

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 749**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01)	C07K 5/08	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	A61K 31/428	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	A61K 31/429	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/4365	(2006.01)
C07D 209/42	(2006.01)	A61K 31/437	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)	A61K 31/444	(2006.01)
C07D 513/04	(2006.01)	A61K 31/4545	(2006.01)
C07D 498/04	(2006.01)	A61K 31/454	(2006.01)
C07D 513/14	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)
C07K 5/06	(2006.01)	A61P 7/02	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02762760 .3**
- 96 Fecha de presentación: **08.08.2002**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1415992**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2004**

54 Título: **Derivados de diamina**

- 30 Prioridad:
09.08.2001 JP 2001243046
09.10.2001 JP 2001311808
28.12.2001 JP 2001398708
20.03.2002 WO PCT/JP02/02683
20.06.2002 WO PCT/JP02/06141
- 45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.06.2012
- 45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.06.2012

- 73 Titular/es:
Daiichi Sankyo Company, Limited
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo, JP
- 72 Inventor/es:
OHTA, Toshiharu; KOMORIYA, Satoshi;
YOSHINO, Toshiharu; UOTO, Kouichi;
NAKAMOTO, Yumi; NAITO, Hiroyuki;
MOCHIZUKI, Akiyoshi; NAGATA, Tsutomu ;
KANNO, Hideyuki; HAGINOYA, Noriyasu;
YOSHIKAWA, Kenji; NAGAMOCHI, Masatoshi;
KOBAYASHI, Syozo y
ONO, Makoto
- 74 Agente/Representante:
No consta

ES 2 383 749 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

Derivados de Diamina

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a compuestos novedosos que inhiben el factor X activado de la coagulación sanguínea (abreviado en lo sucesivo en el presente documento como "FXa") para presentar un potente efecto anticoagulante y que se pueden administrar por vía oral y a anticoagulantes o a agentes para la prevención y/o el tratamiento de la trombosis o de la embolia, que comprenden tal compuesto novedoso como un ingrediente activo.

Antecedentes de la técnica

El Documento WO 00/09480 desvela los derivados de sulfonilo que tienen efectos inhibidores del FXa, que son útiles como agentes anticoagulantes.

En la angina de pecho inestable, infarto cerebral, embolia cerebral, infarto de miocardio, infarto pulmonar, embolia pulmonar, enfermedad de Buerger, trombosis venosa profunda, síndrome de coagulación intravascular diseminada, formación de trombos después de la sustitución de válvulas, reoclusión después de la angioplastia y formación de trombos durante la circulación extracorpórea, el estado hipercoagulable es un factor fundamental. Por lo tanto, hay una solicitud para el desarrollo de anticoagulantes excelentes que tengan una buena respuesta a la dosificación, larga duración, bajo riesgo de hemorragia y pocos efectos secundarios y una acción rápida de los efectos suficientes incluso mediante la administración por vía oral (Thrombosis Research, Vol. 68, pp. 507-512, 1992).

En base a la investigación de los anticoagulantes examinados mediante diversos mecanismos de acción, se sugiere que los inhibidores del FXa son anticoagulantes prometedores. Un sistema de coagulación sanguínea comprende una serie de reacciones en las que se produce una gran cantidad de trombina a través de un proceso de amplificación mediante reacciones enzimáticas de etapas múltiples para formar fibrina insoluble. En un sistema endógeno, el factor IX activado activa el factor X en una membrana fosfolipídica en presencia del factor VIII activado y a los iones de calcio después de las reacciones de etapas múltiples posteriores a la activación de un factor de contacto. En un sistema exógeno, el factor VII activado activa el factor X en presencia de un factor tisular. Más específicamente, la activación del factor X en el FXa en el sistema de coagulación es una reacción crucial en la formación de trombina. El factor X activado (FXa) descompone la protrombina de manera limitada para producir trombina en ambos sistemas. Ya que la trombina producida activa los factores de coagulación en la corriente superior, se amplifica más la formación de trombina. Como se ha descrito anteriormente, ya que el sistema de coagulación en la corriente superior del FXa se divide en el sistema endógeno y en el sistema exógeno, la producción del FXa no se puede inhibir suficientemente mediante las enzimas de inhibición en el sistema de coagulación en la corriente superior del FXa, conduciendo a la producción de trombina. Ya que el sistema de coagulación comprende las reacciones de autoamplificación, la inhibición del sistema de coagulación se puede conseguir de manera más eficaz mediante la inhibición del FXa en la corriente superior de la trombina que mediante la inhibición de la trombina (Thrombosis Research, Vol. 15, pp. 617-629, 1979).

Otro punto excelente de los inhibidores del FXa es una gran diferencia entre una dosificación eficaz en un modelo de trombosis y una dosificación que prolonga el tiempo de hemorragia en un modelo hemorrágico experimental. A partir de este resultado experimental, los inhibidores del FXa se consideran como anticoagulantes que tienen un bajo riesgo de hemorragia.

