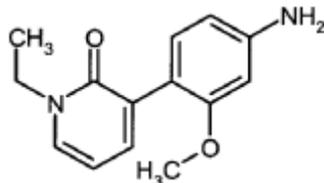
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,87-7,81 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 6,33 (t, 1H), 3,96 (c, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,25 (t, 3H).

HPLC (Procedimiento 5): R_t = 1,88 min.

EM (ESIpos, m/z): 275 (M+H)⁺.

Ejemplo 57A

3-(4-Amino-2-metoxifenil)-1-etilpiridin-2(1H)-ona BAY 821292, SIRO3378



- 5 Se hidrogenan 196 mg (0,72 mmol) del producto del ejemplo 56A de forma análoga al ejemplo 53A. Se obtiene 184 mg (98% del valor teórico) del compuesto del título.

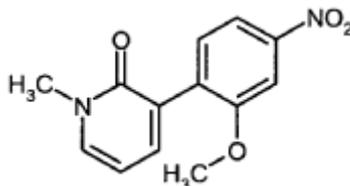
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,57 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,19 (t, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,91 (c, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,21 (t, 3H).

HPLC (Procedimiento 3): R_t = 0,92 min.

- 10 EM (ESIpos, m/z): 244 (M+H)⁺.

Ejemplo 58A

3-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona



- 15 Se alquilan 350 mg (1,42 mmol) del producto del ejemplo 55A de forma análoga al ejemplo 56A con 242 mg (1,71 mmol) de yoduro de metilo. Se obtiene 347 mg (88% del valor teórico) del compuesto del título.

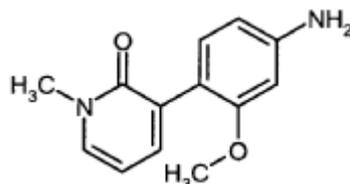
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,85 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 6,31 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,48 (s, 3H).

HPLC (Procedimiento 4): R_t = 1,77 min.

EM (ESIpos, m/z): 261 (M+H)⁺.

- 20 **Ejemplo 59A**

3-(4-Amino-2-metoxifenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona



Se hidrogenan 320 mg (1,23 mmol) del producto del ejemplo 58A de forma análoga al ejemplo 53A. Se obtiene 320 mg (85% de pureza, 96% del valor teórico) del compuesto del título.

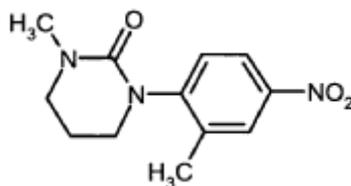
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,57 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,18 (t, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,43 (s, 3H).

HPLC (Procedimiento 3): R_t = 0,62 min.

EM (ESIpos, m/z): 231 (M+H)⁺.

Ejemplo 60A

1 -Metil-3-(2-metil-4-nitrofenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



5 Se disponen 16,1 g (76,1 mmol) de fosfato de potasio y 0,362 g (1,90 mmol) de yoduro de cobre (I), se calienta el equipo y a continuación se lava con argón. Se añaden 10,0 g (38,1 mmol) de 1-yodo-2-metil-4-nitrobenceno, 6,51 g (57,0 mmol) de 1-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona y 0,394 g (3,80 mmol) de N,N'-dimetilendiamina en 200 ml de dioxano y se agita a 110° C. Después de 19 h tras enfriamiento se filtra con succión en tierra de diatomeas y luego se lava tres veces con 100 ml de acetato de etilo. Se separa el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 2:1 -> 1:1). Se obtiene 5,94 g (63% del valor teórico) del compuesto deseado.

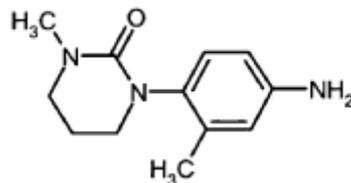
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,12 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 3,78-3,61 (m, 1H), 3,46-3,34 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 2H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 3,73 min.

EM (DCI, m/z): 250 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 61A**

1-(4-Amino-2-metilfenil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona



20 Se disuelven 60 mg (0,24 mmol) del ejemplo 60A en 10 ml de etanol y se adicionan 100 mg de paladio sobre carbón. Se hidrogena durante 18 h a RT en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación se filtra en tierra de diatomeas, se lava con etanol y se libera el filtrado del disolvente. Se hace reaccionar luego el producto (51 mg) sin más purificación.

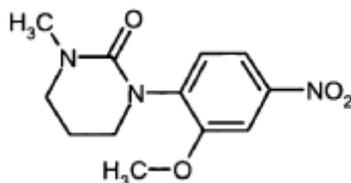
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 6,71 (d, 1H), 6,39-6,27 (m, 2H), 4,88 (sa, 2H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,35-3,19 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,03-1,92 (m, 5H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 3.29 min.

25 EM (ESIpos, m/z): 220 (M+H)⁺.

Ejemplo 62A

1-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona



30 Se adicionan a 450 mg (3,94 mmol) de 1-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona en 15 ml de DMF a 0° C 663 mg (5,91 mmol) de terc-butilato de potasio y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se incorporan 742 mg (4,33 mmol) de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno y se agita a RT. Después de 2 h se adicionan 150 ml de agua y 8 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada y se extrae tres veces con 30 ml de acetato de etilo cada vez. Se lavan las fases orgánicas reunidas con 30 ml de agua y a continuación se seca en sulfato de sodio. Se separa el disolvente a vacío tras filtración. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato

de etilo 1:5 -> 1:10). Se obtiene 457 mg (43% del valor teórico) del compuesto deseado.

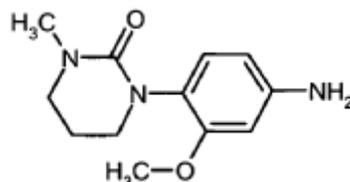
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,85 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,38-3,31 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,05-1,93 (m, 2H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 3,57 min.

5 EM (DCI, m/z): 266 (M+H)⁺.

Ejemplo 63A

1-(4-Amino-2-metoxifenil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona



10 Se disuelven 430 mg (1,62 mmol) del ejemplo 62A en 50 ml THF y se adicionan 100 mg de paladio sobre carbón. Se hidrogena durante 18 h a RT en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación se filtra, se lava con THF y se libera el filtrado del disolvente. Se hace reaccionar luego el producto de reacción (401 mg) sin más purificación.

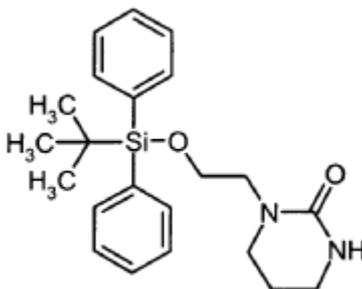
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 6,69 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,06 (dd, 1H), 5,00 (sa, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,37-3,25 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,00-1,91s (m, 2 H).

15 HPLC (Procedimiento 1): R_t = 2,88 min.

EM (ESIpos, m/z): 236 (M+H)⁺.

Ejemplo 64A

1-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]etil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



20 Se disuelven 34,3 g (237 mmol) de 1-(2-hidroxietil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (Patente; Chem. Werke Huels; DE 1121617; 1962; Chem. Abstr.; EN; 56; 11601g; 1962) en 612 ml de DMF y se adicionan 36,1 g (356 mmol) de trietilamina, 1,45 g (11,9 mmol) de DMAP y 85,0 g (309 mmol) de terc-butil(cloro)difenilsilano y se agita durante 18 h a RT. Luego se añade a 2000 ml de agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con agua y luego se seca en sulfato de sodio. Se separa el disolvente a vacío tras filtración. Se
25 recristaliza el residuo en acetonitrilo. Se obtiene 71,9 g (78% del valor teórico) del compuesto deseado.

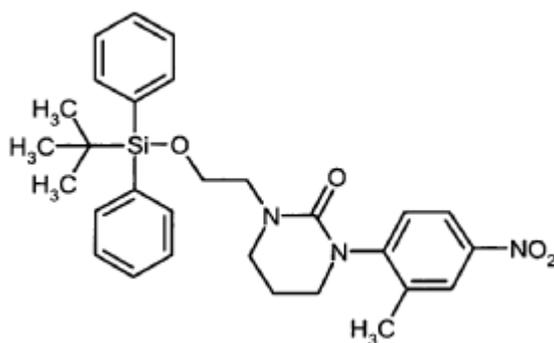
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,67-7,58 (m, 4H), 7,48-7,39 (m, 6H), 6,17 (sa, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,40-3,26 (m, 4H), 3,17-3,05 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 0,99 (s, 9H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 4,86min.

EM (ESIpos, m/z): 383 (M+H)⁺.

30 **Ejemplo 65A**

1-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]etil)-3-(2-metil-4-nitrofenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



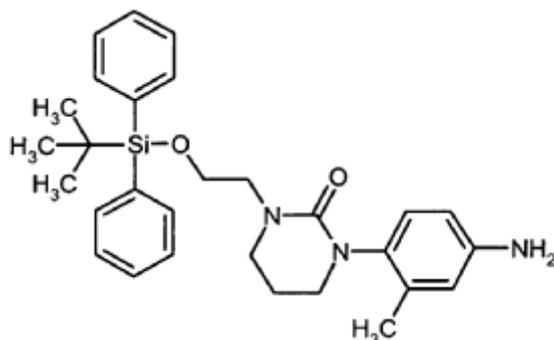
- 5 Se adicionan a 750 mg (1,96 mmol) del ejemplo 64A en 9 ml de DMF a 0° C 330 mg (2,94 mmol) de terc-butolato de potasio y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se incorporan 335 mg (2,16 mmol) de 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno y se agita a 60° C. Se enfría después de 5 h y se añade la solución de reacción a una solución de 100 ml de agua con 10 ml de solución de cloruro de amonio acuosa saturada. Luego se extrae tres veces con 70 ml de acetato de etilo cada vez. Se lavan las fases orgánicas reunidas con 100 ml de agua y luego se seca en sulfato de sodio. Se separa el disolvente a vacío tras filtración. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 3:1). Se obtiene 135 mg (13% del valor teórico) del compuesto deseado.

HPLC (Procedimiento 1): $R_t = 5,17$ min.

- 10 EM (DCI, m/z): 518 (M+H)⁺.

Ejemplo 66A

1-(4-Amino-2-metilfenil)-3-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



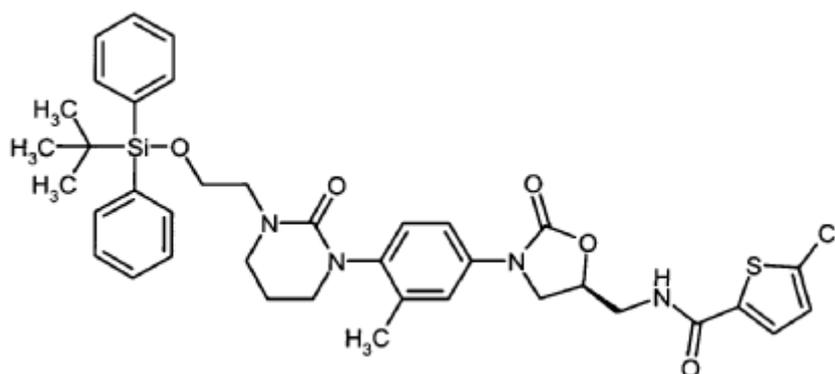
- 15 Se disuelven 229 mg (0,44 mmol) del ejemplo 65A en 10 ml THF y se adicionan 50 mg de paladio sobre carbón. Se hidrogena durante 4 h a RT en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación se filtra, se lava con THF y se libera el filtrado del disolvente. Se hace reaccionar luego el producto de reacción (230 mg, pureza del 67%) sin más purificación.

HPLC (Procedimiento 2): $R_t = 4,61$ min.

EM (DCI, m/z): 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 67A

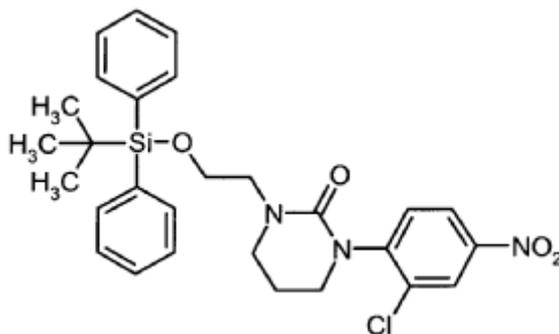
N-[[[(5S)-3-{4-[3-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]etil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



- Se adiciona a una solución de 215 mg (0,42 mmol) del producto del ejemplo 66A en 6 ml de acetonitrilo 105 mg (0,486 mmol) del producto del ejemplo 1A. Se añaden a la solución 148 mg (0,663 mmol) de perclorato de magnesio, después de esto se deja agitar durante 18 h a RT. Luego se incorporan 179 mg (1,11 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 5 mg (0,04 mmol) de DMAP, y se agita a 60° C. Se enfría después de 3 h y a continuación se añade a 50 ml de agua. Tras adición de 50 ml acetato de etilo se separan las fases y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Se separan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 20:1). Se obtiene 241 mg (74% del valor teórico) del compuesto deseado.
- 10 HPLC (Procedimiento 2): $R_t = 5,16$ min.
EM (ESIpos, m/z): 731 (M+H)⁺.

Ejemplo 68A

1-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]etil)-3-(2-cloro-4-nitrofenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



- 15 Se adicionan a 500 mg (1,31 mmol) del ejemplo 64A en 6 ml de DMF a 0° C 220 mg (1,96 mmol) de terc-butilato de potasio y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se incorporan 252 mg (1,44 mmol) de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno y se agita a RT. Se enfría después de 22 h y se añade la solución de reacción a una solución de 50 ml de agua y 8 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada. Se extrae luego tres veces con 30 ml de acetato de etilo cada vez. Se lavan las fases orgánicas reunidas con 30 ml de agua y luego se seca en sulfato de sodio. Se separa el disolvente a vacío tras filtración. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtiene 200 mg (28% del valor teórico) del compuesto deseado.
- 20

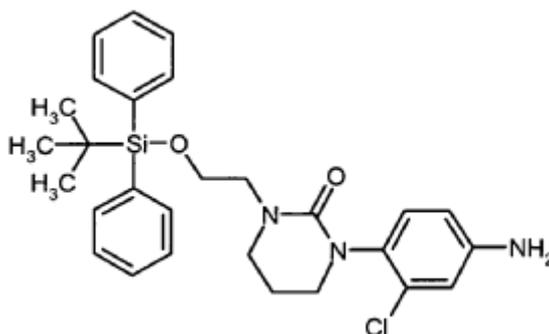
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,34 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,68-7,62 (m, 5H), 7,51-7,42 (m, 6H), 3,76 (t, 2H), 3,58-3,41 (m, 6H), 2,07 (tt, 2H), 1,01 (s, 9H).

HPLC (Procedimiento 2): $R_t = 5,78$ min.

- 25 EM (DCI, m/z): 538 (M+H)⁺.

Ejemplo 69A

1-(4-Amino-2-clorofenil)-3-(2-[[terc-butyl(difenil)silil]oxi]etil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



5 Se disuelven 386 mg (0,72 mmol) del ejemplo 68A en 10 ml de THF y se adicionan 50 mg de paladio sobre carbón. Se hidrogena durante 2 h a RT en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación se filtra, se lava tres veces con THF y se libera el filtrado del disolvente. Se hace reaccionar luego el producto de reacción (365 mg, pureza del 80%) sin más purificación.

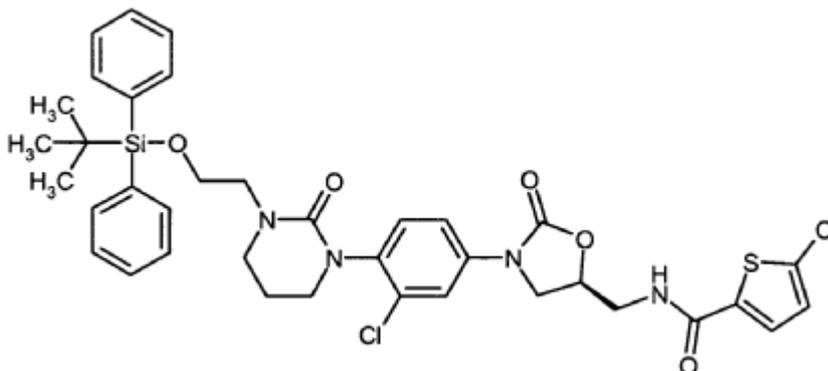
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,66-1,60 (m, 4H), 7,51-7,40 (m, 6H), 6,88 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 5,33 (sa, 2H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 6H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).

HPLC (Procedimiento 2): R_t = 4,71 min.

EM (ESIpos, m/z): 508 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 70A**

N-[[[(5S)-3-{4-[3-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi)etil]-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il]-3-clorofenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



15 Se adiciona a una solución de 364 mg (0,718 mmol) del producto del ejemplo 69A en 8 ml de acetonitrilo 172 mg (0,789 mmol) del producto del ejemplo 1A. Se incorporan a la suspensión 240 mg (1,07 mmol) de perclorato de magnesio, después de esto se deja agitar durante 15 h a RT. Luego se incorporan 291 mg (1,79 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 9 mg (0,08 mmol) de DMAP, y se agita a 60° C. Se enfría después de 3 h y a continuación se diluye con 70 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Se separan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 20:1). Se obtiene 366 mg (59% del valor teórico) del compuesto deseado.

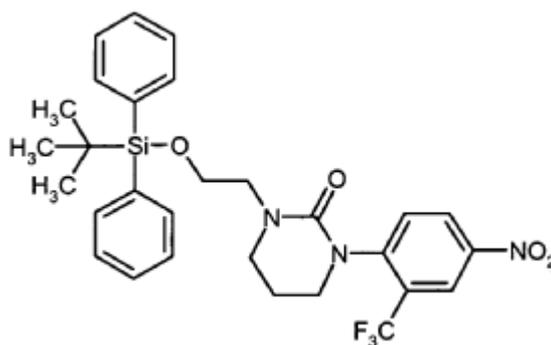
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,96 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,66-7,58 (m, 5H), 7,48-7,36 (m, 7H), 7,31 (d, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 4,89-4,78 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,52-3,38 (m, 6H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).

25 HPLC (Procedimiento 2): R_t = 5,26 min.

EM (ESIpos, m/z): 751 (M+H)⁺.

Ejemplo 71A

1-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi)etil]-3-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona



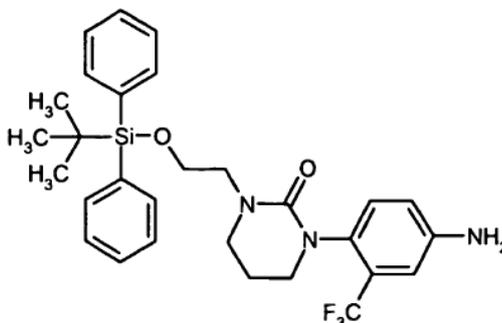
- 5 Se adicionan a 71,8 g (187 mmol) del ejemplo 64A en 1300 ml de DMF a 0° C 31,6 g (281 mmol) de terc-butilato de potasio y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se incorporan 43,2 g (206 mmol) de 1-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno en 100 ml de DMF y se agita a RT. Después de 18 h se adiciona a la solución de reacción 2000 ml de agua y 50 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada. Tras la separación de fases se extrae la fase acuosa tres veces con 500 ml acetato de etilo cada vez. Se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con 500 ml de agua y luego se seca en sulfato de sodio. Se separa el disolvente a vacío tras filtración. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 5:1 -> 2:1). Se obtiene 31,3 g (28% del valor teórico) del compuesto deseado.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,56 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68-7,60 (m, 4H), 7,51-7,39 (m, 6H), 3,80-3,62 (m, 3H), 3,58-3,44 (m, 3H), 3,42-3,31 (m, 2H), 2,05 (tt, 2H), 1,01 (s, 9H).

HPLC (Procedimiento 2): R_t = 5,50 min.

EM (ESIpos, m/z): 572 (M+H)⁺.

Ejemplo 72A

- 15 1-[4-Amino-2-(trifluorometil)fenil]-3-(2-{{terc-butil(difenil)silil}oxi}etil)tetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona



- 20 Se disuelven 21,2 g (37,1 mmol) del ejemplo 71A en 700 ml de THF y se adicionan 200 mg de paladio sobre carbón. Se hidrogena durante 2 h a RT en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación se filtra, se lava tres veces con THF y se libera el filtrado del disolvente. Se hace reaccionar luego el producto de reacción (20,5 g) sin más purificación.

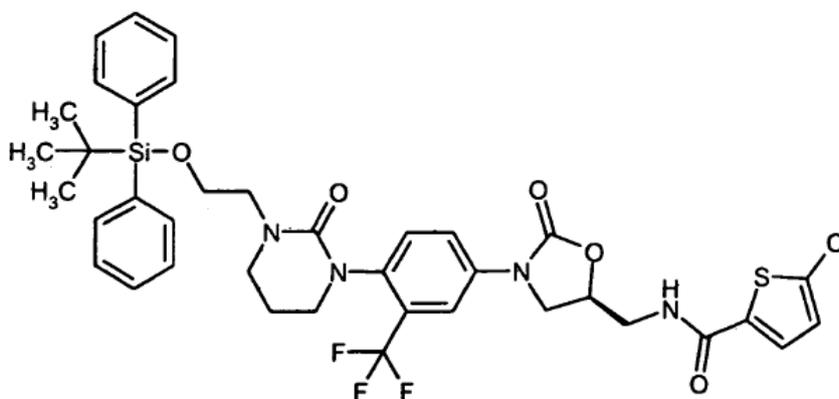
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,68-7,61 (m, 4H), 7,51-7,40 (m, 6H), 6,94 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 5,53 (sa, 2H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,50-3,23 (m, 6H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).

HPLC (Procedimiento 2): R_t = 5,41 min.

EM (ESIpos, m/z): 542 (M+H)⁺.

Ejemplo 73A

N-[[[(5S)-3-{4-[3-(2-{{terc-Butil(difenil)silil}oxi}etil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il]-3-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



5 Se adiciona a una solución de 20,5 g (37,8 mmol) del producto del ejemplo 72A en 300 ml de acetonitrilo 9,06 g (41,6 mmol) del producto del ejemplo 1A. Se incorporan a la suspensión 12,7 g (56,7 mmol) de perclorato de magnesio, después de esto se deja agitar 15 h a RT. Se incorporan luego 15,3 g (94,6 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 462 mg (3,78 mmol) de DMAP, y se agita a RT. Después de 15 h se añade a 1500 ml de agua, se separan las fases y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Se separan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:5). Se obtiene 19,7 g (60% del valor teórico) del compuesto deseado.

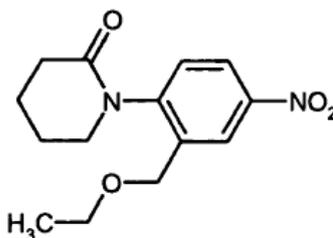
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,96 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,66-7,61 (m, 5H), 7,48-7,38 (m, 7H), 7,19 (d, 1H), 4,89-4,80 (m, 1H), 4,28-4,19 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,65-3,25 (m, 8H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).

HPLC (Procedimiento 2): R_t = 6,27 min.

EM (ESIpos, m/z): 785 (M+H)⁺.

Ejemplo 74A

15 1-[2-(Etoximetil)-4-nitrofenil]piperidin-2-ona



20 Se disuelven 248 mg (2,51 mmol) de piperidin-2-ona en 10 ml de dimetilsulfóxido anhidro y se adicionan 338 g (3,01 mmol) de terc-butolato de potasio. Después de 1 h se añaden 500 mg del ejemplo 32A y se calienta durante 16 h a 80° C. Se deja enfriar y se adiciona solución de cloruro de sodio saturada. Se extrae la mezcla varias veces con diclorometano, se lava la fase orgánica dos veces con agua y una vez con solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 5 ml de dimetilsulfóxido y se purifica con HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 162 mg (23% del valor teórico) del producto deseado.

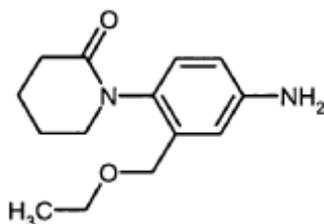
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,3 (d, 1H), 8,2 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,7 (a, 1H), 3,5 (c, 2H), 3,4 (a, 1H), 2,4 (a, 2H), 1,9 (a, 4H), 1,15 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 1,99 min

EM (ESIpos): m/z = 279 (M+H)⁺

Ejemplo 75A

30 1-[4-Amino-2-(etoximetil)fenil]piperidin-2-ona



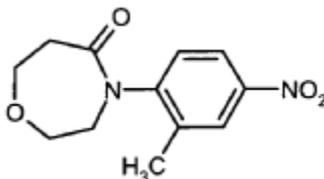
5 Se disuelven 160 mg (0,58 mmol) del ejemplo 74A en 10 ml de una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se adicionan 181 mg (2,17 mmol) de formiato de amonio y 20 mg de paladio sobre carbón. Se calienta durante 30 min a 80° C, se deja enfriar y se filtra en gel de sílice. Se lava con acetato de etilo y etanol y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtiene 147 mg (99% del valor teórico) del producto deseado.

CL-EM (Procedimiento 6): $R_t = 1,04$ min

EM (ESIpos): $m/z = 249$ (M+H)⁺

Ejemplo comparativo 76A

4-(2-Metil-4-nitrofenil)-1,4-oxazepan-5-ona



10

15 Se mezclan 3,32 g (15,6 mmol) de fosfato de potasio con 0,5 g (2,6 mmol) de yoduro de cobre (I) en un matraz redondo y se calienta varias veces alternativamente y se ventila con Argon. Se añaden de forma sucesiva 10 ml de dioxano anhidro, 1,5 g (13,0 mmol) de 1,4-oxazepan-5-ona, 3,43 g (13,0 mmol) de 1-yodo-2-metil-4-nitrobenceno y 0,46 g (5,21 mmol) de N,N-dimetiletilendiamina y se calienta durante 15 h a 110° C. Se deja enfriar, se filtra en gel de sílice y se lava el gel de sílice con dioxano. Se evaporan los filtrados reunidos a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en acetonitrilo y se purifica con HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se reúnen las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 430 mg (13% del valor teórico) del producto deseado.

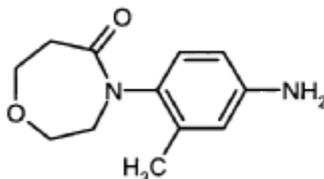
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,2 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 3,9 (m, 5H), 3,8 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,3 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 6): $R_t = 1,58$ min

EM (ESIpos): $m/z = 251$ (M+H)⁺

Ejemplo comparativo 77 A

4-(4-Amino-2-metilfenil)-1,4-oxazepan-5-ona



25

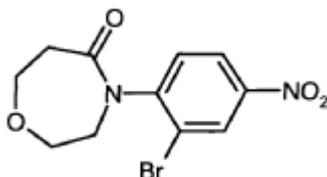
Se disuelven 430 mg (1,72 mmol) del ejemplo 76A en 40 ml de una solución 1:1 de etanol y acetato de etilo y se adicionan 650 mg (10,3 mmol) de formiato de amonio y 50 mg de paladio sobre carbón. Se calienta a 80° C y después de 45 min se deja enfriar y se filtra en gel de sílice. Se lava con acetato de etilo y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtiene 373 mg (98% del valor teórico) del producto deseado.

30 CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 1,84$ min

EM (ESIpos): $m/z = 221$ (M+H)⁺

Ejemplo 78A

4-(2-Bromo-4-nitrofenil)-1,4-oxazepan-5-ona



- 5 Se adicionan 1,57 g (13,6 mmol) de 1,4-oxapan-5-ona en 60 ml de DMSO a RT con 2,30 g (20,5 mmol) de terc-butolato de potasio y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se incorporan 3,00 g (13,6 mmol) de 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenzono y se agita a 60° C. Después de 2 h se retira el baño de calor y a continuación se agita durante 18 h a RT. Luego se añade a 600 ml de agua y 200 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada y se extrae tres veces con 300 ml de acetato de etilo cada vez. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Se separa el disolvente a vacío tras filtración. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1; luego acetato de etilo). Tras nueva cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 60:1) se obtiene 839 mg (20% del valor teórico) del compuesto deseado.

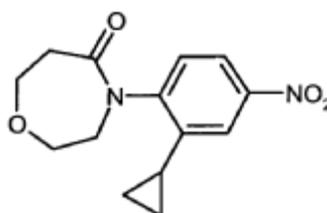
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm): 8,50 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 3,92-3,83 (m, 4H), 3,82-3,75 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 3,59 min.

- 15 EM (DCI, m/z): 316 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 79A

4-(2-Ciclopropil-4-nitrofenil)-1,4-oxazepan-5-ona



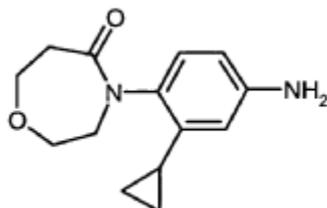
- 20 Se suspenden en argón 300 mg (0,95 mmol) del ejemplo 78A, 327 mg (3,81 mmol) de ácido ciclopropilborónico, 33 mg (0,03 mmol) de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) y 404 mg (1,90 mmol) de fosfato de potasio en 12 ml de tolueno. Se agita durante 3,5 h a 120° C y a continuación durante 10 h a RT. Luego se adiciona 200 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo, se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas reunidas una vez con agua. Tras secado en sulfato de sodio y filtración se separan los disolventes a vacío. Se hace reaccionar luego el producto de reacción (98% del valor teórico) sin más purificación.

- 25 HPLC (Procedimiento 1): R_t = 3,73 min.

EM (DCI, m/z): 277 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 80A

4-(4-Amino-2-ciclopropilfenil)-1,4-oxazepan-5-ona



- 30 Se disuelven 394 mg (1,42 mmol) del ejemplo 79A en 23 ml etanol y se adicionan 1,29 g (5,70 mmol) de cloruro de estaño dihidratado. Se calienta durante 20 minutos a reflujo y luego se interrumpe la reacción mediante adición de 100 ml de agua. Se ajusta con sosa cáustica a pH = 10 y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. A continuación se filtra y se libera el filtrado del disolvente. Se hace

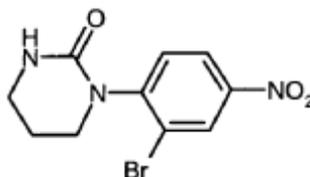
reaccionar adicionalmente el producto de reacción sin más purificación.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 2,13$ min.

EM (ESIpos, m/z): 247 (M+H)⁺.

Ejemplo comparativo 81A

5 1-(2-Bromo-4-nitrofenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



10 Se adicionan a 910 mg (9,09 mmol) de tetrahidropirimidinona en 39 ml de DMSO a RT 1,53 g (13,6 mmol) de terc-butilato de potasio y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se incorporan 2,00 g (9,09 mmol) de 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenzono y se agita a 60° C. Después de enfriarse durante 18 h y se añade a 600 ml de agua y 160 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada. Se extrae tres veces con 300 ml de acetato de etilo cada vez y se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Se separa el disolvente a vacío tras filtración y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/etanol 60:1). Se obtiene 481 mg (17% del valor teórico) del compuesto deseado.

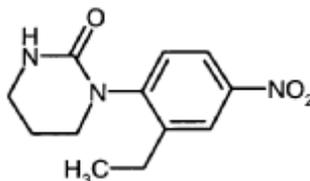
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,46 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 6,83 (br, s, 1H), 3,58-3,44 (m, 2H), 3,31-3,23 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 2H).

HPLC (Procedimiento 5): $R_t = 2,84$ min.

EM (ESIpos, m/z): 300 (M+H)⁺.

Ejemplo 82A

1-(2-Etil-4-nitrofenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



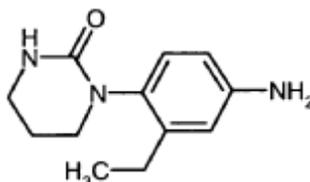
20 Se suspenden en argon 278 mg (0,92 mmol) del ejemplo 81A, 410 mg (5,56 mmol) de ácido etilborónico, 64 mg (0,06 mmol) de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) y 393 mg (1,85 mmol) de fosfato de potasio en 12 ml de tolueno y se agita a 120° C. Después de 20 h se adicionan de nuevo 410 mg (5,56 mmol) de ácido etilborónico, 64 mg (0,06 mmol) de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) y 393 mg (1,85 mmol) de fosfato de potasio y a continuación se agita durante 22 h a 120° C. Luego se adicionan 100 ml de agua y 80 ml de acetato de etilo y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Se separa el disolvente a vacío tras filtración y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se obtiene 22 mg (7% del valor teórico) del producto deseado.

HPLC (Procedimiento 1): $R_t = 3,70$ min.

30 EM (DCI, m/z): 250 (M+H)⁺.

Ejemplo 83A

1-(4-Amino-2-etilfenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



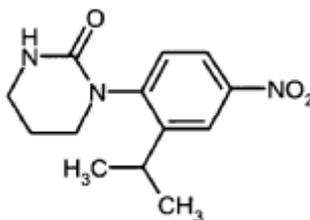
Se adicionan 16,8 mg (0,067 mmol) del ejemplo 82A en 1 ml de etanol y se adicionan 60,8 g (0,270 mmol) de cloruro de estaño dihidratado. Se calienta durante 20 minutos a reflujo, antes que se finalice la reacción mediante adición de 15 ml de agua. Se ajusta con sosa cáustica a pH = 10 y a continuación se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras filtración se libera el filtrado del disolvente. Se hace reaccionar el producto de reacción sin más purificación.

CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 2,06$ min.

EM (ESIpos, m/z): 220 (M+H)⁺.

Ejemplo 84A

1-(2-Isopropil-4-nitrofenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



10

Se adicionan a 347 mg (3,47 mmol) de tetrahidropirimidinona en 21 ml de DMSO a RT 584 mg (5,21 mmol) de terc-butilato de potasio y se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se incorporan 700 mg (3,82 mmol) de 1-fluoro-2-isopropil-4-nitrobenzono y se agita a 60° C. Se enfría después de 18 h y se diluye con 250 ml de agua. Se extrae tres veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Se separa el disolvente a vacío tras filtración y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:5 -> 1:10). Se obtiene 140 mg (14% del valor teórico) del compuesto deseado.

15

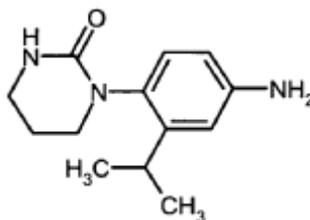
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm: 8,13 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,68 (sa, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,37-3,21 (m, 2H), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,20 (dd, 6H).

HPLC (Procedimiento 1): $R_t = 3,87$ min.

20 EM (DCI, m/z): 264 (M+H)⁺.

Ejemplo 85A

1-(4-Amino-2-isopropilfenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



25

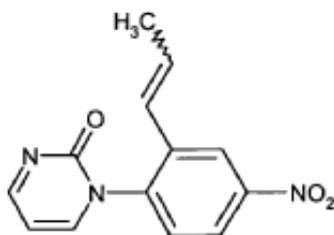
Se disuelven 130 mg (0,493 mmol) del ejemplo 84A en 8 ml etanol y se adicionan 445 g (1,97 mmol) de cloruro de estaño dihidratado. Se calienta durante 20 minutos a reflujo, antes de finalizarse la reacción mediante adición de 100 ml de agua. Se ajusta con sosa cáustica a pH = 10 y a continuación se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras filtración se libera el filtrado del disolvente. Se hace reaccionar luego el producto de reacción (82 mg) sin más purificación.

HPLC (Procedimiento 1): $R_t = 2,95$ min.

30 EM (ESIpos, m/z): 234 (M+H)⁺.

Ejemplo 86A

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

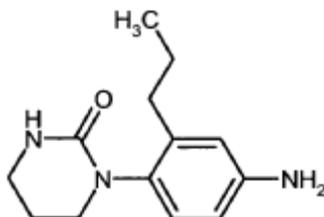


- 5 Se disuelven 295 mg (2,76 mmol) de pirimidin-2-ona en 10 ml de N,N-dimetilformamida anhidra y se adicionan 371 mg (3,3 mmol) de terc-butilato de potasio. Después de 1 h se añaden 500 mg (2,76 mmol) del ejemplo 36A y se calienta durante 16 h a 50° C. Se deja enfriar y se filtran los componentes insolubles. Se purifica la solución con HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 45 mg (6% del valor teórico) del compuesto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,75 (m, 1H), 8,25-8,5 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 7,8 (d, 1H), 6,6 (m, 1H), 6,1 (m, 1H), 5,9 (m, 1H), 1,6-1,8 (dd, 3H).

Ejemplo 87A

- 10 1-(4-Amino-2-propilfenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



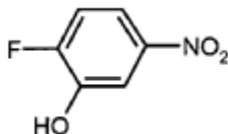
- 15 Se disuelven 44 mg (0,17 mmol) del ejemplo 86A en 8 ml de una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se adicionan 65 mg (1,02 mmol) de formiato de amonio y 50 mg de paladio sobre carbón. Se calienta a 80° C. Después de 45 min se deja enfriar y se filtra en gel de sílice. Luego se lava con acetato de etilo y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtiene 42 mg (100% del valor teórico) del compuesto deseado.

CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 2,30 min

EM (ESIpos): m/z = 234 (M+H)⁺

Ejemplo 88A

2-Fluoro-5-nitrofenol



- 20 Se añaden por goteo 116 ml (116 mmol) de tribromuro de boro (solución 1 molar en diclorometano) a -10° C durante un periodo de tiempo de 1 h a una solución de 5,00 g (29,2 mmol) de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno, de modo que la temperatura no supere -5° C. Se deja durante 5 h a 0° C, luego se añaden lentamente a 600 ml de agua enfriada con hielo y se diluye con 100 ml de acetato de etilo. Tras la separación de fases se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Se separa el disolvente a vacío tras filtración. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtiene 1,45 g (30% del valor teórico) del compuesto deseado.

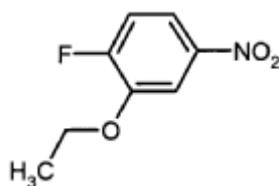
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 10,99 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 7,44 (dd, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 3,60 min.

- 30 EM (DCI, m/z): 174 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 89A

2-Etoxi-1-fluoro-4-nitrobenceno



- 5 Se disuelven 1,00 g (6,37 mmol) del ejemplo 88A en 15 ml de DMF y se adicionan 1,76 g (12,7 mmol) de carbonato de potasio. A continuación se añaden 1,19 g (7,64 mmol) de yodoetano y se agita a RT. Después de 1,5 h se adiciona 100 ml de tolueno y agua, se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con 150 ml de tolueno cada vez. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y luego se seca en sulfato de sodio. Se libera a vacío del disolvente y se seca el sólido obtenido a alto vacío. Se obtiene 1,06 g (89% del valor teórico) del producto deseado.

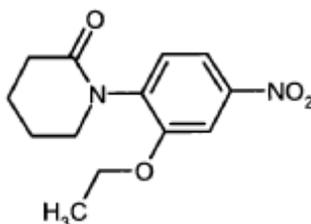
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 7,95 (dd, 1H), 7,89 (ddd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 4,25 (c, 2H), 1,38 (t, 3H).

CG/EM (Procedimiento 9): R_t = 6,42 min.

- 10 EM (EI-pos): m/z = 185 (M+H)⁺.

Ejemplo 90A

1-(2-Etoxi-4-nitrofenil)piperidin-2-ona



- 15 Se adicionan en argón a 243 mg (2,45 mmol) de piperidin-2-ona en 12 ml de DMF a 0° C 330 mg (2,95 mmol) de terc-butilato de potasio y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se incorporan 500 mg (2,70 mmol) del ejemplo 89A en 30 ml DMF y se agita a RT. Después de 18 h se añade a 150 ml de solución de cloruro de amonio acuosa saturada y luego se extrae tres veces con 100 ml de acetato de etilo cada vez. Se lavan las fases orgánicas reunidas con 200 ml de agua y luego se seca en sulfato de sodio. Se separa el disolvente a vacío tras filtración. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:5). Se obtiene 256 mg (39% del valor teórico) del compuesto deseado.

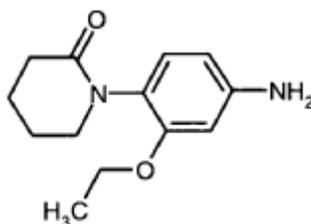
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,89-7,81 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 1H), 4,18 (c, 2H), 3,47 (t, 2H), 2,38 (t, 2H), 1,92-1,78 (m, 4H), 1,33 (t, 3H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 3,93 min.

EM (DCI, m/z): 265 (M+H)⁺.

- 25 **Ejemplo 91A**

1-(4-Amino-2-etoxifenil)piperidin-2-ona



- 30 Se disuelven 235 mg (0,889 mmol) del producto del ejemplo 90A en 40 ml de THF y se adicionan 50 mg de paladio sobre carbón activo al 10%. Se hidrogena durante la noche en una atmósfera de hidrógeno a presión normal, se filtra luego con succión en tierra de diatomeas, se lava tres veces con THF y se concentra cuidadosamente a vacío. Se obtiene 262 mg de producto bruto, que se hace reaccionar sin más purificación.

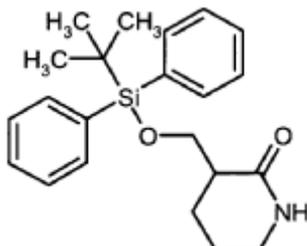
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 6,68 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,08 (dd, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,88 (c, 2H), 3,38-3,28 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 4H), 1,26 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 6): $R_t = 1,37$ min.

EM (ESIpos, m/z): 235 (M+H)⁺.

Ejemplo 92A

3-({[terc-Butil(difenil)silil]oxi}metil)piperidin-2-ona



5

Se adiciona a una solución de 5,00 g (38,7 mmol) de 3-hidroxi metilpiperidin-2-ona en 40 ml de N,N-dimetilformamida sucesivamente 3,16 g (46,5 mmol) de imidazol y por goteo 11 ml (42,6 mmol) de cloruro de terc-butil(difenil)sililo. Después de tres horas de agitación a RT se adicionan aproximadamente 400 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con solución de cloruro de amonio saturada, agua y solución de cloruro de sodio saturada. Se filtra después de secado en sulfato de magnesio anhidro y se libera el filtrado a vacío del disolvente. Se purifica el residuo obtenido mediante filtración con succión en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 20:1 —> 1:1 como eluyente. Se obtienen 9,43 g (66% del valor teórico) del compuesto del título.

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,69-7,65 (m, 4H), 7,42-7,34 (m, 6H), 5,82 (s, ancho, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,53-2,48 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,04 (s, 9H).

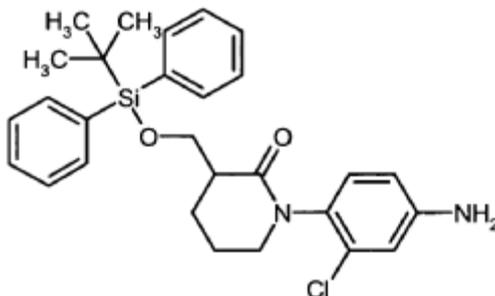
15

HPLC (Procedimiento 3): $R_t = 2,79$ min.

EM (ESIpos, m/z): 368 (M+H)⁺.

Ejemplo 93A

1-(4-Amino-2-clorofenil)-3-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)piperidin-2-ona



20

Se disuelven 2,75 g (10,8 mmol) de 3-cloro-4-yodoanilina en 20 ml de dioxano anhidro y se adicionan sucesivamente 4,98 g (13,5 mmol) del compuesto del ejemplo 92A, 103 mg (0,542 mmol) de yoduro de cobre (I), 4,61 g (21,7 mmol) de fosfato de potasio y 116 μl (1,085 mmol) de N,N'-dimetiletildiamina. Se inertiza el equipo de reflujo mediante disposición repetida a un ligero vacío y ventilación con argón. Se calienta la mezcla de reacción durante 15 h a reflujo. Después de este tiempo se deja enfriar hasta RT. Se adiciona agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto orgánico sucesivamente con agua y solución de cloruro de sodio saturada. Luego se seca en sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se libera el filtrado a vacío del disolvente. Se purifica el producto bruto así obtenido en primer lugar por filtración con succión en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 20:1 —> 1:4 como eluyente. Se obtienen 3,12 g de un producto todavía no puro, que se purifica posteriormente mediante HPLC preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtienen 0,71 g (13% del valor teórico) del compuesto del título.

25

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,67-7,62 (m, 4H), 7,48-7,40 (m, 6H), 6,91 y 6,81 (2 d, juntos 1H), 6,67 y 6,62 (2 d, juntos 1H), 6,50 y 6,47 (2 dd, juntos, 1H), 5,41 (s, ancho, 2H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H, parcialmente solapada por la señal de agua), 2,07-1,96 (m, 3H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,01 y 1,00 (2 s, juntos 9H).

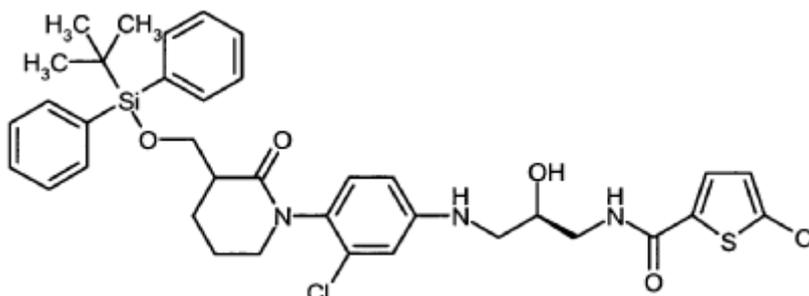
35

HPLC (Procedimiento 5): $R_t = 3,26$ min.

EM (ESIpos, m/z): 493/495 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) (M+H) $^+$.

Ejemplo 94A

Amida del ácido N-[(2R)-3-({4-[3-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-oxopiperidin-1-il]-3-clorofenil}-amino)-2-hidroxiopropil]-5-clorotiofen-2-carboxílico



5

Se adicionan a una solución de 665 mg (1,35 mmol) del compuesto del ejemplo 93A y 323 mg (1,48 mmol) del compuesto del ejemplo 1A en 3 ml de acetonitrilo 452 mg (2,02 mmol) de perclorato de magnesio y se agita 15 horas a RT. Se purifica la mezcla de reacción sin tratamiento previo mediante una HPLC preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtienen 871 mg (91% del valor teórico) del compuesto del título.

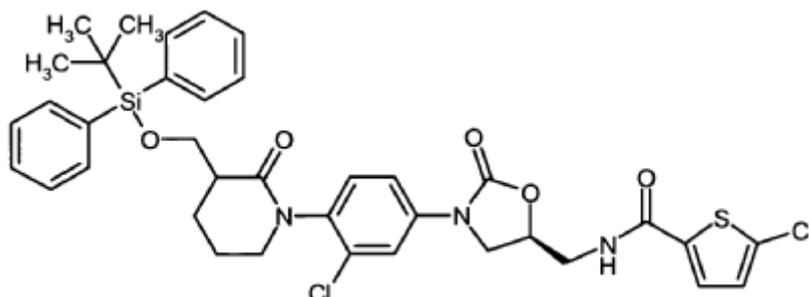
10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,60 (t, 1H), 7,68-7,62 (m, 5H), 7,48-7,40 (m, 6H), 7,18 (d, 1H), 6,97 y 6,86 (2 d, juntos 1H), 6,70 y 6,64 (2 d, juntos 1H), 6,56 y 6,53 (2 dd, juntos, 1H), 5,98 (t, ancho, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,38-3,22 (m, 2H, parcialmente solapada por la señal de agua), 3,71-3,08 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 3H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,01 y 1,00 (2 s, juntos 9H).

15 HPLC (Procedimiento 4): $R_t = 3,40$ min.

EM (ESIpos, m/z): 710/712/714 (Cl_2 , $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) (M+H) $^+$.

Ejemplo 95A

Amida del ácido N-[(5S)-3-{4-[3-({[terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-oxopiperidin-1-il]-3-clorofenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxílico



20

Se adiciona a una solución de 850 mg (1,196 mmol) del compuesto del ejemplo 94A y 387 mg (2,39 mmol) de carbonildiimidazol en 30 ml de butironitrilo 3 mg (0,024 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y se calienta a reflujo. Después de 15 horas se separa la mayor parte del disolvente en rotavapor. Se aísla el producto mediante HPLC preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtienen 605 mg (69% del valor teórico) del compuesto del título.

25

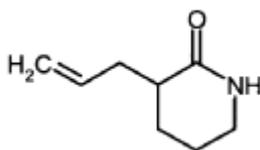
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,97 (t, 1H), 7,80 y 7,72 (2 d, juntos 1H), 7,68 (d, 1H), 7,66-7,63 (m, 4H), 7,52-7,41 (m, 7H), 7,37 y 7,23 (2 d, juntos 1H), 7,19 (d, 1H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,61-3,37 (m, 3H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 3H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,02 y 1,00 (2 s, juntos 9H).

30 HPLC (Procedimiento 4): $R_t = 3,44$ min.

EM (ESIpos, m/z): 736/738/740 (Cl_2 , $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) (M+H) $^+$.

Ejemplo 96A

3-Alilpiperidin-2-ona



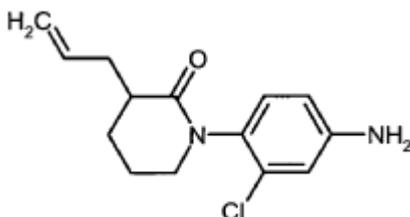
- Se adicionan a una solución de 5,00 g (50,4 mmol) de piperidin-2-ona en 75 ml de tetrahidrofurano anhidro a una temperatura de 0° C mediante goteo 69 ml (110 mmol) de una solución 1,6 molar de n-butilitio en hexano. Después de otra hora a 0° C se enfría la mezcla de reacción hasta -78° C y luego se adiciona mediante goteo una solución de 5,3 ml (60,5 mmol) de bromuro de alilo en 25 ml de tetrahidrofurano anhidro. Una vez finalizada la adición se deja calentar la mezcla de reacción en el periodo de 45 minutos hasta RT. Luego se añaden 500 ml de agua, y se extrae tres veces con 200 ml de acetato de etilo cada vez. Se lavan los extractos orgánicos reunidos sucesivamente con agua y solución de cloruro de sodio saturada y se seca en sulfato de magnesio anhidro. Tras filtración se separa el disolvente en rotavapor. Se obtienen 4,89 g (70% del valor teórico) del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 5,99 (s, ancho, 1H), 5,83-5,72 (m, 1H), 5,10-5,03 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 3,57 min.

EM (DCI, NH₃, m/z): 140 (M+H)⁺, 157 (M+NH₃)⁺, 174 (M+N₂H₇)⁺.

Ejemplo 97A

- 15 3-Alil-1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-2-ona



- De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 93A se obtienen a partir de 6,00 g (23,7 mmol) de 3-cloro-4-yodoanilina y 4,11 g (29,6 mmol) del compuesto del ejemplo 96A 1,57 g (25% del valor teórico) del compuesto del título. La purificación se realiza mediante filtración con succión en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 2:1 → 1:2 como eluyente.
- 20

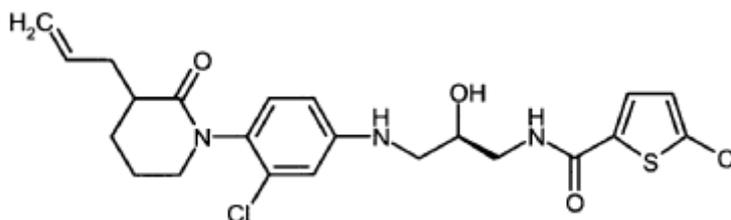
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 6,98 y 6,95 (dos d, juntos 1H), 6,75 y 6,73 (dos d, juntos 1H), 6,57 y 6,54 (dos dd, juntos 1H), 5,90-5,78 (m, 1H), 5,12-5,03 (m, 2H), 3,73 (s, ancho, 2H), 3,51-3,38 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,53-2,31 (m, 2H), 2,07-1,85 (m, 4H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 3,88 min.

- 25 EM (DCI, NH₃, m/z): 265/267 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Ejemplo 98A

Amida del ácido N-((2R)-3-[[4-(3-allyl-2-oxopiperidin-1-il)-3-clorofenil]amino]-2-hidroxiopropil)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico



- 30 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 94A se obtienen a partir de 1,40 g (5,29 mmol) del compuesto del ejemplo 97A 2,09 g (82% del valor teórico) del compuesto del título. La purificación se realiza mediante filtración con succión en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 5:1 → 1:4 como eluyente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,32-7,31 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,93-6,84 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,43-6,39 (m, 1H), 5,87-5,73 (m, 1H), 5,12-5,07 (m, 2H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,60-3,40 (m,

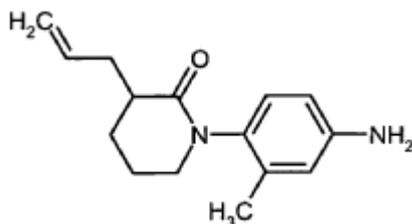
2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 3,01-2,96 (m, 2H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,46-2,32 (m, 1H), 2,07-1,86 (m, 3H), 1,80-1,67 (m, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): $R_t = 4,38$ min.

EM (ESIpos, m/z): 482/484/486 (Cl_2 , $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 **Ejemplo 99A**

3-Alil-1-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-2-ona



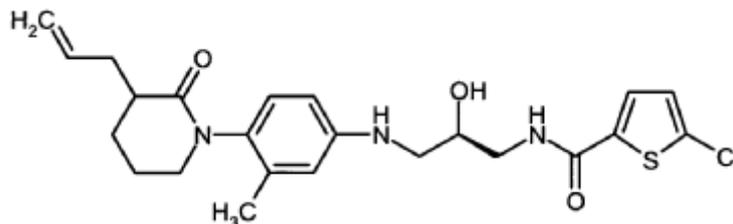
10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 93A se obtienen a partir de 2,68 g (11,5 mmol) 4-yodo-3-metilaniolina y 2,0 g (14,3 mmol) del compuesto del ejemplo 96 A por HPLC preparativa 1,31 g (47% del valor teórico) del compuesto del título.

HPLC (Procedimiento 1): $R_t = 3,76$ y 3,98 min.

EM (DCI, NH_3 , m/z): 245 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 262 ($\text{M}+\text{NH}_3$) $^+$.

Ejemplo 100A

15 Amida del ácido N-((2R)-3-{[4-(3-alil-2-oxopiperidin-1-il)-3-metilfenil]amino}-2-hidroxiopropil)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 94A se obtienen a partir de 1,3 g (5,32 mmol) del compuesto del ejemplo 99A por HPLC preparativa 990 mg (83% del valor teórico) del compuesto del título.

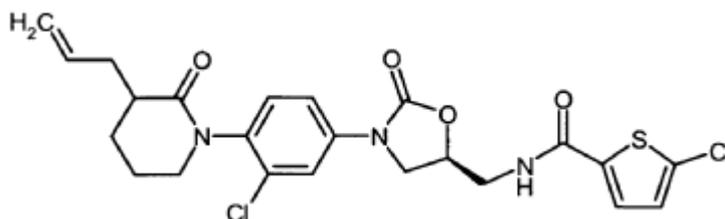
20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ /ppm): 8,60 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,79 y 7,75 (2 d, juntos, 1H), 6,44-6,39 (m, 2H), 5,83-7,3 (m, 1H), 5,48 y 5,03 (2 s, ancho, juntos 1H), 5,10-5,05 (m, 2H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,37-3,22 (m, 4H, parcialmente solapada con la señal de agua), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,57-2,47 (m, 1H, parcialmente solapada con la señal de DMSO), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 1H), 1,93 y 1,92 (2 s, juntos 3H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): $R_t = 4,16$ min.

25 EM (DCI, NH_3 , m/z): 462/464 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 479/481 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 101A

Amida del ácido N-(((5S)-3-[4-(3-alil-2-oxopiperidin-1-il)-3-clorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-5-clorotiofen-2-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 95A se hacen reaccionar 2,05 g (4.25 mmol) del compuesto del ejemplo 98A dando 1,44 g (67% del valor teórico) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros. La purificación se realiza mediante filtración con succión en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 5:1 → 1:3 como eluyente.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,72-7,67 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 2H), 5,88-5,77 (m, 1H), 5,12-5,06 (m, 2H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,61-3,42 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,47-2,32 (m, 1H), 2,09-1,88 (m, 3H), 1,81-1,63 (m, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): R_t = 4,50 min.

- 10 EM (ESIpos, m/z): 508/510/512 (Cl₂, ³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

La mezcla de diastereómeros se puede separar a escala preparativa por cromatografía en los diastereómeros puros. A tal fin se disuelven 1,10 g del compuesto del ejemplo 101A en 16 ml del eluyente y se someten a cromatografía en cuatro porciones. Se obtienen 386 mg (35% del valor teórico) del compuesto del título (diastereómero 2) y 417 mg (38% del valor teórico) del diastereómero 1.

- 15 Procedimiento: columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + agua al 1% + ácido trifluoroacético al 0,2%; flujo: 15 ml/min; temperatura: 40° C; detección UV: 220 nm.

Tiempo de retención: 10,5 min (diastereómero 1), 18,8 min (diastereómero 2)

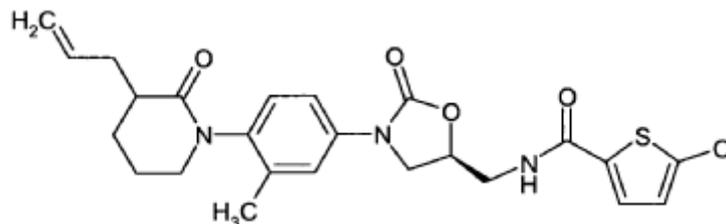
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,72 y 7,67 (2 d, juntos 1H), 7,43 y 7,39 (2 dd, juntos 1H), 7,33 y 7,32 (2 d, juntos 1H), 7,22 y 7,19 (2 d, juntos 1H), 6,89 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 5,88-5,77 (m, 1H), 5,12-5,06 (m, 2H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,80 (dd, 2H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,62-3,41 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,62-2,51 (m, 1H), 2,47-2,32 (m, 1H), 2,09-1,90 (m, 3H), 1,82-1,68 (m, 1H).

HPLC (Procedimiento 4): R_t = 2,60 min.

EM (ESIpos, m/z): 508/510/512 (Cl₂, ³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Ejemplo 102A

- 25 Amida del ácido N-((5S)-3-[4-(3-alil-2-oxopiperidin-1-il)-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-5-clorotiofen-2-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 95A se hacen reaccionar 980 mg (2,12 mmol) del compuesto del ejemplo 100A dando 790 mg (76% del valor teórico) del compuesto del título.

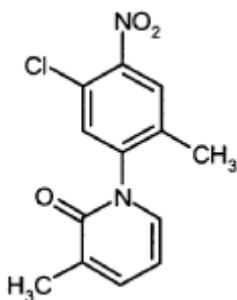
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,41-7,37 (m, 2H), 7,33 y 7,32 (2 d, juntos 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,85-6,77 (m, 1H), 5,87-5,77 (m, 1H), 5,12-5,08 (m, 2H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,64-3,50 (m, 2H), 3,44-3,22 (m, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,47-2,31 (m, 1H), 2,19 y 2,18 (2 s, juntos 3H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): R_t = 4,56 min.

- 35 EM (ESIpos, m/z): 488/490 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Ejemplo 103 A

1-(5-Cloro-2-metil-4-nitrofenil)-3-metilpiridin-2(1H)-ona



- 5 Se adicionan a 1,50 g (13,8 mmol) de 2-hidroxi-3-metilpiridina en 70 ml de DMF a 0° C 2,31 g (20,6 mmol) de terc-butilato de potasio y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se incorporan 2,87 g (15,1 mmol) de 2-cloro-4-fluoro-5-metlnitrobeneno y se agita adicionalmente a RT. Después de 17 h se adicionan 1000 ml de agua y luego se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio y tras filtración se separan los disolventes a vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtiene 2,15 g (56% del valor teórico) del compuesto deseado.

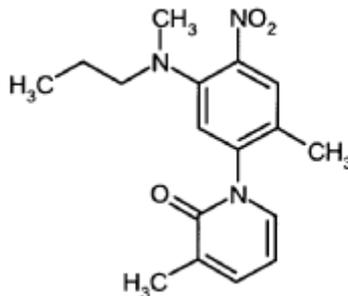
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,18 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 6,31 (dd, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

- 10 HPLC (Procedimiento 1): R_t = 4,05 min.

EM (DCI, m/z): 279 (M+H)⁺.

Ejemplo 104A

3-Metil-1-{2-metil-5-[metil(propil)amino]-4-nitrofenil}piridin-2(1H)-ona



- 15 Se agitan 400 mg (1,44 mmol) del ejemplo 103A y 315 mg (4,31 mmol) 1-metilpropilamina en 10 ml DMF a 120° C. Se adicionan después de 4 h 200 ml de agua y luego se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio y tras filtración se separan los disolventes a vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtiene 216 mg (48% del valor teórico) del compuesto deseado.

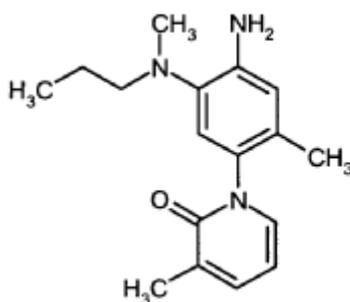
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,11 (s, 1H), 7,70-7,45 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,26 (dd, 1H), 3,05 (t, 2 H), 2,72 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,51 (dt, 2H), 0,81 (t, 3H).

HPLC (Procedimiento 2): R_t = 4,36 min.

EM (DCI, m/z): 316 (M+H)⁺.

Ejemplo 105A

- 25 1-{4-Amino-2-metil-5-[metil(propil)amino]fenil} -3-metilpiridin-2(1H)-ona



5 Se disuelven 200 mg (0,63 mmol) del ejemplo 104A en una mezcla de 5 ml THF y 5 ml de etanol. Se incorporan luego 7,7 mg (0,03 mmol) de óxido de platino (IV) hidratado y se hidrogena durante 17 h a RT en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación se filtra y se libera el filtrado de disolvente. Se hace reaccionar posteriormente el producto de reacción sin más purificación.

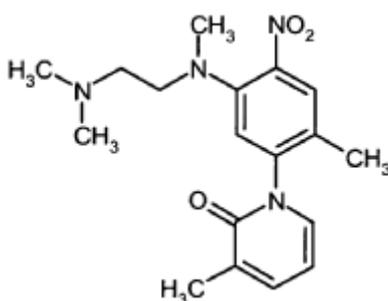
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,37-7,33 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,15 (dd, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,45 (dt, 2H), 1,36 (s, 3H), 0,85 (t, 3H).

HPLC (Procedimiento 4): $R_t = 1,75$ min.

EM (ESIpos, m/z): 286 (M+H) $^+$.

10 **Ejemplo 106A**

1-{5-[[2-(Dimetilamino)etil](metil)amino]-2-metil-4-nitrofenil]-3-metilpiridin-2(1H)-ona



15 Se agitan 400 mg (1,44 mmol) del ejemplo 103A y 880 mg (8,61 mmol) de N,N,N'-trimetiletano-1,2-diamina en 10 ml de DMF a 120° C. Después de 2 h se adicionan 200 ml de agua y luego se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio y tras filtración se separan los disolventes a vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtiene 349 mg (71% del valor teórico) del compuesto deseado.

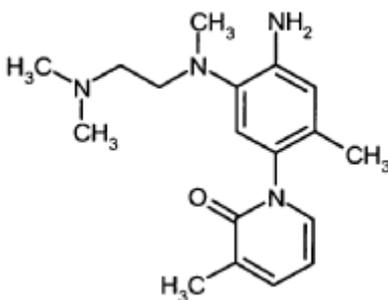
20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,76 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,27 (dd, 1H), 3,18 (t, 2 H), 2,76 (s, 3H), 2,43 (t, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

HPLC (Procedimiento 2): $R_t = 3,66$ min.

EM (DCI, m/z): 345 (M+H) $^+$.

Ejemplo 107A

1-{4-Amino-5-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-2-metilfenil]-3-metilpiridin-2(1H)-ona



Se disuelven 325 mg (0,94 mmol) del ejemplo 106A en una mezcla de 10 ml de THF y 10 ml de etanol. Se incorporan luego 11 mg (0,05 mmol) de óxido de platino (IV) hidratado y se hidrogena durante 17 h a RT en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación se filtra, se lava con THF y se libera el filtrado de disolvente. Se hace reaccionar adicionalmente el producto de reacción sin más purificación.

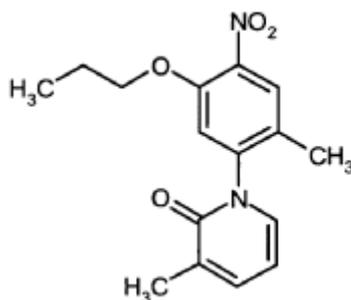
- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₅, δ/ppm): 7,29-7,25 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,15 (dd, 1H), 5,75 (s, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,39 (t, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 3,26 min.

EM (DCI, m/z): 315 (M+H)⁺.

Ejemplo 108A

- 10 3-Metil-1-(2-metil-4-nitro-5-propoxifenil)piridin-2(1H)-ona



Se agitan 300 mg (1,08 mmol) del ejemplo 103A y 151 mg (2,69 mmol) de hidróxido de potasio en 7,5 ml de 1-propanol 30 h a 60° C. Luego se adicionan 200 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio y tras filtración se separan los disolventes a vacío. El producto así obtenido se hace reaccionar sin más purificación.

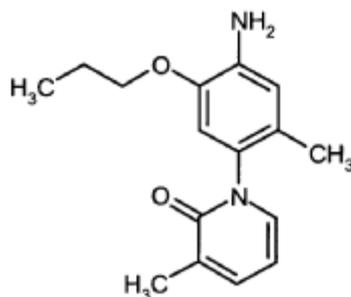
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,92 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,29 (dd, 1H), 4,09 (t, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,75-1,66 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 4,33 min.

EM (DCI, m/z): 320 (M+H)⁺.

- 20 **Ejemplo 109A**

1-(4-Amino-2-metil-5-propoxifenil)-3-metilpiridin-2(1H)-ona



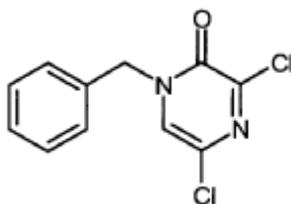
- 25 Se disuelven 400 mg (1,32 mmol) del ejemplo 108A en una mezcla de 10 ml de THF y 10 ml etanol. Se incorporan luego 16 mg (0,07 mmol) de óxido de platino (IV) hidratado y se hidrogena durante 3 días a RT en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación se filtra, se lava con THF y se libera el filtrado de disolvente. Se hace reaccionar adicionalmente el producto de reacción sin más purificación.

HPLC (Procedimiento 3): R_t = 1,68 min.

EM (ESIpos, m/z): 273 (M+H)⁺.

Ejemplo 110A

- 30 1-Bencil-3,5 -dicloropirazin-2(1H)-ona



- 5 Se añade a una solución de 92 g (725 mmol) de cloruro de oxalilo en 188 ml de 1,2-diclorobenceno 26,5 g (145 mmol) de N-bencilamino-acetonitrilo. Se calienta la solución durante 20 min a 60° C y durante 6 h a 90° C. Se deja enfriar y se deja a esta temperatura durante 15 h. Se separa el disolvente a vacío y se eluye el residuo con gel de sílice y con un gradiente de ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 5:1. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se cristaliza el residuo en dietiléter. Se obtiene 22 g (60% del valor teórico) del compuesto deseado.

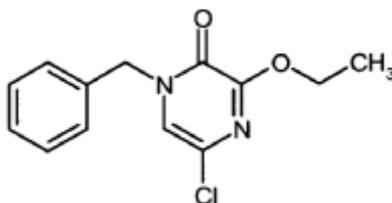
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): δ = 7,4 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,1 (s, 2H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,04 min

- 10 EM (ESIpos): m/z = 255 (M+H)⁺

Ejemplo 111A

1-Bencil-5-cloro-3-etoxipirazin-2(1H)-ona



- 15 Se añaden a una solución de 1,00 g (3,92 mmol) del ejemplo 110A en 8 ml de etanol anhidro 660 mg (7,8 mmol) de etilato de potasio. Después de 2 h se añaden 165 mg (196 mmol) de etilato de potasio y después de otros 30 min de nuevo 165 mg (196 mmol) de etilato de potasio. Después de otros 30 min se separa el disolvente a vacío y se diluye el residuo con agua. Se extrae varias veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 1,0 g (96% del valor teórico) del compuesto deseado.

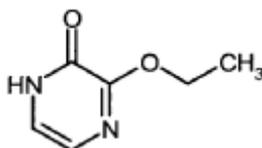
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): δ = 7,4-7,3 (m, 5H), 6,8 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,4 (c, 2H), 1,45 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 5): R_t = 2,27 min

EM (ESIpos): m/z = 265 (M+H)⁺

Ejemplo 112A

3-Etoxipirazin-2(1H)-ona



- 25 Se disuelven 1,4 g (5,4 mmol) del ejemplo 111A en 200 ml de una mezcla de etanol y acetato de etilo 1:1. Se añaden 200 mg de paladio sobre carbón. Se calienta durante 1 h a reflujo antes de añadirse, a esta temperatura, otros 200 mg de paladio sobre carbón y 2,1 g (32,5 mmol) de formiato de amonio. Después de otros 30 min se añaden de nuevo 200 mg de paladio sobre carbón y 2,1 g (32,5 mmol) de formiato de amonio. Se agita otros 30 min a esta temperatura, antes de que se deje enfriar y se filtra en gel de sílice. Se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad, se disuelve el residuo en metanol y se purifica mediante HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 579 mg (79% del valor teórico) del compuesto deseado.

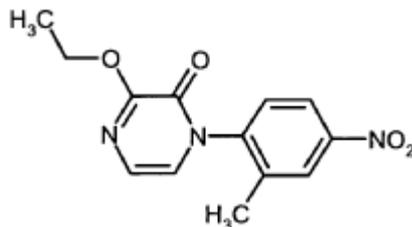
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm): δ = 6,95 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,25 (c, 2H), 1,3 (t, 3H).

- 35 CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 2,17 min

EM (ESIpos): $m/z = 141 (M+H)^+$

Ejemplo 113 A

3-Etoxi-1-(2-metil-4-nitrofenil)pirazin-2(1H)-ona



- 5 Se disuelven 300 mg (2,14 mmol) del ejemplo 112A en 7 ml de dimetilsulfóxido y se adicionan a temperatura ambiente 288 mg (2,6 mmol) de terc-butolato de potasio. Se agita la suspensión durante 30 minutos a temperatura ambiente, antes de añadirse 332 mg (2,14 mmol) de 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenzoceno y se calienta la solución de reacción durante 20 h a 80° C. Se diluye cuidadosamente con agua. Se extrae la solución varias veces con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos reunidos con agua y solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío. Se cristaliza el residuo en metanol y terc-butilmetiléter. Se obtiene 429 mg (72% del valor teórico) del compuesto deseado.

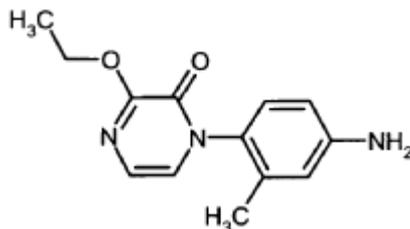
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): δ = 8,25 (d, 1H), 8,2 (dd, 1H), 7,4 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,5 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,5 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 5): $R_t = 1,90$ min

- 15 EM (ESIpos): $m/z = 276 (M+H)^+$

Ejemplo 114A

1-(4-Amino-2-metilfenil)-3-etoxipirazin-2(1H)-ona



- 20 Se disuelven 445 mg (1,62 mmol) del ejemplo 113A en 64 ml de una solución 1:1 de etanol y acetato de etilo y se adicionan 611 mg (9,7 mmol) de formiato de amonio y 50 mg de paladio sobre carbón. Se calienta a 80° C. Después de 1 h se deja enfriar y se filtra en gel de sílice. Se lava con acetato de etilo y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtiene 400 mg (100% del valor teórico) del compuesto deseado.

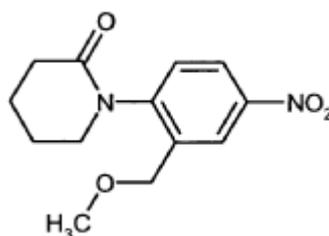
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 7,0 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,5-6,4 (m, 2H), 5,3 (s, 2H), 4,3 (c, 2H), 1,8 (s, 3H) 1,3 (t, 3H).

- 25 CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,37$ min

EM (ESIpos): $m/z = 246 (M+H)^+$

Ejemplo 115A

1-[2-(Metoximetil)-4-nitrofenil]piperidin-2-ona

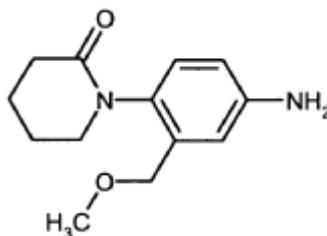


- Se adicionan 1,34 g (13,5 mmol) de piperidin-2-ona en 40 ml dimetilsulfóxido anhidro y se adicionan 1,82 g (16,2 mmol) de terc-butilato de potasio. Después de 1 h se añaden 2,5 g (13,5 mmol) del ejemplo 27A disueltos en 10 ml de dimetilsulfóxido anhidro y se calienta hasta 80° C. Se deja enfriar y reposar otras 48 horas, antes de diluirse la solución de reacción con acetato de etilo y con agua y ácido clorhídrico 1 N. Se seca la fase orgánica en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se retira el residuo en gel de sílice y se separa en gel de sílice con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo 1:1. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 620 mg (17% del valor teórico) del compuesto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm): δ = 8,25 (m, 2H), 7,6 (d, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,0 (c, 2H), 4,0 (b, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,3 (s, 3H) 2,4 (b, 2H).

10 **Ejemplo 116A**

1-[4-Amino-2-(metoximetil)fenil]piperidin-2-ona



- Se disuelven 630 mg (2,38 mmol) del ejemplo 115A en 50 ml de una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se adicionan 752 mg (11,9 mmol) de formiato de amonio y 65 mg de paladio sobre carbón. Se calienta durante 30 min a 80° C. Se deja enfriar y se filtra en gel de sílice. Se lava con acetato de etilo y etanol y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtiene 560 mg (99% del valor teórico) del compuesto deseado.

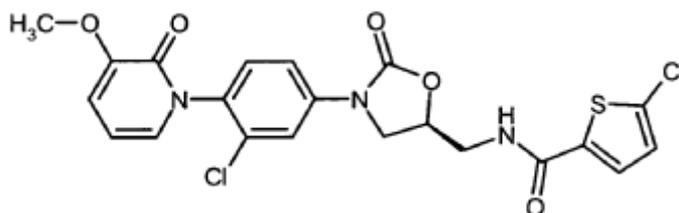
CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 1,19 min

EM (ESIpos): m/z = 235 (M+H)⁺

Ejemplos de realización

20 **Ejemplo 1**

5-Cloro-N-(((5S)-3-[3-cloro-4-(3-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



- Se adiciona a una solución de 247 mg (0,98 mmol) del producto del ejemplo 3A en 6 ml de acetonitrilo 236 mg (1,08 mmol) del producto del ejemplo 1A. Se añaden a la suspensión 330 mg (1,48 mmol) de perclorato de magnesio, después de esto se deja agitar durante 17 h a RT. Luego se incorporan 400 mg (2,46 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 12 mg (0,09 mmol) de DMAP y se calienta a 60° C. Después de 4 h se diluye con agua, solución de cloruro de sodio acuosa saturada y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras filtración se libera del disolvente y se prepurifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 20:1). La purificación subsiguiente mediante HPLC preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua da 65 mg (13% del valor teórico) del producto deseado.

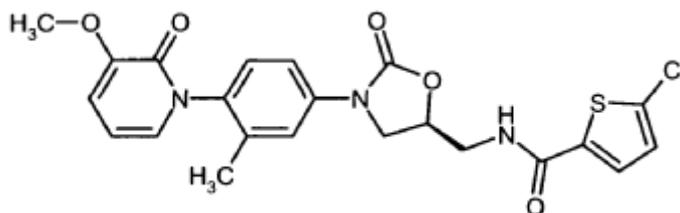
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,97 (t, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,25 (dd, 1H), 4,93-4,82 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,65-3,56 (m, 2H).

HPLC (Procedimiento 2): R_t = 4,03 min.

- 35 EM (ESIpos, m/z): 494 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

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



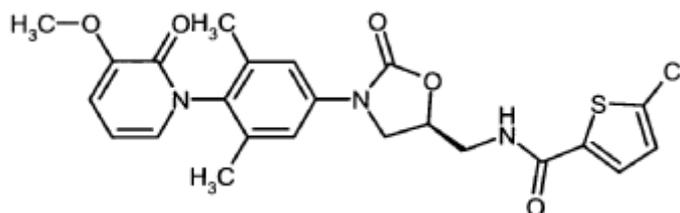
5 Se adiciona a una solución de 106 mg (0.460 mmol) del producto del ejemplo 16A en 9 ml de acetonitrilo 110 mg (0,506 mmol) del producto del ejemplo 1A. Se añaden a la solución 154 mg (0,690 mmol) de perclorato de magnesio, después de esto se deja agitar durante 18 h a RT. Luego se incorporan 186 mg (1,15 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 5 mg (0,05 mmol) de DMAP y se calienta a 60° C. Después de 4 h se enfría y se diluye con agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada y se seca en sulfato de sodio. Tras filtración se libera del disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/etanol 20:1). Después de separar el disolvente se obtiene 150 mg (68% del valor teórico) del producto deseado.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,97 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57-7,45 (m, 2H), 7,28-7,13 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,24 (dd, 1H), 4,93-4,80 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (dd, 2H), 2,00 (s, 3H).

HPLC (Procedimiento 2): R_t = 4,04 min.

Ejemplo 3

15 5-Cloro-N-((5S)-3-[4-(3-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,5-dimetilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



20 Se adiciona a una solución de 195 mg (0,799 mmol) del producto del ejemplo 18A en 10 ml acetonitrilo 191 mg (0,878 mmol) del producto del ejemplo 1A. Se añaden a la solución 267 mg (1,197 mmol) de perclorato de magnesio, después de esto se deja agitar durante 5 h a RT. Luego se incorporan 259 mg (1,59 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 9 mg (0,08 mmol) de DMAP y se calienta a 60° C. Después de 24 h se enfría y se diluye con 50 ml de agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras filtración se libera del disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/etanol 20:1). Después de separar el disolvente se obtiene 258 mg (65% del valor teórico) del producto deseado.

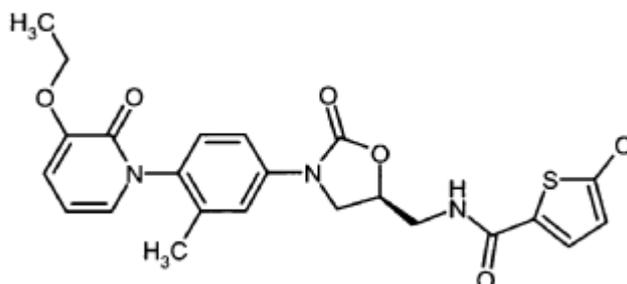
25 RMN ¹H 300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,98 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,00-6,88 (m, 2H), 6,28 (dd, 1H), 4,91-4,80 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (dd, 2H), 1,95 (s, 6H).

HPLC (Procedimiento 2): R_t = 4,05 min.

EM (ESIpos, m/z): 494 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

30 5-Cloro-N-((5S)-3-[4-(3-etoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



- Se disuelven 250 mg (0,544 mmol) del ejemplo 15A en 2,5 ml de N,N-dimetilformamida anhidra, se adicionan 150 mg (1,1 mmol) de carbonato de potasio y se agita durante 30 min. Se añaden 128 mg (0.872 mmol) de yodoetano y se calienta durante 5 h a 60° C. Luego se diluye con 1 ml de dimetilsulfóxido, se filtra y se purifica con HPLC preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo. Se evaporan las fracciones de producto a vacío hasta sequedad y se seca el residuo a vacío. Después de separar el disolvente se obtiene 104 mg (39% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,95 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,35 (t, 3H).

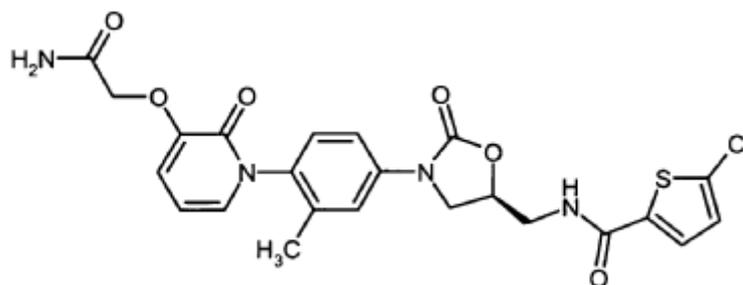
- 10 CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 2,20 min

EM (ESIpos): m/z = 488 (M+H)⁺

De forma análoga a la síntesis del ejemplo 4 se preparan a partir de los correspondientes halogenuros de alquilo y ejemplo 15A los siguientes derivados.

Ejemplo 5

- 15 N-[[[(5S)-3-{4-[3-(2-Amino-2-oxoetoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



Rendimiento: 41,1 mg (53% del valor teórico)

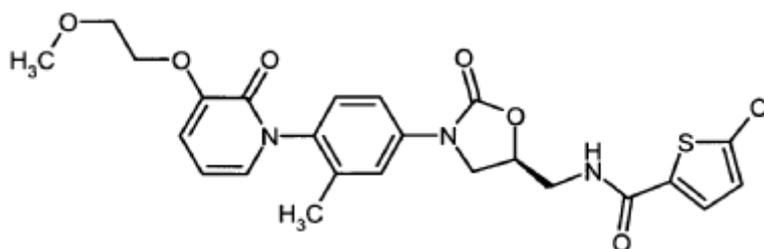
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,22 (t, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 2,03 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,88 min

EM (ESIpos): m/z = 517 (M+H)⁺

Ejemplo 6

- 25 5-Cloro-N-[[[(5S)-3-{4-[3-(2-metoxietoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tíofen-2-carboxamida



Rendimiento: 39,1 mg (50% del valor teórico)

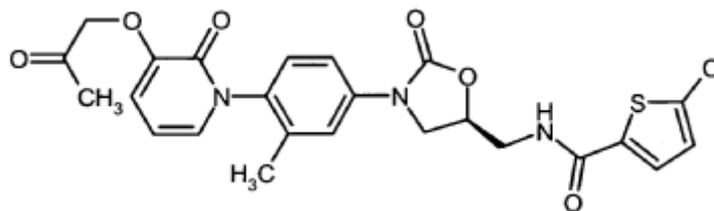
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 2,09 min

EM (ESIpos): m/z = 518 (M+H)⁺

Ejemplo 7

5-Cloro-N-(((5S)-3-{3-metil-4-[2-oxo-3-(2-oxopropoxi)piridin-1(2H)-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxamida



5 Rendimiento: 24,8 mg (32% del valor teórico)

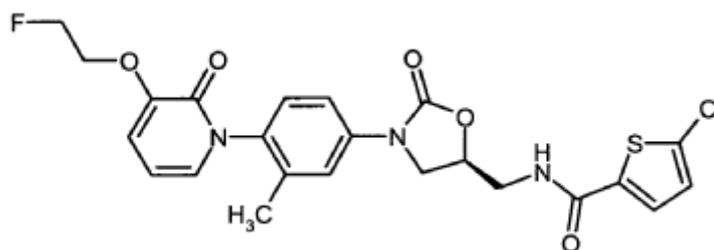
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,20 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,22 (t, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (d, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 2,04 min

10 EM (ESIpos): m/z = 516 (M+H)⁺

Ejemplo 8

5-Cloro-N-(((5S)-3-{4-[3-(2-fluoretoksi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxamida



15 Rendimiento: 52,9 mg (52% del valor teórico)

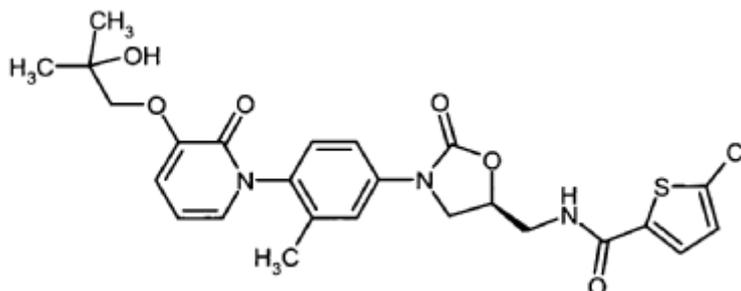
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,2 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,2 (m, 3H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 2,0 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 2,23 min

EM (ESIpos): m/z = 506 (M+H)⁺

Ejemplo 9

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



Rendimiento: 17,5 mg (11 % del valor teórico)

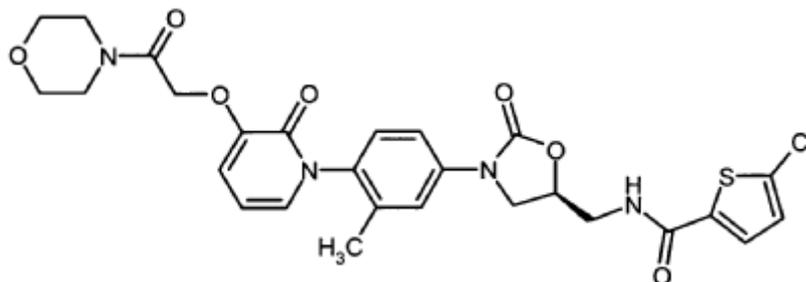
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,77-3,55 (m, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,22-1,16 (m, 6H).

CL-EM (Procedimiento 5): $R_t = 2,05$ min

EM (ESIpos): $m/z = 532$ (M+H)⁺

Ejemplo 10

5 5-Cloro-N-[[[(5S)-3-{3-metil-4-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxamida



Rendimiento: 50,6 mg (43% del valor teórico)

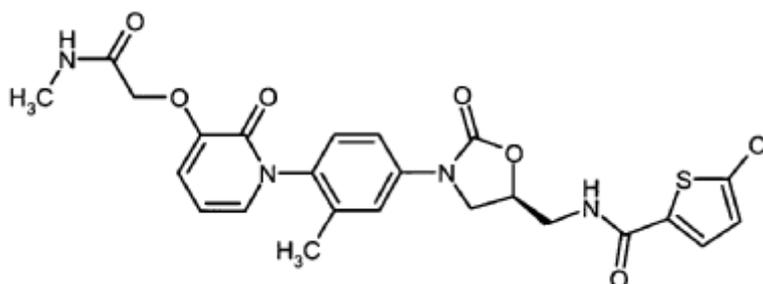
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,90-4,80 (m, 3H), 4,22 (t, 1H), 3,9-3,84 (m, 1H), 3,64-3,38 (m, 10H), 2,02 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 5): $R_t = 1,90$ min

EM (ESIpos): $m/z = 586$ (M+H)⁺

Ejemplo 11

15 5-Cloro-N-[[[(5S)-3-{3-metil-4-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetoxi]-2-oxopiridin-1(2H)-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxamida



Rendimiento: 43.4 mg (41% del valor teórico)

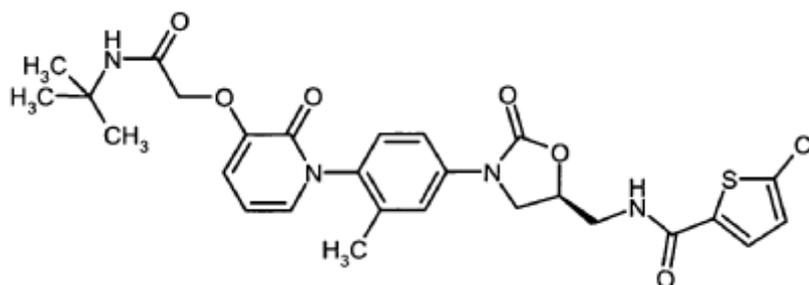
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,56-4,49 (b, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,22 (t, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 5): $R_t = 1,87$ min

EM (ESIpos): $m/z = 531$ (M+H)⁺

Ejemplo 12

25 N-[[[(5S)-3-{4-[3-[2-(terc-Butilamino)-2-oxoetoxi]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



Rendimiento: 40,9 mg (40% del valor teórico)

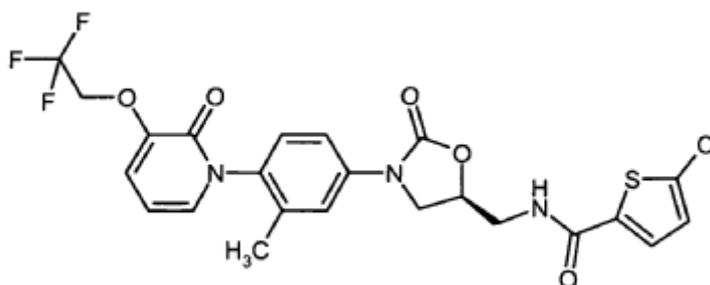
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61-7,50 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,26 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,22 (t, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,27 (s, 9H).

CL-EM (Procedimiento 5): R_t = 2,17 min

EM (ESIpos): m/z = 573 (M+H)⁺

Ejemplo 13

10 5-Cloro-N-(((5S)-3-{3-metil-4-[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-1(2H)-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



Rendimiento: 11,9 mg (11% del valor teórico)

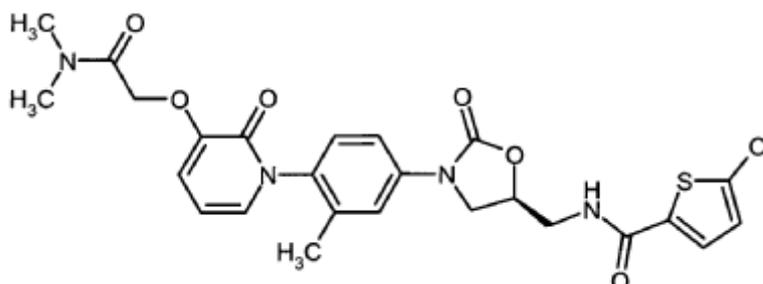
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): δ = 7,51-7,45 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,70-6,62 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 4,66-4,50 (m, 2H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 1H), 2,13 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,13 min

EM (ESIpos): m/z = 542 (M+H)⁺

Ejemplo 14

20 5-Cloro-N-(((5S)-3-{4-[3-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



Rendimiento: 51,7 mg (47% del valor teórico)

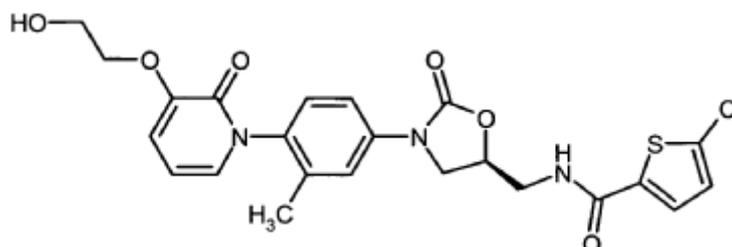
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,22 (t, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,71$ min

EM (ESIpos): $m/z = 545$ (M+H)⁺

Ejemplo 15

5 5-Cloro-N-[[[(5S)-3-{4-[3-(2-hidroxietoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofen-2-carboxamida



10 Se disuelven 2,0 g (4,35 mmol) del ejemplo 15A en 9 ml de N,N-dimetilformamida anhidra, se adicionan 3,6 g (26,1 mmol) de carbonato de potasio y se agita durante 30 min. Se diluye con otros 3 ml de N,N-dimetilformamida anhidra, se adicionan 3,1 g (13,05 mmol) de (2-bromoetoxi)(terc-butildimetilsilano) y se calienta durante 7 h a 60° C. Se deja enfriar, se filtra y se purifica con HPLC preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo. Se evaporan las fracciones de producto a vacío hasta sequedad y se seca el residuo a vacío. Se obtiene 1,17 g (53% del valor teórico) del compuesto deseado.

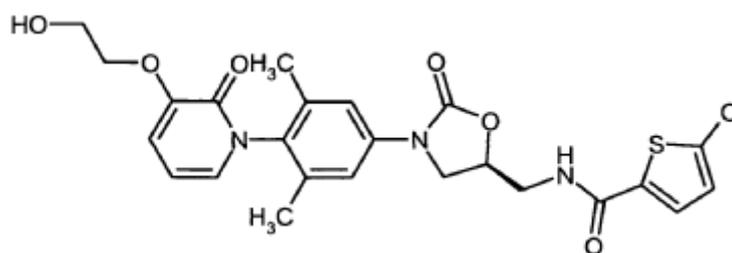
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,91 (t, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 4,00-3,84 (m, 3H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,61 (t, 2H), 2,02 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 5): $R_t = 1,93$ min

EM (ESIpos): $m/z = 504$ (M+H)⁺

Ejemplo 16

20 5-Cloro-N-[[[(5S)-3-{4-[3-(2-hidroxietoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-dimetilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofen-2-carboxamida



25 Se adiciona a una solución de 108 mg (0.228 mmol) del producto del ejemplo 23A en 2 ml DMF 189 mg (1,37 mmol) de carbonato de potasio. Después de 1 h a RT se añaden 0,15 ml (0,684 mmol) de (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano y se agita a 60° C. Después de 2 h se enfría y se añaden a 50 ml de agua. Tras la separación de fases se extrae tres veces con 80 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada y luego se seca en sulfato de sodio. Tras filtración se libera del disolvente, se recoge el residuo en 6 ml de diclorometano y se adicionan a RT 2 ml de ácido trifluoroacético. Después de 2 h a RT se diluye con 50 ml de diclorometano, dos veces con agua, luego se lava con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y luego de nuevo con agua. Se seca en sulfato de sodio y a continuación se libera del disolvente. Debido a que aún está contenido producto de partida, se disuelve de nuevo el residuo en 4 ml de diclorometano y se adiciona 1 ml de ácido trifluoroacético. Después de 3,5 h a RT se diluye con 50 ml de diclorometano y con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada así como con agua. Luego se seca en sulfato de sodio y a continuación se libera del disolvente. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (de diclorometano/acetato de etilo 20:1). Se obtiene 83 mg (70% del valor teórico) del producto deseado.

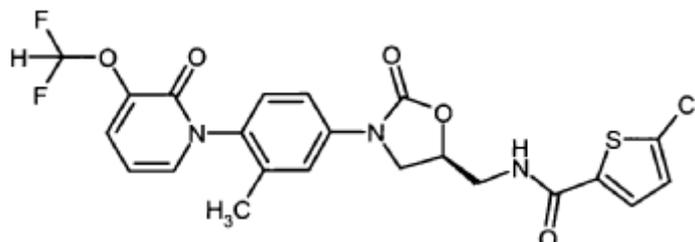
35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 6,26 (dd, 1H), 4,97-4,80 (m, 2H), 4,22 (dd, 1H), 3,95 (dd, 2H), 3,86 (dd, 1H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,60 (dd, 2H), 1,96 (s, 6H).

HPLC (Procedimiento 1): $R_t = 3,93$ min.

EM (DCI, m/z): 518 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

5 5-Cloro-N-(((5S)-3-{4-[3-(difluorometoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxamida



10 Se disuelven 100 mg (0,172 mmol) del ejemplo 15A en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida anhidra, se adicionan 121 mg (0,87 mmol) de carbonato de potasio y se agita durante 30 min. Se añaden 68,9 mg (0,435 mmol) de cloro(difluoro)acetato de etilo y se calienta durante 6 h a 60° C. Luego se filtra y se purifica con HPLC preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo. Se evaporan las fracciones de producto a vacío hasta sequedad y se seca el residuo a vacío. Se obtiene 21 mg (19% del valor teórico) del compuesto deseado.

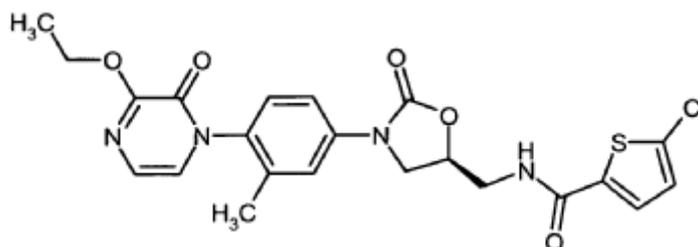
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm): δ = 9,0 (t, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,05 (b, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,3 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 2,0 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 2,04$ min

15 EM (ESIpos): m/z = 510 (M+H)⁺

Ejemplo 18

5-Cloro-N-(((5S)-3-{4-(3-etoxi-2-oxopirazin-1(2H)-il)-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxamida



20 Se disuelven 400 mg (1,63 mmol) del ejemplo 114A en 16 ml de acetonitrilo anhidro y se adicionan a 0° C 443 mg (1,71 mmol) del ejemplo 1A. Se adiciona 546 mg (2,45 mmol) de perclorato de magnesio, se retira el enfriamiento y se agita durante 5 h a RT. Luego se incorporan 528 mg (3,26 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol y 4 mg (0,03 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina y se calienta durante 15 h a reflujo. Se deja enfriar y se separa el disolvente a vacío por destilación. Se recoge el residuo en acetato de etilo y se lava dos veces con agua, con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada así como con solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de sodio. Tras filtración se evapora a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en acetonitrilo y se purifica con HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 273 mg (34% del valor teórico) del compuesto deseado.

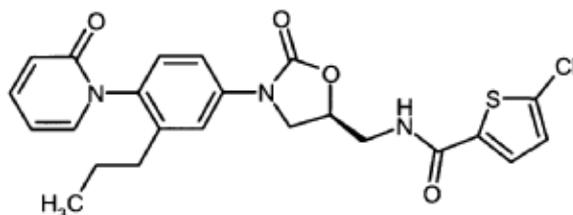
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,30 (c, 2H), 4,21 (t, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,34 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 6): $R_t = 2,22$ min

EM (ESIpos): m/z = 489 (M+H)⁺

Ejemplo 19

5-Cloro-N-(((5S)-3-[3-(etoximetil)-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxamida



5 Se disuelven 90 mg (0,039 mmol) del ejemplo 38A en 6 ml de acetonitrilo anhidro y se adicionan a 0° C 122 mg (0,47 mmol) del ejemplo 1A. Se añaden 131 mg (0,59 mmol) de perclorato de magnesio, se retira el enfriamiento y se agita durante 15 h a RT. Se evapora el disolvente a vacío y se diluye el residuo con 9 ml de butironitrilo. Luego se adiciona 127 mg (0,79 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol y 1 mg (0,01 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina y se calienta durante 15 h a reflujo. Se deja enfriar y se separa el disolvente a vacío por destilación, se disuelve el residuo en acetonitrilo y se purifica mediante HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 33 mg (18% del valor teórico) del compuesto deseado.

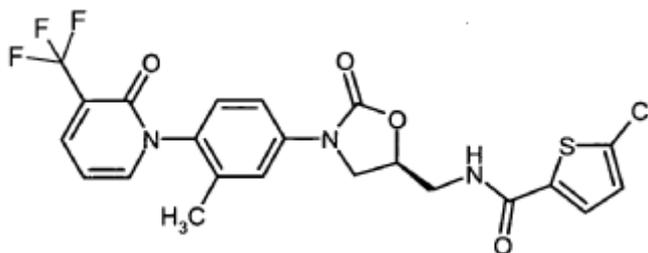
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,46 (m, 4H), 7,24-7,17 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 6,30 (dt, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,30 (t, 2H), 1,49-1,36 (m, 2H), 0,71 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 2,20 min

EM (ESIpos): m/z = 472 (M+H)⁺

15 **Ejemplo 20**

5-Cloro-N-(((5S)-3-{3-metil-4-[2-oxo-3-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



20 Se disuelven 750 mg (2,8 mmol) del ejemplo 40A en 28 ml de acetonitrilo anhidro y se adicionan a 0° C 730 mg (3,36 mmol) del ejemplo 1A. Se añaden 936 mg (4,19 mmol) de perclorato de magnesio, se retira el enfriamiento y se agita durante 15 h a RT. Se evapora el disolvente a vacío y se diluye el residuo con 55 ml de butironitrilo. Luego se adicionan 906 mg (5,59 mmol) de 1,1-arbonildiimidazol y 7 mg (0,06 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina y se calienta durante 15 h a reflujo. Se deja enfriar, se separa el disolvente por destilación a vacío, se disuelve el residuo en acetonitrilo y se purifica mediante HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 828 mg (58% del valor teórico) del compuesto deseado.

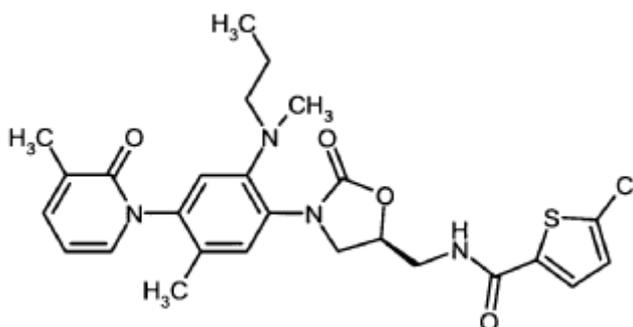
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,47 (t, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,23 (t, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,04 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 2,14 min

30 EM (ESIpos): m/z = 512 (M+H)⁺

Ejemplo 21

5-Cloro-N-(((5S)-3-{5-metil-4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-[metil(propil)amino]-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



5 Se adicionan a una solución de 180 mg (0,631 mmol) del producto del ejemplo 105A en 5 ml de acetonitrilo 151 mg (0,694 mmol) del producto del ejemplo 1A. Se añaden a la solución 211 mg (0,95 mmol) de perclorato de magnesio, después de esto se deja agitar durante 17 h a RT. Luego se incorporan 256 mg (1,58 mmol) 1,1'- carbonildiimidazol y 7,7 mg (0,06 mmol) de DMAP y se agita durante 17 h a 60° C. Se purifica la mezcla bruta mediante HPLC preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtienen 106 mg (30% del valor teórico) del producto deseado.

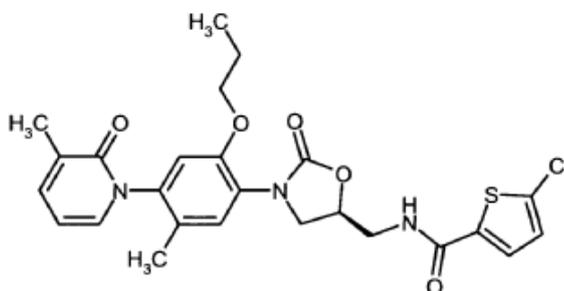
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,04 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,44-7,34 (m, 2 H), 7,22 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,22 (dd, 1H), 4,95-4,82 (m, 1H), 4,00 (ddd, 1H), 3,72-3,50 (m, 3H), 2,90-2,69 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,86 (d, 3H), 1,46-1,31 (m, 2H), 0,80 (s, 3H).

10 HPLC (Procedimiento 2): R_t = 4,07 min.

EM (DCI, m/z): 529 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

5-Cloro-N-((5S)-3-[5-metil-4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-propoxifenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



15

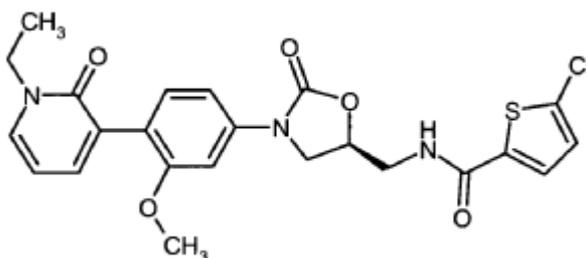
20 Se adicionan a una solución de 415 mg (1,52 mmol) del producto del ejemplo 109A en 10 ml acetonitrilo 365 mg (1,68 mmol) del producto del ejemplo 1A. Se añaden a la solución 510 mg (2,29 mmol) de perclorato de magnesio, después de esto se deja agitar durante 17 h a RT. Luego se incorporan 617 mg (3,81 mmol) de 1,1'- carbonildiimidazol y 18 mg (0,15 mmol) de DMAP y se calienta a 60° C. Después de 48 h se libera del disolvente y se purifica el filtrado concentrado mediante HPLC preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtienen 58 mg (7% del valor teórico) del producto deseado.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,99 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,22 (sa, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,24 (dd, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,07-3,88 (m, 3H), 3,76-3,53 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,70-1,61 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

HPLC (Procedimiento 2): R_t = 4,43 min.

Ejemplo 23

5-Cloro-N-((5S)-3-[4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-3-metoxifenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



5 Se disuelven 160 mg (0,67 mmol) del compuesto del ejemplo 57A en 6 ml acetonitrilo. Se enfría a 0° C, se adicionan 157 mg (0,72 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 219 mg (0,98 mmol) de perclorato de magnesio, después de esto se agita durante 20 h a RT. Luego se incorporan 159 mg (0,98 mmol) 1,1'-carbonildiimidazol y 8 mg (0,065 mmol) de DMAP y se calienta durante 20 h a 60° C. Se purifica directamente mediante HPLC preparativa. Se obtienen 190 mg (59% del valor teórico) del producto deseado.

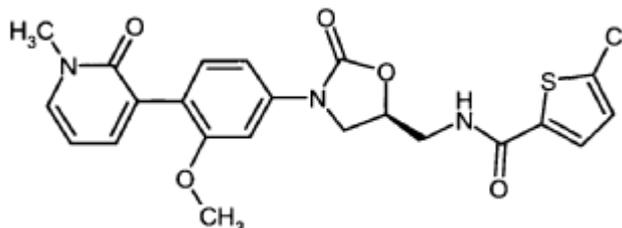
RMN¹H (400 MHz, DMSC-d₆, δ/ppm): 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,26 (t, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,94 (c, 2H), 3,88 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 1,23 (t, 3H).

10 HPLC (Procedimiento 3): R_t = 1,89 min.

EM (ESIpos, m/z): 488/490 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺

Ejemplo 24

5-Cloro-N-(((5S)-3-[3-metoxi-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



15

Se hacen reaccionar 260 mg (1,13 mmol) del producto del ejemplo 59A de forma análoga al ejemplo 23 con el producto del ejemplo 1A. Se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 310 mg (58% del valor teórico) del producto deseado.

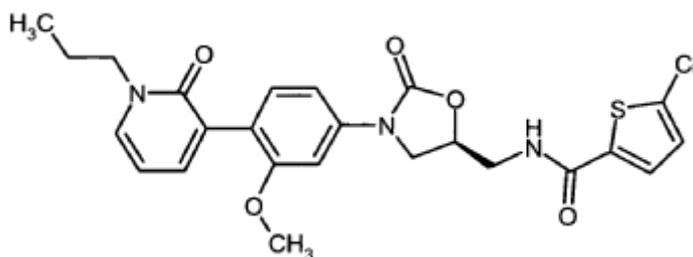
20 RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,24 (t, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,23 (t, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,46 (s, 3H).

HPLC (Procedimiento 2): R_t = 3,99 min.

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

Ejemplo 25

25 5-Cloro-N-(((5S)-3-[3-metoxi-4-(2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



Se hacen reaccionar 110 mg (0,43 mmol) del producto del ejemplo 53A de forma análoga al ejemplo 23 con el producto del ejemplo 1A. Se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 113 mg (51% del valor teórico) del

producto deseado.

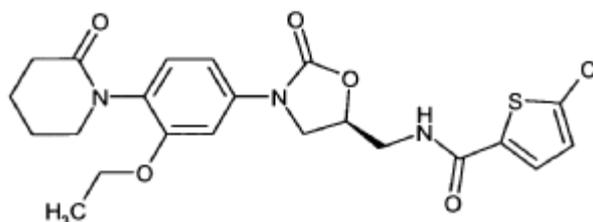
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,00 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,19 (t, 1H), 4,91-4,83 (m, 1H), 4,25 (t, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 2,52-2,49 (m, 2H), 1,50-1,48 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

5 HPLC (Procedimiento 4): R_t = 2,43 min.

EM (ESIpos, m/z): 502/504 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Ejemplo 26

5-Cloro-N-(((5S)-3-[3-etoxi-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-tiofen-2-carboxamida



- 10 Se adicionan a una solución de 220 mg (0,939 mmol) del producto del ejemplo 91A en 10 ml acetonitrilo 224 mg (1,03 mmol) del producto del ejemplo 1A. Se añaden a la solución 314 mg (1,41 mmol) de perclorato de magnesio, después de esto se deja agitar durante 5 h a RT. Luego se incorporan 380 mg (2,35 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 11 mg (0,09 mmol) de DMAP y se agita a RT. Después de 18 h se diluye con 100 ml de agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. La purificación subsiguiente mediante HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo da 137 mg (30% del valor teórico) del producto deseado.
- 15

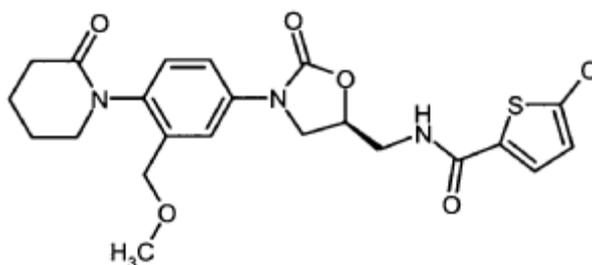
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,97 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 4,90-4,78 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,99 (c, 2H), 3,85 (dd, 1H), 3,60 (dd, 2H), 3,44-3,35 (m, 2H), 2,37-2,28 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 4H), 1,30 (t, 3H).

20 CL-EM (Procedimiento 5): R_t = 4,03 min.

EM (ESIpos, m/z): 478 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

5-Cloro-N-(((5S)-3-[3-(metoximetil)-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il] metil)tiofen-2-carboxamida



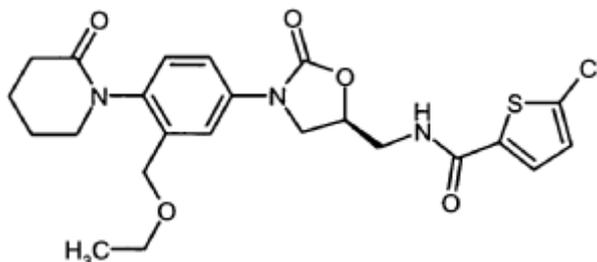
- 25 Se disuelven 560 mg (2,39 mmol) del ejemplo 116A en 24 ml de acetonitrilo anhidro y se adicionan a 0° C 624 mg (2,87 mmol) del ejemplo 1A. Se obtienen 800 mg (3,89 mmol) de perclorato de magnesio, se retira el enfriamiento y se agita durante 15 h a RT. Se separa el disolvente a vacío, se disuelve el residuo con 50 ml de butironitrilo anhidro y luego con 775 mg (4,78 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y se adicionan 6 mg (0,05 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina. Después de calentar durante 16 h a reflujo, se adiciona acetato de etilo, se separa la fase orgánica, se lava dos veces con agua, una vez con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada y una vez con solución de cloruro de sodio saturada, se seca, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en dimetilsulfóxido y se purifica con HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 560 mg (49% del valor teórico) del compuesto deseado.
- 30
- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,97 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 4,87-4,78 (m, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,22-4,14 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 3H), 3,37-3,27 (m, 4H), 2,40-2,32 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 4H).

CL-EM (Procedimiento 5): Rt = 1,93 min

EM (ESIpos): m/z = 478 (M+H)⁺

Ejemplo 28

5-Cloro-N-((5S)-3-[3-(etoximetil)-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il) metil)tiofen-2-carboxamida



5

Se disuelven 147 mg (0,58 mmol) del ejemplo 75A en 6 ml de acetonitrilo anhidro y se adicionan a 0° C 184 mg (0,71 mmol) del ejemplo 1A. Se obtienen 198 mg (0,89 mmol) de perclorato de magnesio, se retira el enfriamiento y 15 h a RT. Se separa el disolvente a vacío, se diluye el residuo con 10 ml de butironitrilo anhidro y se adicionan 192 mg (1,18 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol y 2 mg (0,01 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina. Después de 16 h a reflujo se adiciona acetato de etilo, se separa la fase orgánica, se lava dos veces con agua, una vez con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada y una vez con solución de cloruro de sodio saturada, se seca, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en de dimetilsulfóxido y se purifica con HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo, se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 190 mg (65% del valor teórico) del compuesto deseado.

10

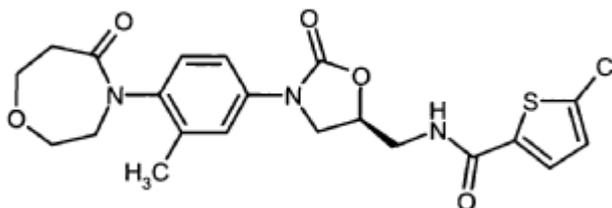
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm): δ = 8,97 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 4,87-4,78 (m, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 3H), 3,45 (c, 2H), 3,39-3,33 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 4H) 1,20-1,11 (m, 3H).

CL-EM (Procedimiento 5): Rt = 2,06 min

EM (ESIpos): m/z = 492 (M+H)⁺

Ejemplo comparativo 29

5-Cloro-N-((5S)-3-[3-metil-4-(5-oxo-1,4-oxazepan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il) metil)tiofen-2-carboxamida



25

Se disuelven 373 mg (1,69 mmol) del ejemplo 77A en 20 ml de acetonitrilo anhidro y se adicionan a 0° C 526 mg (2,03 mmol) del ejemplo 1A. Se añaden 567 mg (2,54 mmol) de perclorato de magnesio, se retira el enfriamiento y se agita durante 15 h a RT. Luego se evapora a vacío hasta sequedad y se recoge en 30 ml de butironitrilo. Se adicionan 549 mg (3,39 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol y 4 mg (0,03 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina y se calienta durante 5 h a reflujo. Se deja enfriar y se separa el disolvente a vacío por destilación. Se disuelve el residuo en acetonitrilo y se purifica mediante HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 462 mg (59% del valor teórico) del compuesto deseado.

30

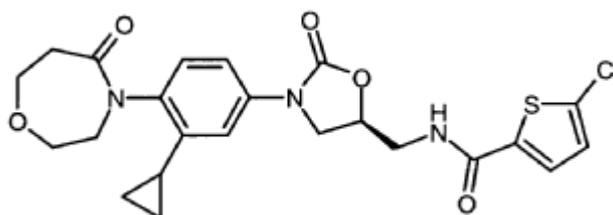
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ δ/ppm): δ = 8,97 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,17 (t, 1H), 3,85-3,78 (m, 6H), 3,65-3,56 (m, 3H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,15 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 6): Rt = 1,88 min

35 EM (ESIpos): m/z = 464 (M+H)⁺

Ejemplo comparativo 30

5-Cloro-N-((5S)-3-[3-ciclopropil-4-(5-oxo-1,4-oxazepan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



5 Se adicionan a una solución de 236 mg (0,95 mmol) del producto del ejemplo 80A en 12 ml de acetonitrilo 229 mg (1,05 mmol) del producto del ejemplo 1A. Se añaden a la solución 320 mg (1,44 mmol) de perclorato de magnesio, después de esto se deja agitar durante 5 h a RT. Luego se incorporan 388 mg (2,40 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 12 mg (0,09 mmol) de DMAP y se agita durante 12 h a RT. A continuación se diluye con agua, se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras filtración se libera del disolvente y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa con una mezcla de agua/acetonitrilo. Se obtiene 138 mg (29% del valor teórico) del producto deseado.

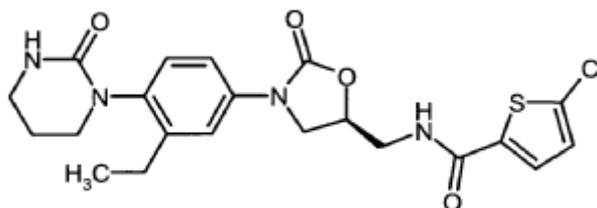
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,94 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,32 (ddd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,86-4,75 (m, 1H), 4,16 (ddd, 1H), 3,91-3,72 (m, 6H), 3,67-3,52 (m, 3H), 2,92 (ddd, 1H), 2,69 (ddd, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,01-0,82 (m, 2H), 0,77-0,68 (m, 1H), 0,50-0,41 (m, 1H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 3,99 min

EM (DCI, m/z): 507 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 31

15 5-Cloro-N-({(5S)-3-[3-etil-4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiófen-2-carboxamida



20 Se adicionan a una solución de 12,8 mg (0,058 mmol) del producto del ejemplo 83 A en 1 ml acetonitrilo 14 mg (0,06 mmol) del producto del ejemplo 1A. Se añaden a la solución 19 mg (0,09 mmol) de perclorato de magnesio, después de esto se deja agitar durante 4,5 h a RT. Luego se incorporan 23,6 mg (0,146 mmol) de 1,1'- carbonildiimidazol y 1 mg (0,01 mmol) de DMAP y se agita durante 18 h a RT. A continuación se adiciona DMSO y se purifica mediante HPLC preparativa con una mezcla de agua/acetonitrilo. Se obtiene 10 mg (36% del valor teórico) del producto deseado.

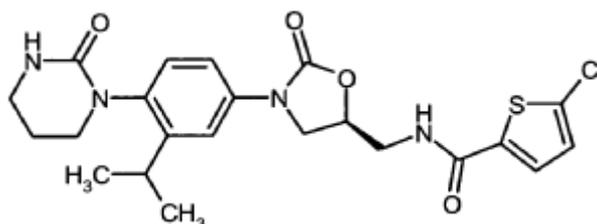
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,95 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,42-7,29 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,42 (br, s, 1H), 4,89-4,78 (m, 1H), 4,18 (ddd, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,65-3,48 (m, 4H), 3,40-3,18 (m, 4H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 3,98 min

EM (ESIpos, m/z): 463 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

30 5-Cloro-N-({(5S)-3-[3-isopropil-4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiófen-2-carboxamida



Se adicionan a una solución de 75 mg (0,32 mmol) del producto del ejemplo 85A en 4 ml de acetonitrilo 77 mg (0,35

mmol) del producto del ejemplo 1A. Se añaden a la solución 107 mg (0,482 mmol) de perclorato de magnesio, después de esto se deja agitar durante 5 h a RT. Luego se incorporan 130 mg (0,804 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 4 mg (0,03 mmol) de DMAP y se agita durante 18 h a RT. A continuación se diluye con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras filtración a vacío se libera del disolvente y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa con una mezcla de agua/acetonitrilo. Se obtiene 51 mg (33% del valor teórico) del producto deseado.

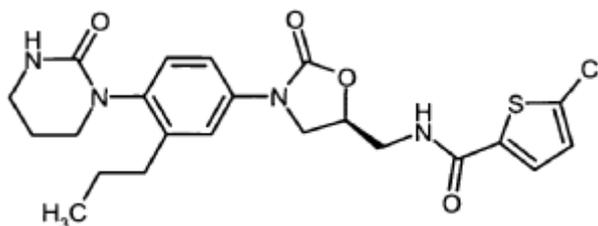
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,96 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,29 (ddd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,41 (br, s, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,60 (dd, 2H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,31-3,17 (m, 3H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,18-1,08 (m, 6H).

10 HPLC (Procedimiento 1): R_t = 4,07 min

EM (ESIpos, m/z): 477 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-propilfenil]-1,3-oxazolidin-5-il) metil)tiofen-2-carboxamida



15 Se disuelven 42 mg (0,18 mmol) del ejemplo 87A en 3 ml de acetonitrilo anhidro y se adicionan a 0° C 56 mg (0,22 mmol) del ejemplo 1A. Se añaden 60 mg (0,27 mmol) de perclorato de magnesio, se retira el enfriamiento y se agita durante 15 h a RT. Se evapora el disolvente a vacío, se diluye el residuo con 5 ml de butironitrilo y se adicionan 58 mg (0,36 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 0,4 mg (0,004 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina. Después de 15 h a reflujo se deja enfriar y se separa el disolvente a vacío por destilación. Se disuelve el residuo en acetonitrilo y se purifica mediante HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 44 mg (51% del valor teórico) del compuesto deseado.

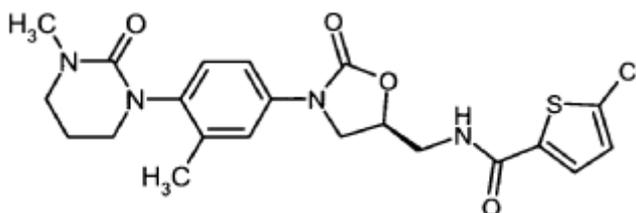
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,45 (s, a, 1H), 4,85-4,79 (m, 1H), 4,17 (t, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 5H), 2,52-2,48 (m, 2H), 2,49-2,38 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,59-1,45 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

25 CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 2,10 min

EM (ESIpos): m/z = 477 (M+H)⁺

Ejemplo 34

5-Cloro-N-(((5S)-3-[3-metil-4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



30 Se adicionan a una solución de 45 mg (0,205 mmol) del producto del ejemplo 61A en 2 ml de acetonitrilo 49,1 mg (0,226 mmol) del producto del ejemplo 1A. Se añaden a la suspensión 68,7 mg (0,308 mmol) de perclorato de magnesio, después de esto se deja agitar durante 3 h a RT. Luego se incorporan 83,2 mg (0,513 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 2,5 mg (0,02 mmol) de DMAP, y se agita a RT. Después de 24 h se diluye con 50 ml de agua y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras filtración se libera del disolvente y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtienen 68 mg (71% del valor teórico) del producto deseado.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,96 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,16 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,62-3,52 (m, 3H), 3,43-3,25 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07-

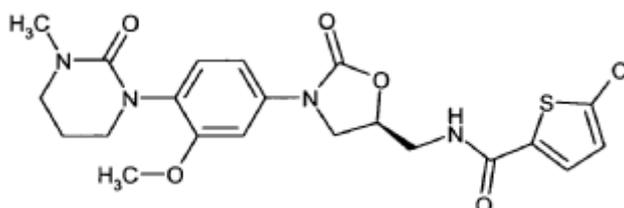
1,99 (m, 2H).

HPLC (Procedimiento 2): $R_t = 4,09$ min.

EM (DCIpos, m/z): 463 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

- 5 5-Cloro-N-((5S)-3-[3-metoxi-4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



- 10 Se adicionan a una solución de 350 mg (1,49 mmol) del producto del ejemplo 63A en 10 ml acetonitrilo 356 mg (1,64 mmol) del producto del ejemplo 1A. Se añaden a la solución 498 mg (2,23 mmol) de perclorato de magnesio, después de esto se deja agitar durante 2 h a RT. Luego se incorporan 603 mg (3,72 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 18 mg (0,15 mmol) de DMAP, y se agita a RT. Después de 48 h se añade en 200 ml de agua y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se separa por filtración el residuo formado y se seca a vacío. Se obtienen 232 mg (32% del valor teórico) del producto deseado.

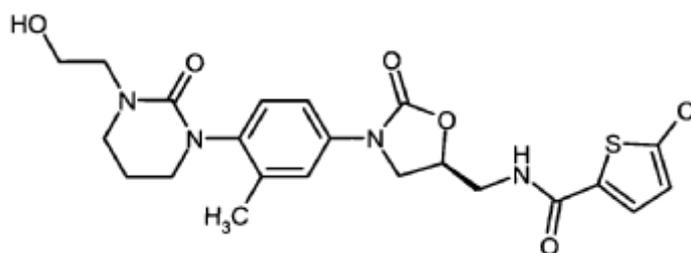
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,97 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 4,87-4,77 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,48-3,21 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 1,99 (tt, 2H).

HPLC (Procedimiento 2): $R_t = 4,04$ min.

EM (ESIpos, m/z): 479 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

- 20 5-Cloro-N-(((5S)-3-{4-[3-(2-hidroxiethyl)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



- 25 Se adicionan a una solución de 232 mg (0,32 mmol) del producto del ejemplo 67A en 6 ml de THF 195 mg (0,74 mmol) de una solución 1 molar de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. Se agita durante 2 h a RT. Luego se adicionan 60 ml de agua, 30 ml acetato de etilo y 6 ml de solución de cloruro de sodio y se separan las fases. Se extrae la fase orgánica tres veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras filtración se libera del disolvente y se prepurifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (de diclorometano/metanol 20:1). La purificación subsiguiente mediante HPLC preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua da 29 mg (18% del valor teórico) del producto deseado.

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,96 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,86-4,77 (m, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,16 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,58-3,40 (m, 5H), 3,38-3,22 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 2H).

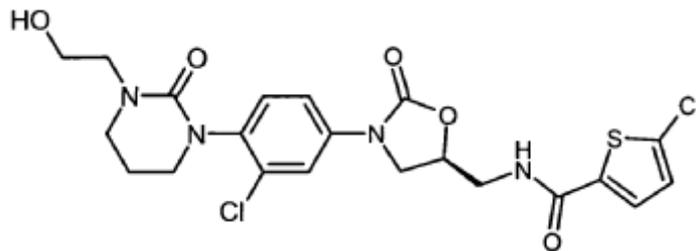
HPLC (Procedimiento 1): $R_t = 3,91$ min.

EM (ESIpos, m/z): 493 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

- 35 5-Cloro-N-(((5S)-3-{3-cloro-4-[3-(2-hidroxiethyl)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-

il]metil}tiofen-2-carboxamida



Se adicionan a una solución de 355 mg (0,47 mmol) del producto del ejemplo 70A en 9 ml THF 290 mg (1,10 mmol) de una solución 1 molar de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. Se agita durante 2 h a RT. Luego se adiciona 80 ml de agua, 50 ml acetato de etilo y 6 ml de solución de cloruro de sodio y se separan las fases. Se extrae la fase orgánica dos veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de sodio. Tras filtración se libera del disolvente y se prepurifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 20:1). La purificación subsiguiente mediante HPLC preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua da 39 mg (16% del valor teórico) del producto deseado.

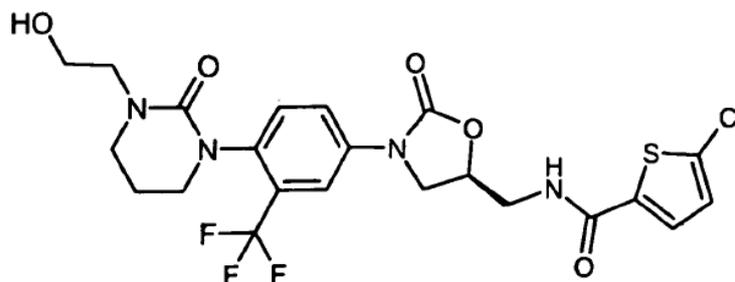
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,96 (t, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,84 (dddd, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,52-3,33 (m, 6H), 3,33-3,24 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 2H).

HPLC (Procedimiento 1): R_t = 3,95 min.

EM (ESIpos, m/z): 513 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 38**

5-Cloro-N-[[[(5S)-3-{4-[3-(2-hidroxietyl)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il]-3-(trifluoro-metil)-fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



20 Se adicionan a una solución de 8,88 g (11,3 mmol) del producto del ejemplo 73A en 225 ml THF 6,95 g (26,6 mmol) de una solución 1 molar de Fluoruro de tetrabutilamonio en THF. Se agita durante 45 min a RT. Luego se libera del disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 40:1 -> 10:1). Se obtiene 5,24 g (80% del valor teórico) del producto deseado.

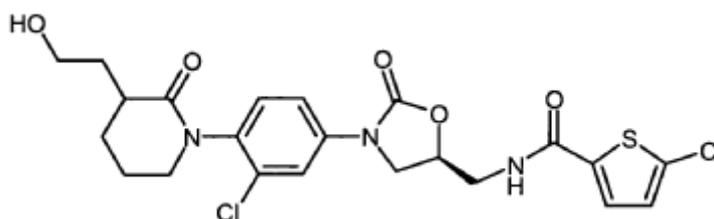
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,96 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,75-7,66 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,63 (t, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,63-3,22 (m, 10H), 2,06-1,97 (m, 2H).

25 HPLC (Procedimiento 2): R_t = 4,03 min.

EM (ESIpos, m/z): 547 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

Amida del ácido N-((5S)-3-[4-(3-(2-hidroxietyl)-2-oxopiperidin-1-il)-3-clorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-5-clorotiofen-2-carboxílico



Se adicionan a una solución de 100 mg (0,197 mmol) del compuesto del ejemplo 101A en una mezcla respectivamente de 1 ml de tetrahidrofurano y agua 49 μ l (0,004 mmol) de una solución al 2,5 por ciento de tetróxido de osmio en terc-butanol y 126 mg (0,59 mmol) de peryodato de sodio. Se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a RT. A continuación se diluye con aproximadamente 5 ml de agua y se extrae con diclorometano. Se seca el extracto orgánico en sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se libera el filtrado del disolvente en rotavapor. Se disuelve el residuo obtenido de nuevo en una mezcla de 1 ml de tetrahidrofurano y agua y se adicionan 8 mg (0,2 mmol) de borohidruro de sodio. Después de una hora de agitación a RT se diluye de nuevo con aproximadamente 5 ml de agua y se extrae con diclorometano. Se seca el extracto orgánico en sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se libera el filtrado del disolvente en rotavapor. Se purifica el residuo obtenido mediante HPLC preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtienen 52 mg (50% del valor teórico) del compuesto del título.

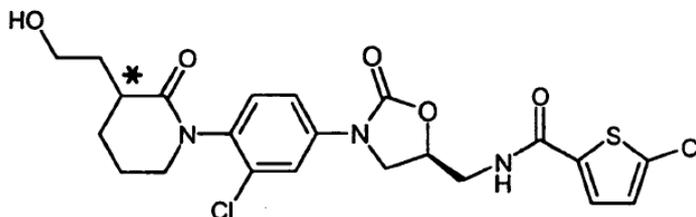
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,73 y 7,68 (2 dd, juntos 1H), 7,43 y 7,41 (2 d, juntos 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 y 7,20 (2 d, juntos 1H), 6,89 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,83-3,69 (m, 5H), 3,62-3,47 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,16- 1,94 (m, 4H), 1,83-1,74 (m, 2H)

15 HPLC (Procedimiento 5): $R_t = 1,96$ min.

EM (ESIpos, m/z): 512/514/516 (Cl_2 , $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 40

Amida del ácido N-((5S)-3-[4-(3-(2-hidroxiethyl)-2-oxopiperidin-1-il)-3-clorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-5-clorotiofen-2-carboxílico (diastereómero 1)



20

Se puede separar la mezcla de diastereómeros del ejemplo 39 a escala preparativa por cromatografía en los diastereómeros puros. Para ello se disuelven 50 mg del compuesto del ejemplo 39 en 3,5 ml del eluyente y se somete a cromatografía en una porción. Se obtienen 13 mg (26% del valor teórico) del compuesto del título (diastereómero 1) y 16 mg (32% del valor teórico) del diastereómero 2.

25 Procedimiento: columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + agua al 1% + ácido trifluoroacético al 0,2%; flujo: 15 ml/min; temperatura: 40 $^\circ$ C; detección UV: 220 nm.

Tiempo de retención: 15,9 min (diastereómero 1), 19,3 min (diastereómero 2)

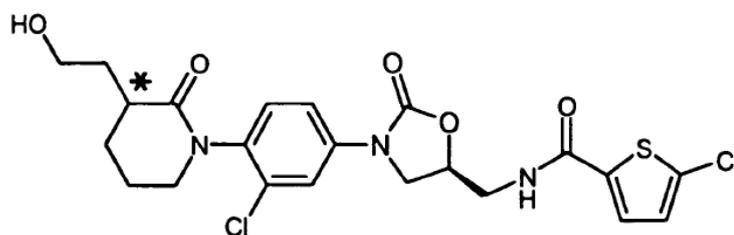
30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,71 (d, 1H), 7,46 y 7,43 (2 dd, juntos 1H), 7,30 (d, 1H), 7,22 y 7,21 (2 d, juntos 1H), 6,91 (d, 1H), 6,61 y 6,59 (2 t, juntos 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,88-3,71 (m, 5H), 3,63-3,45 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,14-1,93 (m, 4H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,71 (ancho, 1H).

HPLC (Procedimiento 4): $R_t = 2,07$ min.

EM (ESIpos, m/z): 512/514/516 (Cl_2 , $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 41

35 Amida del ácido N-((5S)-3-[4-(3-(2-hidroxiethyl)-2-oxopiperidin-1-il)-3-clorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-5-clorotiofen-2-carboxílico (diastereómero 2)



5 Se puede separar la mezcla de diastereómeros del ejemplo 39 a escala preparativa por cromatografía en los diastereómeros puros. Para ello se disuelven 50 mg del compuesto del ejemplo 39 en 3,5 ml del eluyente y se somete a cromatografía en una porción. Se obtienen 16 mg (32% del valor teórico) del compuesto del título (diastereómero 2) y 13 mg (26% del valor teórico) del diastereómero 1.

Procedimiento: columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + agua al 1% + ácido trifluoroacético al 0,2%; flujo: 15 ml/min; temperatura: 40° C; detección UV: 220 nm.

Tiempo de retención: 15,9 min (diastereómero 1), 19,3 min (diastereómero 2)

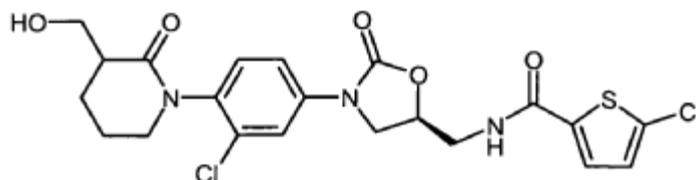
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 7,73-7,68 (m, 1H), 7,48-4,41 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H, parcialmente solapado por la señal de CHCl₃), 6,90 (d, 1H), 6,67-6,61 (m, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,88-3,69 (m, 5H), 3,63-3,44 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,28 (ancho, 1H), 2,16-1,92 (m, 4H), 1,85-1,73 (m, 1H).

HPLC (Procedimiento 4): R_t = 2,07 min.

EM (ESIpos, m/z): 512/514/516 (Cl₂, ³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Ejemplo 42

15 Amida del ácido 5-cloro-N-(((5S)-3-(3-cloro-4-[3-(hidroximetil)-2-oxopiperidin-1-il]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxílico



20 Se adicionan a una solución de 600 mg (0,814 mmol) del compuesto del ejemplo 95A en 10 ml de tetrahidrofurano a 0° C 855 μ l (0,855 mmol) de una solución 1 molar de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. Después de cinco horas a RT se evapora la mezcla de reacción en rotavapor hasta sequedad. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 2:1 \rightarrow 1:2 como eluyente. Se obtienen 342 mg (84% del valor teórico) del compuesto del título.

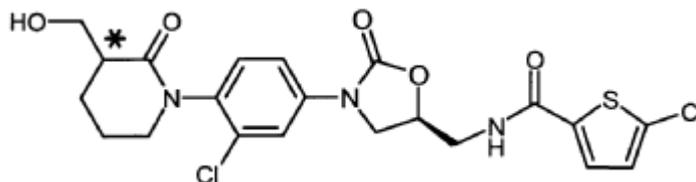
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 7,72 y 7,71 (2 t, juntos 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,64 y 6,60 (m, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,07 y 4,05 (2 t, juntos 1H), 3,87-3,73 (m, 5H), 3,60-3,45 (m, 2H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 3H), 1,76-1,63 (m, 1H).

HPLC (Procedimiento 2): R_t = 4,09 min.

EM (ESIpos, m/z): 498/500/502 (Cl₂, ³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Ejemplo 43

30 Amida del ácido 5-cloro-N-(((5S)-3-(3-cloro-4-[3-(hidroximetil)-2-oxopiperidin-1-il]fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxílico (diastereómero 1)



Se puede separar la mezcla de diastereómeros del ejemplo 42 a escala preparativa por cromatografía en los diastereómeros puros. Para ello se disuelven 320 mg del compuesto del ejemplo 46 en 12 ml del eluyente y se

somete a cromatografía en tres porciones. Se obtienen 167 mg (52% del valor teórico) del compuesto del título (diastereómero 1) y 128 mg (40% del valor teórico) del diastereómero 2.

Procedimiento: columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + agua al 1% + ácido trifluoroacético al 0,2%; flujo: 15 ml/min; temperatura: 40° C; detección UV: 220 nm.

5 Tiempo de retención: 12,4 min (diastereómero 1), 22,3 min (diastereómero 2)

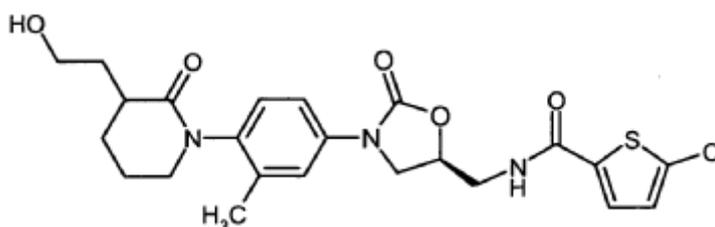
RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,71 (d, 1H), 7,47 y 7,43 (2 d, juntos 1H), 7,30 y 7,28 (2 d, juntos 1H), 7,23 y 7,22 (2 d, juntos 1H, parcialmente solapada con la señal del CHCl_3), 6,91 y 6,90 (2 d, juntos 1H), 6,61 y 6,57 (2 t, juntos 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,10 y 4,03 (m, 1H), 3,87-3,72 (m, 5H), 3,64-3,44 (m, 2H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,13-1,83 (m, 4H), 1,76-1,64 (m, 1H).

10 HPLC (Procedimiento 4): $R_t = 2,11$ min.

EM (ESIpos, m/z): 498/500/502 (Cl_2 , $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 44

Amida del ácido N-((5S)-3-[4-(3-(2-hidroxiethyl)-2-oxopiperidin-1-il)-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-5-clorotiofen-2-carboxílico



15

Se obtienen de forma análoga al ejemplo 39 a partir de 100 mg (0,205 mmol) del compuesto del ejemplo 102 A mediante HPLC preparativa 60 mg (60% del valor teórico) del compuesto del título.

RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,42-7,36 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,67-6,62 (m, 1H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,88-3,67 (m, 5H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15-1,73 (m, 7H).

20

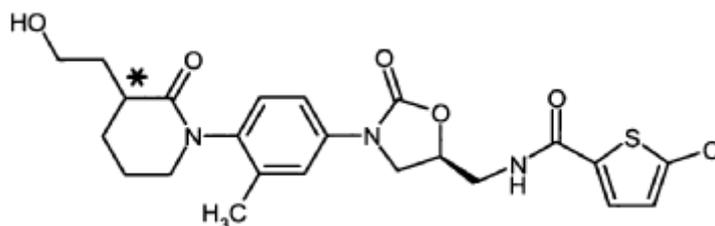
HPLC (Procedimiento 2): $R_t = 3,94$ min.

EM (ESIpos, m/z): 492/494 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 45

Amida del ácido N-((5S)-3-[4-(3-(2-hidroxiethyl)-2-oxopiperidin-1-il)-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-5-clorotiofen-2-carboxílico (diastereómero 1)

25



Se puede separar la mezcla de diastereómeros del ejemplo 44 a escala preparativa por cromatografía en los diastereómeros puros. Para ello se disuelven 53 mg del compuesto del ejemplo 44 en 10 ml de etanol y se somete a cromatografía en 20 porciones. Se obtienen 20 mg (38% del valor teórico) del compuesto del título (diastereómero 1) y 24 mg (45% del valor teórico) del diastereómero 2.

30

Procedimiento: columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol/isohexano 70:30; flujo: 15 ml/min; temperatura: 30° C; detección UV: 220 nm.

Tiempo de retención (procedimiento 11): 18,52 min (diastereómero 1); 22,57 min (diastereómero 2).

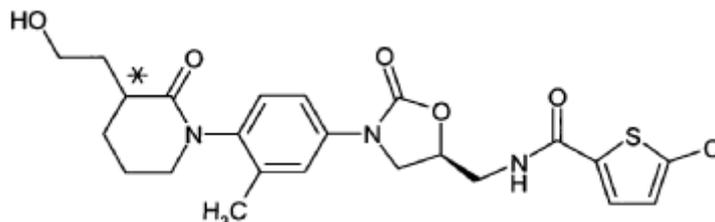
RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,43-7,37 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,53-6,50 (m, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,90-3,65 (m, 5H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15-1,93 (m, 4H), 1,84-1,73 (m, 2H).

35

HPLC (Procedimiento 1): $R_t = 3,93$ min.

Ejemplo 46

Amida del ácido N-(((5S)-3-[4-(3-(2-hidroxi-etil)-2-oxopiperidin-1-il)-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-5-clorotiofen-2-carboxílico (diastereómero 2)



5

Se puede separar la mezcla de diastereómeros del ejemplo 44 a escala preparativa por cromatografía en los diastereómeros puros. Para ello se disuelven 53 mg del compuesto del ejemplo 44 en 10 ml de etanol y se somete a cromatografía en 20 porciones. Se obtienen 24 mg (45% del valor teórico) del compuesto del título (diastereómero 2) y 20 mg (38% del valor teórico) del diastereómero 1.

10 Procedimiento: columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol/isohexano 70:30; flujo: 15 ml/min; temperatura: 30° C; detección UV: 220 nm

Tiempo de retención (Procedimiento 11): 18,52 min (diastereómero 1); 22,57 min (diastereómero 2).

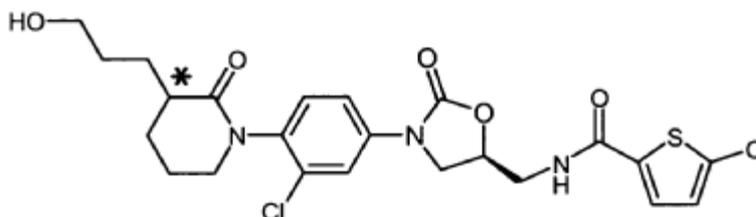
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,43-7,37 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,58-6,53 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,88-3,68 (m, 5H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,14-1,91 (m, 4H), 1,84-1,73 (m, 2H).

15

HPLC (Procedimiento 1): $R_t = 3,93$ min.

Ejemplo 47

Amida del ácido 5-cloro-N-(((5S)-3-[3-cloro-4-[3-(3-hidroxi-propil)-2-oxopiperidin-1-il]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxílico (diastereómero 2)



20

Se adicionan a una solución de 200 mg (0,393 mmol) del producto del diastereómero 2 del ejemplo 101A en 4 ml de tetrahydrofurano anhidro a 0° C 1,2 ml (0,590 mmol) de una solución 0,5 molar de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en tetrahydrofurano. Tras finalizar el goteo se calienta la mezcla de reacción dos horas a reflujo. A continuación se enfría de nuevo a 0° C y se adiciona a esta temperatura 160 μl (0,393 mmol) de sosa cáustica al 10% y se adiciona 121 μl (1,18 mmol) de solución de peróxido de hidrógeno al 30%. Se retira el baño de enfriamiento, y cuando la mezcla de reacción haya alcanzado RT se deja agitar aproximadamente durante 30 minutos. Luego se adiciona 20 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca el extracto orgánico en sulfato de magnesio anhidro. Tras filtración se separa el disolvente en rotavapor y se aísla el producto bruto mediante HPLC preparativa de una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtienen 97 mg del producto de partida ejemplo 102A y 60 mg (56% del valor teórico, referido a la conversión) del compuesto del título.

25

30

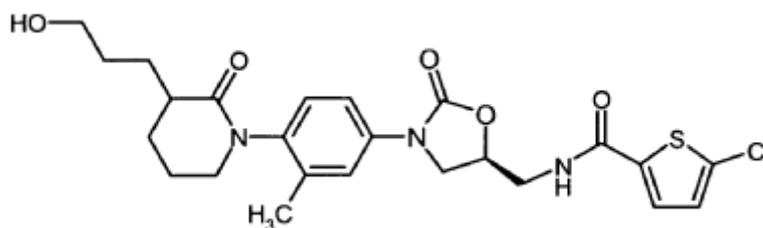
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,76 y 7,62 (2 d, juntos 1H), 7,45 y 7,33 (2 dd, juntos 1H), 7,31 (d, 1H), 7,20 y 7,17 (2 d, juntos 1H), 6,96 (s, ancho, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,01 (cuart, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,70-3,57 (m, 3H), 3,54-3,43 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,13-1,91 (m, 4H), 1,83-1,50 (m, 6H).

HPLC (Procedimiento 4): $R_t = 2,22$ min.

35 EM (ESIpos, m/z): 526/528/530 (Cl_2 , $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 48

Amida del ácido 5-cloro-N-(((5S)-3-[4-[3-(3-hidroxi-propil)-2-oxopiperidin-1-il]-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47 se hacen reaccionar 200 mg (0,410 mmol) del compuesto del ejemplo 102A con 9-borabicyclo[3.3.1]nonano. Se obtienen 77 mg del producto de partida y 84 mg (66% del valor teórico, referido a la conversión) del compuesto del título.

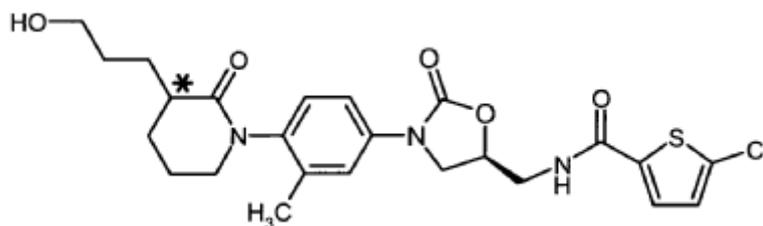
- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,43-7,31 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,81-6,72 (m, 1H), 5,86-5,72 (m, 1H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,87-3,72 (m, 3H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,47-3,33 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,18 y 2,17 (2 s, juntos 3H), 2,10-1,87 (m, 4H), 1,79-1,51 (m, 4H).

HPLC (Procedimiento 2): R_t = 4,01 min.

EM (ESIpos, m/z): 506/508 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 49**

Amida del ácido 5-cloro-N-(((5S)-3-{4-[3-(3-hidroxiopropil)-2-oxopiperidin-1-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxílico (diastereómero 1)



- 15 Se puede separar la mezcla de diastereómeros del ejemplo 48 a escala preparativa por cromatografía en los diastereómeros puros. Para ello se disuelven 32 mg del compuesto del ejemplo 48 en 2,5 ml de etanol y se somete a cromatografía en una porción. Se obtienen 14 mg (44% del valor teórico) del compuesto del título (diastereómero 1) y 14 mg (44% del valor teórico) del diastereómero 2.

20 Procedimiento: columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol/isohexano 70:30; flujo: 15 ml/min; temperatura: 40° C; detección UV: 220 nm

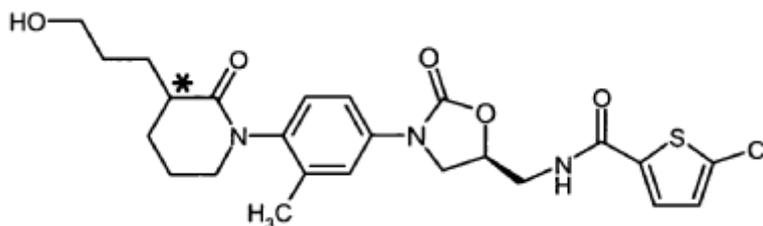
Tiempo de retención (procedimiento 11): 11,62 min (diastereómero 1); 17,08 min (diastereómero 2).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,40-7,35 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,69-3,52 (m, 4H), 3,46-3,33 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,36 (s, ancho, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,13-1,89 (m, 4H), 1,80-1,63 (m, 4H).

25 HPLC (Procedimiento 1): R_t = 4,03 min.

Ejemplo 50

Amida del ácido 5-cloro-N-(((5S)-3-{4-[3-(3-hidroxiopropil)-2-oxopiperidin-1-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxílico (diastereómero 2)



- 30 Se puede separar la mezcla de diastereómeros del ejemplo 48 a escala preparativa por cromatografía en los

diastereómeros puros. Para ello se disuelven 32 mg del compuesto del ejemplo 48 en 2,5 ml de etanol y se somete a cromatografía en una porción. Se obtienen 14 mg (44% del valor teórico) del compuesto del título (diastereómero 2) y 14 mg (44% del valor teórico) del diastereómero 1.

5 Procedimiento: columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol/isohexano 70:30; flujo: 15 ml/min; temperatura: 40° C; detección UV: 220 nm

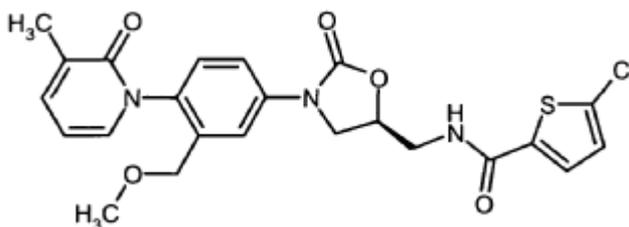
Tiempo de retención (procedimiento 11): 11,62 min (diastereómero 1); 17,08 min (diastereómero 2).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,41-7,32 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,69-6,63 (m, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 3H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,46-3,34 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,36 (s, ancho, 1H), 2,18 y 2,17 (2 s, juntos 3H), 2,13-1,90 (m, 4H), 1,79-1,63 (m, 4H).

10 HPLC (Procedimiento 1): R_t = 4,02 min.

Ejemplo 51

5-Cloro-N-((5S)-3-[3-(metoximetil)-4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



15 Se disuelven 500 mg (2,05 mmol) del ejemplo 34A en 20 ml de acetonitrilo anhidro y se adicionan a 0° C 686 mg (3,07 mmol) ejemplo 1A. Se añaden 685 mg (3,07 mmol) de perclorato de magnesio, se retira el enfriamiento y se agita durante 16 h a RT. Se separa el disolvente a vacío, se recoge el residuo en butironitrilo, se adicionan 664 mg (4,01 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol y 5 mg (0,03 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina y se calienta a reflujo. Después de 16 h se añade de nuevo la misma cantidad de N,N-dimetilaminopiridina y se calienta de nuevo durante 16 h a reflujo. Se deja enfriar, se separa el disolvente por destilación a vacío y se diluye con 300 ml de diclorometano. Se lava la fase de diclorometano con ácido clorhídrico 1 N y solución de cloruro de sodio saturada, se filtra, se seca en sulfato de sodio y se evapora a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en DMSO y se purifica con HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 576 mg (58% del valor teórico) del compuesto deseado.

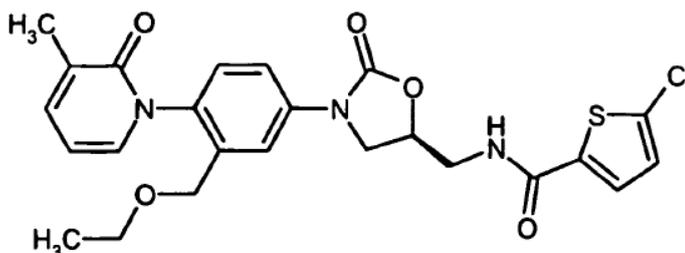
25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ /ppm): δ = 8,98 (t, 1H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,23 (t, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,28-4,08 (m, 3H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,88 min

EM (ESIpos): m/z = 488 (M+H) $^+$

Ejemplo 52

5-Cloro-N-((5S)-3-[3-(etoximetil)-4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxamida



35 Se disuelven 388 mg (1,5 mmol) del ejemplo 34A en 15 ml de acetonitrilo anhidro y se adicionan a 0° C 467 mg (1,80 mmol) del ejemplo 1A. Se añaden 503 mg (2,25 mmol) de perclorato de magnesio, se retira el enfriamiento y se agita durante 16 h a RT. Se separa el disolvente a vacío, se recoge el residuo en butironitrilo, se adicionan 487 mg (3,00 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol y 3,6 mg (0,03 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina y se calienta durante 15

horas a reflujo. Se deja enfriar, se separa el disolvente por destilación a vacío, se disuelve el residuo en dimetilsulfóxido y se purifica con HPLC preparativa con un gradiente de agua y acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 395 mg (52% del valor teórico) del compuesto deseado.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): δ = 8,99 (t, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,62-7,53 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,28-4,14 (m, 3H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,38-3,25 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,03 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 5): R_t = 2,15 min

EM (ESIpos): m/z = 502 (M+H)⁺

10 B. Valoración de la actividad farmacológica

La idoneidad de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas se puede demostrar en los siguientes sistemas de ensayo.

a) Descripciones de ensayo (in vitro)

a.1) **Medida de la inhibición del factor Xa en tampón**

- 15 Para la determinación de la inhibición del factor Xa de las sustancias anteriormente indicadas se constituye un sistema de ensayo bioquímico, en el que se usa la transformación de un sustrato de factor Xa para la determinación de la actividad enzimática del factor Xa humano. A este respecto se escinde el factor Xa del sustrato peptídico aminometilcumarina, midiéndose la fluorescencia. Las determinaciones se llevan a cabo en placas de microtitulación.

- 20 Las sustancias que se van a ensayar se disuelven en distintas concentraciones en dimetilsulfóxido y se incuban a 22° C durante 30 minutos con factor Xa humano (1,3 nmol/l disuelto en 50 mmol/l de tampón tris [C,C,C-tris(hidroximetil)aminometano], 100 mmol/l de cloruro de sodio, 5 mmol/l de cloruro de calcio, 0,1% de BSA [albúmina de suero bovino], pH = 7,4). A continuación se añade el sustrato (5 μmol/l de Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC de la compañía Bachem). Después de una incubación de 30 minutos se excita la muestra con una longitud de onda de 360 nm y se mide la emisión a 460 nm. Se comparan las emisiones medidas de los preparados de ensayo con sustancia de ensayo con los preparados de control sin sustancia de ensayo (exclusivamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de ensayo en dimetilsulfóxido) y se calculan los valores de CI₅₀ a partir de las relaciones concentración-efecto.

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

- 30 Para la determinación de la inhibición de la trombina de las sustancias anteriormente indicadas se constituye un sistema de ensayo bioquímico, en el que se usa la transformación de un sustrato de trombina para la determinación de la actividad enzimática de la trombina humana. A este respecto se escinde la trombina del sustrato peptídico aminometilcumarina, midiéndose la fluorescencia. Las determinaciones se llevan a cabo en placas de microtitulación.

- 35 Las sustancias que se van a ensayar se disuelven en distintas concentraciones en dimetilsulfóxido y se incuban a 22° C durante 15 minutos con trombina humana (0,06 nmol/l disuelto en 50 mmol/l de tampón tris [C,C,C-tris(hidroximetil)aminometano], 100 mmol/l de cloruro de sodio, 0,1% de BSA [albúmina de suero bovino], pH = 7,4). A continuación se añade el sustrato (5 μmol/l de Boc-Asp(Bzl)-Pro-Arg-AMC de la compañía Bachem). Después de una incubación de 30 minutos se excita la muestra con una longitud de onda de 360 nm y se mide la emisión a 460 nm. Se comparan las emisiones medidas de los preparados de ensayo con sustancia de ensayo con los preparados de control sin sustancia de ensayo (exclusivamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de ensayo en dimetilsulfóxido) y se calculan los valores de CI₅₀ a partir de las relaciones concentración-efecto.

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

- 45 Para la detección de la selectividad de sustancias en relación a la inhibición de trombina y factor Xa se estudian las sustancias de ensayo en cuanto a su inhibición de otras serinproteasas humanas como factor XIIa, factor XIa, tripsina y plasmina. Para la determinación de la actividad enzimática de 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/mol de Kordia) se disuelven estas enzimas en tampón Tris [C,C,C-tris(hidroximetil)aminometano], 100 mmol/l de cloruro de sodio, 0,1% de BSA [albúmina de suero bovino], 5 mmol/l de cloruro de calcio, pH = 7,4) y se incuban durante 15 minutos con sustancia de ensayo en distintas concentraciones en dimetilsulfóxido así como con dimetilsulfóxido sin sustancia de ensayo. A continuación se inicia la reacción enzimática mediante adición de los sustratos correspondientes (5 μmol/l de H-Pro-Phe-Arg-AMC de Bachem para factor XIIa, 5 μmol/l de Boc-Ile-Glu,Gly-Arg-AMC de Bachem para tripsina, 5 μmol/l de Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC de Bachem para factor XIa, 50 μmol/l de MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC de Bachem para plasmina). Después de un tiempo de incubación de 30 minutos a 22° C se mide la fluorescencia (excitación: 360 nm,

emisión 460 nm). Las emisiones de los preparados de ensayo con sustancia de ensayo se comparan con los preparados de control 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 concentración-actividad.

a.4) Determinación del efecto inhibitorio del factor Xa de inhibidores potenciales en muestras de plasma

5 Para la determinación de la inhibición del factor Xa en muestras de plasma se activa el factor X presente en el plasma con una proteasa de la toxina del córalo. A continuación se mide la actividad del factor Xa o su inhibición con inhibidores potenciales mediante adición de un sustrato cromógeno.

10 Las sustancias que se van a ensayar se disuelven en distintas concentraciones en dimetilsulfóxido y se diluyen con una solución de Refludan acuosa (10 µl/ml). Se mezclan en placas de fondo plano de 96 pocillos 30 µl de plasma citratado (Octapharma) con 10 µl de la dilución de sustancia. Luego se añaden bien 20 µl de una solución de un veneno de córalo (Russel viper venom (RVV); reactivo de RVV: Pentapharm 121-06, concentración final 0,6 mU) en un tampón de solución de cloruro de sodio acuosa (concentración final de cloruro de calcio 0,05 M) o bien 20 µl de la solución de cloruro de calcio acuosa (concentración final de cloruro de calcio 0,05 M) sin reactivo RVV (como referencia para una muestra no estimulada). Después de la adición de 20 µl de sustrato de cromozima X
15 (concentración final 1,6 mmol/l, Bachem L-1565, diluido en agua) se mide cada minuto en el lector SpectraFluor con un filtro de medida de 405 nm durante 20 minutos. La determinación del valor de CI_{50} se realiza si se alcanza aproximadamente 70% de la señal máxima (aproximadamente 12 minutos).

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

Tabla 1

Ejemplo nº	CI_{50} [nM]
4	201
7	206
9	149
16	213
18	319
19	361
27	39
30*	25
32	70
35	552
38	252
* Ejemplo comparativo	

20

a.5) Determinación del efecto inhibitorio de trombina de inhibidores potenciales en muestras de plasma

25 Las sustancias que se van a ensayar se disuelven en 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 solución de ecarina (reactivo de ecarina, compañía Sigma E-0504, concentración final 20 mU por preparado) en tampón de Ca (200 mM de Hepes + 560 mM de cloruro de sodio + 10 mM de cloruro de calcio + 0,4% de PEG) o bien con 20 µl de tampón de Ca (como control no estimulado). Además se añaden 20 µl de sustrato de trombina fluorógeno (firma Bachem I-1120, concentración final de 50 µmol/l) y 20 µl de plasma citratado (compañía Octapharma) y se homogeniza bien. Se mide la placa en el lector SpectraFluoplus con un filtro de excitación de 360 nm y filtro de emisión de 465 nm durante 20 minutos cada minuto. La determinación del valor de CI_{50} se realiza si se consigue
30 aproximadamente 70% de la señal máxima (aproximadamente 12 minutos).

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

Tabla 2

Ejemplo nº	Cl ₅₀ [nM]
4	286
7	277
9	247
16	14
18	502
19	8
27	54
30*	34
32	151
35	390
38	632
* Ejemplo comparativo	

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

Se determina el efecto de sustancias de ensayo sobre el trombograma (ensayo de generación de trombina según Hemker) en vitro en plasma humano (Octaplas® de la compañía Octapharma). En el ensayo de generación de trombina según Hemker se determina la actividad de trombina en plasma en coagulación 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 para PPP: factor de tejido recombinante de 30 pM, fosfolípidos en HEPES 24 µM). La reacción se lleva a cabo en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o el disolvente correspondiente. Además se usa un calibrador de trombina de la compañía Thrombinoscope, cuya actividad amidolítica se necesita para el cálculo de la actividad de la trombina en una muestra de plasma.

La realización del ensayo se efectúa según indicaciones del fabricante (Thrombinoscope BV): se incuban 4 µl de la sustancia de ensayo o el disolvente, 76 µl de plasma y 20 µl de reactivo para PPP o calibrador de trombina durante 5 minutos a 37° C. Después de la adición de 20 µl de sustrato de trombina 2,5 mM en Hepes 20 mM, 60 mg/ml de BSA, cloruro de calcio 102 mM, se mide la generación de trombina durante 120 minutos cada 20 segundos. La medida se lleva a cabo con un fluorómetro (Fluoroskan Ascent) de la compañía Thermo Electron, que está equipado con una pareja de filtros de 390/460 nm y un dispensador. Con el uso del "software thrombinoscope" se calcula el trombograma y se representa gráficamente. Se indican los siguientes parámetros: tiempo de espera, tiempo hasta pico, pico, ETP (potencial de trombina endógena) y comienzo de cola.

a.7) Determinación del efecto anticoagulante

Se determina el efecto anticoagulante de las sustancias de ensayo en vitro en plasma humano, de conejos y ratas. A tal fin se extrae sangre con uso de una solución de citrato de sodio 0,11 molar como muestra en una relación de mezcla citrato de sodio/sangre 1/9. Se mezcla bien la sangre inmediatamente tras la extracción y se centrifuga durante 15 minutos a aproximadamente 4000 g. Se retira con pipeta el sobrenadante.

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

Se determina el tiempo de trombina (TT) en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o del disolvente correspondiente con un kit de ensayo comercial (reactivo trombina de la compañía Roche). Los compuestos de ensayo se incuban durante 3 minutos a 37° C con el plasma. A continuación se desencadena la coagulación con adición del reactivo trombina y se determina el momento del inicio de la coagulación. Se determina

la concentración de sustancia de ensayo que provoca que se doble el tiempo de trombina.

- Se determina el tiempo de tromboplastina parcialmente activada (APTT) en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o del disolvente correspondiente con un kit de ensayo comercial (reactivo de PTT de la compañía Roche). Los compuestos de ensayo se incuban durante 3 minutos a 37° C con el plasma y el reactivo de PTT (Cephalin, Kaolin). A continuación se desencadena la coagulación con adición de cloruro de calcio 25 mM y se determina el momento del inicio de la coagulación. Se determina la concentración de sustancia de ensayo que provoca que se doble el APTT.

a.8) Tromboelastografía (tromboelastograma)

- La tromboelastografía se lleva a cabo con ayuda del tromboelastógrafo ROTEM de la compañía Pentapharm y los accesorios pertenecientes al mismo copa y clavija. La medida se realiza en sangre completa, que se extrae previamente en jeringuillas Monovetten de citrato sódico de la compañía Sarstedt. La sangre se mantiene en las jeringuillas Monovetten con ayuda de una mesa sacudidora en movimiento y se preincuba a 37° C durante 30 segundos. Se prepara una solución madre 2 molar de cloruro de calcio en agua. Esta se diluye a 1:10 con una solución de cloruro de sodio al 0,9% acuosa. Para la medida se disponen 20 µl de esta solución de cloruro de calcio 200 mM en las copas (concentración final de cloruro de calcio 12,5 mM). Se añaden 3,2 µl de sustancia o disolvente. La medida se inicia mediante adición de 300 µl de sangre completa. Después de la adición se pipetea y despipetea brevemente con la punta de la pipeta sin generar burbujas de aire. La medida se realiza durante 2,5 horas o se detiene al comienzo de la fibrinólisis. Para la evaluación se determinan los siguientes parámetros: CT (tiempo de coagulación / [seg]), CFT (tiempo de formación de coágulo / [seg]), MCF (estabilidad del coágulo máxima / [mm]) y el ángulo alfa [°]. Los puntos de medida se obtienen cada 3 segundos y se representan gráficamente sobre el eje y como MCF [mm] y sobre el eje x como tiempo [seg].

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

- Los coágulos sanguíneos que se forman bien antes del comienzo de la terapia con anticoagulantes, durante las pausas de la terapia o bien durante la terapia, contienen grandes cantidades de factores de coagulación, que pueden favorecer una formación de trombo progresiva. Estos factores de coagulación están fuertemente unidos al trombo y no se pueden lixiviar. En determinadas situaciones clínicas puede aparecer un riesgo para los pacientes. En los ensayos citados se pueden detectar en trombos humanos tanto trombina como también FXa con actividad biológica (procoagulante).

Trombos formados *in vitro*

- Se forman trombos *in vitro* de plasma humano y se estudian en lo relativo a la actividad de los factores de coagulación implicados trombina y FXa. A tal fin se mezclan 300 µl de plasma con 30 µl de vesículas lípidas y 30 µl de una solución de cloruro de calcio acuosa en una placa de 48 MTP, y se incuban durante 30 minutos. Esta y las siguientes etapas se llevan a cabo a 37° C y con movimiento constante (300 U/min). Los trombos formados se transfieren a una nueva placa de 48 MTP y se lavan dos veces durante 10 minutos en solución de cloruro de sodio al 0,9%, ocluyendo el trombo entre los pasos de lavado sobre el papel de filtro. El trombo se transfiere al tampón B (tampón Owens Veronal, 1% de BSA) y se incuban durante 15 minutos, se retiene sobre papel de filtro y se incuban durante 30 minutos en sustancia de ensayo a distintas concentraciones de tampón B. A continuación se lavan los coágulos como se describió anteriormente dos veces. Se recogen los trombos y se transfieren a tampón D: (240 µl de tampón Owens veronal, 1% de BSA y cloruro de calcio 15,6 mM) y se incuban con o sin protrombina 0,6 µM durante 45 minutos. Se detiene la reacción mediante 75 µl de solución de EDTA al 1%. Se mide la actividad de la trombina por separado en el trombo en tampón A (7,5 mM de Na₂EDTA x 2 H₂O, 175 mM de cloruro de sodio, 1% de BSA, pH 8,4) o en el sobrenadante de la última etapa. A tal fin se usa el sustrato I-1120 en la concentración final de 50 µM y se mide la fluorescencia resultante en el lector de placas de fluorescencia (360/465 nm).

- La actividad de esta trombina unida al trombo no se puede suprimir con un inhibidor de FXa selectivo en concentraciones terapéuticamente apropiadas. Por el contrario esta puede ser inhibida con inhibidores de FIIa/FXa duales o con un inhibidor de referencia de FIIa.

- Tras adición de protrombina se forma en presencia de FXa unido al trombo (complejo de protrombinasa) nueva trombina, que se detecta con el sustrato fluorescente. Esta nueva formación de trombina no se puede evitar con un inhibidor de trombina puro, sin embargo si con inhibidores de FIIa/FXa duales o el inhibidor de referencia inhibidor de FXa inhibidor selectivo.

- La actividad biológica de la actividad de la trombina unida al trombo se comprueba mediante adición de fibrinógeno marcado con fluorescencia, que se transforma mediante trombina activa en fibrina y se une al trombo. A tal fin se forma el trombo como se describió anteriormente y se incuban en 250 µl de una solución de fibrinógeno marcada con Alexa488 (100 µg/ml) y 30 µl de una solución de cloruro de calcio 100 mM acuosa (con o sin sustancias de ensayo en distintas concentraciones). La fluorescencia del sobrenadante se mide en un lector de placas de fluorescencia con longitud de onda adecuada. Además se lavan los trombos cuatro veces respectivamente durante 15 minutos, y se evalúan microscópicamente por fluorescencia. El resto de fluorescencia del residuo y el aumento de fluorescencia de los trombos se puede inhibir mediante inhibidores de FIIa/FXa duales, sin embargo no mediante el inhibidor de

referencia de FXa.

Trombos intracardiacos generados en vivo (material de pacientes)

Se repiten los estudios en trombos que fueron obtenidos de pacientes en el marco de operaciones cardiacas del ventrículo izquierdo. A tal fin se descongelan los trombos y se dividen en trozos (10 a 100 mg de peso húmedo). Se lavan los trombos según cada protocolo varias veces o se usan sin lavar y se mide la actividad de la trombina con el sustrato I-1120 (concentración final 100 µM) de forma análoga al procedimiento descrito anteriormente.

a.10) Diagnóstico especial del trastorno de la coagulación y función de órgano en ratones y ratas endotoxémicas

Complejo trombina-antitrombina

Los complejos trombina-antitrombina (en lo sucesivo designados como "TAT") son una medida de la trombina endógena formada mediante activación de la coagulación. Los TAT se determinan mediante un ensayo ELISA (Enzygnost TAT micro, Dade-Behring). Se obtiene plasma mediante centrifugación a partir de sangre con citrato. Se añaden a 50 µl de plasma 50 µl de TAT-tampón de ensayo, se agita brevemente y se incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se succionan las muestras y se lava el pocillo 3 veces con tampón de lavado (300 µl/pocillo). La placa se desincrusta entre las operaciones de lavado. Se añade la solución de conjugado (100 µl) y se incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se succionan las muestras y se lava el pocillo 3 veces con tampón de lavado (300 µl/pocillo). A continuación se añade el sustrato cromógeno (100 µl/pocillo), se incuba durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente, se añade solución de parada (100 µl/pocillo) y se mide la formación de color a 492 nm (lector Sapphire Plate).

Parámetros para función de órgano

Se determinan distintos parámetros que pueden extraerse en base a sus efectos sobre la limitación de función de distintos órganos internos por la forma de LPS, y se puede evaluar el efecto terapéutico de sustancias de ensayo. Se centrifuga sangre con citrato o dado el caso sangre en litio-heparina, y se determinan los parámetros del plasma. Se obtienen típicamente los siguientes parámetros: creatinina, urea, aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT), bilirrubina completa, lactatodeshidrogenasa (LDH), proteína completa, albúmina completa y fibrinógeno. Los valores permiten obtener conclusiones sobre la función de riñones, hígado, sistema circulatorio y de los vasos.

Parámetros para inflamación

La medida de la reacción de inflamación desencadenada por endotoxina se puede detectar a partir del aumento de mediadores de inflamación en plasma, por ejemplo, interleucina (1, 6, 8 y 10), factor de necrosis tumoral alfa o proteína-1 quimioattractora de monocitos. A tal fin se pueden usar ELISA o el sistema Luminex.

b) Determinación del efecto antitrombótico (in vivo)

b.1) Modelo de derivación arteriovenosa y hemorragia (modelo de rata Kombi)

Se narcotizan ratas macho en ayunas (tipo: HSD CPB:WU) con un peso de 300 a 350 g con inactina (150 a 180 mg/kg). La formación de trombo se desencadena en una derivación arteriovenosa siguiendo el procedimiento descrito por Christopher .N. Berry y col., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214. A tal fin se dejaron expuestas la vena yugular y la arteria carótida derecha. Se dispuso una derivación extracorporel mediante un tubo flexible de polietileno (PE 60) de 10 cm de largo entre los dos vasos. Este tubo flexible de polietileno está integrado en el medio en un tubo flexible de polietileno (PE 160) de 3 cm de largo, que contiene para la generación de una superficie trombógena un hilo de nylon rugoso y dispuesto formando un lazo. El circuito extracorporel se mantiene durante 15 minutos. Luego se retira la derivación y se pesa inmediatamente el hilo de nylon con el trombo. Se determinó antes del comienzo del ensayo el peso vacío del hilo de nylon.

Para la determinación del tiempo de hemorragia se recorta inmediatamente tras apertura de la derivación circulatoria la punta de la cola de las ratas con una cuchilla de afeitar en torno a 3 mm. La cola se conserva en solución de sal común fisiológica acondicionada térmicamente a 37° C y se observa la hemorragia de la herida del corte durante 15 minutos. Se determinan el tiempo hasta la detención de la hemorragia durante al menos 30 segundos (tiempo de hemorragia inicial), el tiempo de hemorragia total en el periodo de 15 minutos (tiempo de hemorragia acumulativo) así como la cantidad de pérdida de sangre mediante la determinación fotométrica de la hemoglobina captada.

Las sustancias de ensayo se administran a animales despiertos antes de la aplicación de la circulación extracorporel y del corte de la punta de la cola, bien por vía intravenosa por la vena yugular contralateral como inyección de embolada individual o como inyección de embolada con infusión subsiguiente o bien mediante sonda esofágica por vía oral.

c) Determinación de la farmacocinética (in vivo)

Para la determinación de la farmacocinética en vivo se disuelven las sustancias de ensayo en distintos medios de formulación (por ejemplo, plasma, etanol, DMSO, PEG400 etc.) o mezclas de estos diluyentes y se administran por vía intravenosa o por vía oral a ratones, ratas, perros o monos. La administración por vía intravenosa se realiza a elección como inyección de embolada o como infusión. Las dosis aplicadas se encuentran en el intervalo de 0,1 a 5 mg/kg. Se extraen muestras de sangre mediante un catéter o como plasma muerto en distintos puntos de tiempo durante un periodo de hasta 26 horas. Adicionalmente se obtienen parcialmente también muestras de órgano, tejido y orina. La determinación cuantitativa de las sustancias en las muestras de ensayo se realiza mediante muestras patrón, que se ajustan en la respectiva matriz. En las proteínas contenidas en la muestra se separan mediante precipitación con acetonitrilo o metanol. A continuación se separan las muestras mediante HPLC en un equipo 2300 HTLC (Cohesive Technologies, Franklin, MA, EEUU) con uso de columnas de fase inversa. El sistema de HPLC se acopla con un interfaz Turbo Ion Spray en un espectrómetro de masas Triple Quadropole API 3000 (Applied Biosystems, Darmstadt, Alemania). La evaluación del transcurso de la concentración en plasma-tiempo se realiza con uso de un programa de evaluación de cinética validado.

La afinidad de una sustancia por una proteína de transporte se estudia mediante ensayo en *vitro* en un ensayo de flujo con uso de 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, Tabatbaei A, Poli S, Huwyler J, J. Med. Chem. 46, 1716-1725 (2003); Merino G, Jonker JW, Wagenaar E, Pulido MM, Molina AJ, Alvarez AI, Schinkel AH, Durg Metab. Dispos. 33(5) 614-618 (2005)). A tal fin se cultivan las células sobre placas de filtro de 24 ó 96 pocillos durante 4 a 15 días. Para la determinación de la permeación se añaden las sustancias en un tampón de HEPES ya sea apical (A) o basal (B) a las células y se incuban durante 2 horas. Después de 0 h y 2 h se retiran las muestras de los cis- y transcompartimentos y se analizan mediante CL-EM/EM. Se calcula el valor de Papp mediante la fórmula de Schwab y col. publicada. Se clasifica una sustancia como transportada activamente cuando la relación de Papp (B-a)/Papp (A-B) > 2 ó < 0,5.

d) Determinación de la actividad con endotoxemia (*in vivo*)

El estudio se lleva a cabo en ratas o ratones. En el modelo de ratones (NMRI, macho) se inyecta 50 mg/kg LPS (*Escherichia coli* serotipo 055:B5, Sigma-Aldrich) por vía intraperitoneal. Se administran las sustancias de ensayo hasta una hora antes de la inyección de LPS bien por vía intravenosa por la vena de la cola, por vía subcutánea, por vía intraperitoneal o por vía oral mediante sonda esofágica. Se narcotiza el animal cuatro horas después de la administración de LPS (Ketavet/Rompun) y se deja abierto el abdomen. Se inyecta solución de citrato sódico (3,2% en p/v) (fórmula: peso corporal en g / 13 veces 100 µl) en la vena cava inferior, y se extrae sangre después de 30 segundos (aproximadamente 1 ml). Se determinan distintos parámetros de la sangre, por ejemplo, los componentes sanguíneos celulares (de forma particular, eritrocitos, leucocitos y trombocitos), el nivel de lactato, la activación de coagulación (TAT) o parámetros de la disfunción de órganos o de fallo de órgano y mortalidad.

e) Descripción de la metodología para estudios de DIC en la rata

Se inyecta en ratas Wistar macho LPS (*E. coli* O55 B5, fabricante Sigma, disuelto en PBS) en una dosificación de 250 µg/kg por vía intravenosa en la vena de la cola (volumen de administración 2 ml/kg). La sustancia de ensayo se disuelve en PEG 400/H₂O 60%/40% y se administra por vía oral (volumen de administración 5 ml/kg) durante 30 minutos antes de la inyección de LPS. Se toma sangre de los animales en narcosis terminal (Trapanal® 100 mg/kg i.p.) mediante punción en el corazón 1, 5 ó 4 horas después de la inyección de LPS y se obtiene plasma de citrato para la determinación de fibrinógeno, PT, TAT y cantidad de plaquetas. Se obtiene opcionalmente suero para la determinación de enzimas hepáticas, parámetros de funcionamiento renal y citocinas. Se determinan TNFα e IL-6 con ELISA adquirido comercialmente (R&D Systems).

Se pueden medir también parámetros directos de función de órganos, por ejemplo, presión ventricular izquierda y derecha, presión arterial, excreción urinaria, riego renal y gases en sangre y estado ácido básico.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar como sigue en preparaciones farmacéuticas:

Comprimidos:

Composición:

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

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

Preparación:

Se granula la mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón con una solución al 5% (m/m)

de PVP en agua. Se mezcla el granulado tras el secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se prensa con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido, véase anteriormente). Como valor nominal para el prensado se usa una fuerza de prensa de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

5 Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (al 96%), 400 mg de Rhodigel® (goma de xantano de la compañía FMC, Pennsylvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión para vía oral.

10 Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade a la suspensión el compuesto de acuerdo con la invención. Se realiza la adición del agua con agitación. Hasta que termina el hinchamiento del Rhodigel se agita aproximadamente durante 6 horas.

Solución administrable por vía oral:

15 Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución para vía oral.

Preparación:

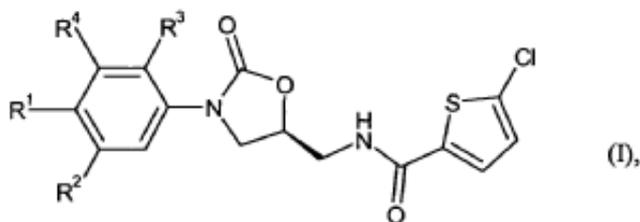
20 Se suspende el compuesto de acuerdo con la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

25 Se disuelve el compuesto de acuerdo con la invención en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, solución de cloruro de sodio isotónica, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG 400 al 30%). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

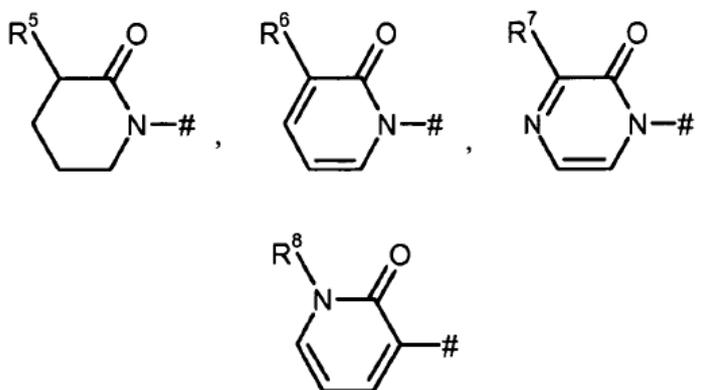
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula

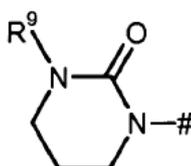


en la que

5 R¹ representa un grupo de fórmula



o



en las que

10 # es el punto de unión al anillo de fenilo,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃, pudiendo estar el alquilo sustituido con un sustituyente hidroxilo,

15 R⁶ representa hidrógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₄, en donde alcoxi puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y morfolinocarbonilo,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₄,

en donde alquilo C₂-C₃ y alcoxi C₂-C₄ pueden estar sustituidos con un sustituyente hidroxilo,

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

20 en donde alquilo C₂-C₃ puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

en donde alquilo C₂-C₃ puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R² representa cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, etoximetilo o ciclopropilo,

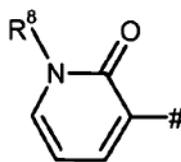
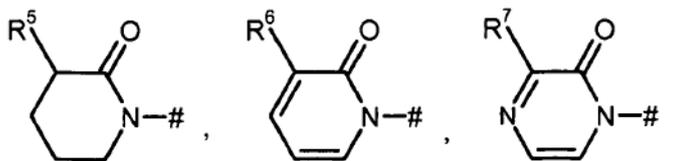
R³ representa hidrógeno, alcoxi C₁-C₃ o alquil C₁-C₃-amino,

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

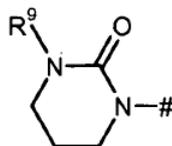
o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

5 R¹ representa un grupo de fórmula



o



en las que

10 # es el punto de unión al anillo de fenilo,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

en donde alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R⁶ representa hidrógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₄,

15 en donde alcoxi puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y morfolinocarbonilo,

R⁷ representa alcoxi C₁-C₄,

R⁸ representa alquilo C₁-C₃,

20 R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃, pudiendo estar el alquilo C₂-C₃ sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R² representa cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, etoximetilo o ciclopropilo,

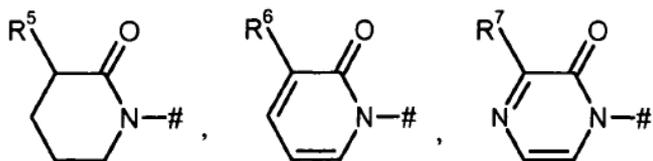
R³ representa hidrógeno, alcoxi C₁-C₃ o alquil C₁-C₃-amino,

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

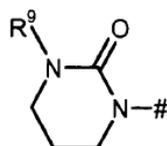
25 o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

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

R¹ representa un grupo de fórmula



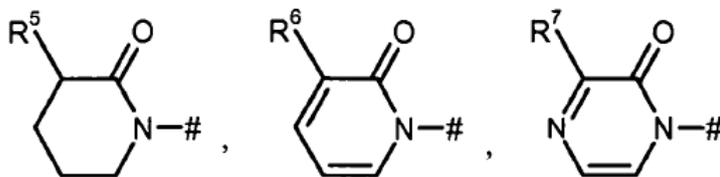
o



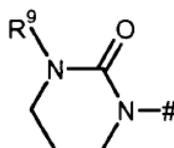
en las que

- 5 # es el punto de unión al anillo de fenilo,
 R^5 representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,
 en donde alquilo puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,
 R^6 representa hidrógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₄,
 en donde alcoxi puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo
 10 constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y morfolinocarbonilo,
 R^7 representa alcoxi C₁-C₄,
 R^9 representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃, pudiendo estar el alquilo C₂-C₃ sustituido con un sustituyente hidroxilo,
 15 R^2 representa cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, etoximetilo o ciclopropilo,
 R^3 representa hidrógeno, alcoxi C₁-C₃ o alquil C₁-C₃-amino,
 R^4 representa hidrógeno o metilo,
 o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

- 20 4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque
 R^1 representa un grupo de fórmula



o



25 en las que

- # es el punto de unión al anillo de fenilo,
 R^5 representa hidrógeno,

R⁶ representa hidrógeno o alcoxi C₁-C₄,
 en donde alcoxi puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

R⁷ representa etoxi,

R⁹ representa hidrógeno, metilo o 2-hidroxietil-1-ilo,

5 R² representa metilo, iso-propilo, metoxi, etoxi, metoximetilo o ciclopropilo,

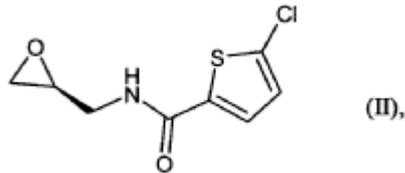
R³ representa hidrógeno,

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

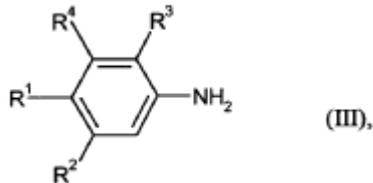
o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

10 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

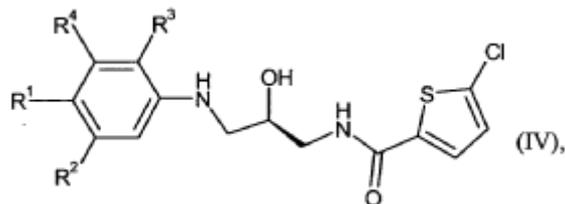
[A] se hace reaccionar el compuesto de fórmula



en la primera etapa con un compuesto de fórmula



15 en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen el significado dado en la reivindicación 1,
 dando un compuesto de fórmula

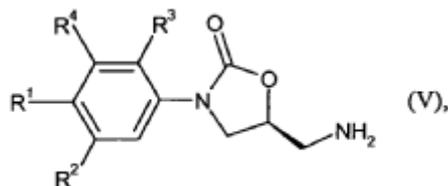


en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen el significado dado en la reivindicación 1,

20 y en la segunda etapa se cicla en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno dando un compuesto de fórmula (I)

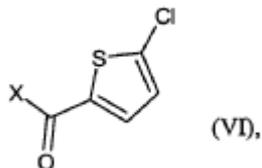
o

[B] se hace reaccionar un compuesto de fórmula



en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen el significado dado en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula



en la que

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

- 5 6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para el uso en el tratamiento y/o 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 profilaxis de enfermedades.
- 10 8. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tromboembólicas.
9. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
10. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con otro principio activo.
- 15 11. Medicamento según la reivindicación 10 u 11 para el uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tromboembólicas.
12. Procedimiento para impedir la coagulación sanguínea *in vitro*, caracterizado porque se añade una cantidad anticoagulantemente efectiva de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4.
- 20 13. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de hipertensión pulmonar.
14. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), disfunción séptica de órgano, fallo séptico de órgano y fallo de múltiples órganos, síndrome disneico agudo (ARDS), lesión pulmonar aguda (ALI), choque séptico, DIC ("coagulación intravascular diseminada") y/o del fallo séptico de órgano.
- 25 15. Compuesto, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tromboembólicas.