Se han presentado diversos compuestos como inhibidores del FXa. Se conoce que la antitrombina III y los pentasacáridos dependientes de la antitrombina III generalmente no pueden inhibir los complejos de protrombinasa que desempeñan un papel práctico en la formación de trombos en un organismo vivo (Thrombosis Research, Vol. 68, pp. 507-512, 1992; Journal of Clinical Investigation, Vol. 71, pp. 1383-1389, 1983; Mebio, Vol. 14, el número de Agosto, pp. 92-97). Además, estos no presentan eficacia mediante la administración por vía oral. El péptido anticoagulante de la garrapata (TAP) (Science, Vol. 248, pp. 593-596, 1990) y la antistasina (AST) (Journal of Biological Chemistry, Vol. 263, pp. 10162-10167, 1988) aislados de los ácaros o de las sanguijuelas, que son hematófagos, también inhiben el Fxa y presentan efectos antitrombóticos contra la trombosis venosa y la trombosis arterial. Sin embargo, estos compuestos son péptidos de alto peso molecular y no están disponibles para la administración por vía oral. Como se ha descrito anteriormente, se ha llevado a cabo el desarrollo de los inhibidores del FXa de bajo peso molecular independientes de la antitrombina III que inhiben directamente los factores de coagulación.

Por lo tanto es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto novedoso que tiene un potente efecto inhibidor del Fxa y que presenta un efecto antitrombótico rápido, suficiente y persistente mediante la administración por vía oral.

65

Divulgación de la invención

Los presentes inventores han investigado la síntesis y los efectos farmacológicos de los inhibidores del FXa novedosos. Como resultado, se han descubierto los derivados de diamina, las sales de los mismos y los solvatos y N-óxidos de los mismos, que presentan un potente efecto inhibidor del FXa y un efecto anticoagulante. También se ha descubierto que estos compuestos inhiben el FXa de manera rápida, persistente y potente y presentan un potente efecto anticoagulante y un efecto antitrombótico mediante la administración por vía oral y por lo tanto son útiles como profilácticos y remedios para diversas enfermedades en base al tromboembolismo, llevando de esta manera a la realización de la presente invención.

Esta invención considera un compuesto representado mediante la fórmula general (1):



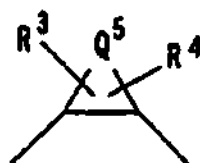
en la que

R^1 y R^2 representan un átomo de hidrógeno;

Q^1 representa un grupo heterocíclico condensado bicíclico insaturado específico, que se sustituye;

Q^2 representa un enlace sencillo;

Q^3 representa el grupo siguiente:



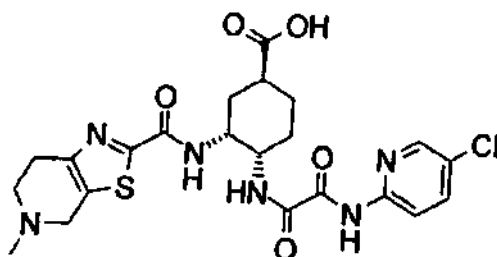
en el que Q^5 significa un grupo alquileo de 4 átomos de carbono; R^3 es un grupo carboxilo específico; y R^4 es un átomo de hidrógeno;

Q^4 representa un grupo heteroarilo específico que se sustituye;

T^0 representa un grupo carbonilo; y

T^1 representa un grupo $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ -, en el que R' significa un átomo de hidrógeno; una sal del mismo, un solvato del mismo, o un N-óxido del mismo.

Es decir, la presente invención proporciona un compuesto que tiene una fórmula estructural estereoquímica, que incluye una sal del mismo, que es:



Esta invención también considera un medicamento, un inhibidor del factor X activado de la coagulación sanguínea, un anticoagulante, un agente para la prevención y/o el tratamiento de la trombosis o de la embolia y un agente para la prevención y/o el tratamiento del infarto cerebral, embolia cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho, infarto pulmonar, embolia pulmonar, enfermedad de Buerger, trombosis venosa profunda, síndrome de coagulación intravascular diseminada, formación de trombos después de la sustitución de válvulas o de articulaciones, formación de trombos y reoclusión después de la angioplastia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), formación de trombos durante la circulación extracorpórea o la coagulación sanguínea tras la extracción sanguínea, cada uno de los cuales comprende el compuesto representado mediante la fórmula general (1), la sal del mismo o el solvato del mismo.

Esta invención proporciona adicionalmente una composición que comprende un compuesto representado mediante la fórmula general (1) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención aún considera adicionalmente el uso del compuesto representado mediante la fórmula general (1), la sal del mismo o el solvato del mismo para la preparación de un medicamento.

También se desvela un método para el tratamiento de la trombosis o de la embolia, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto representado mediante la fórmula general (1), la sal del mismo o el solvato

del mismo.

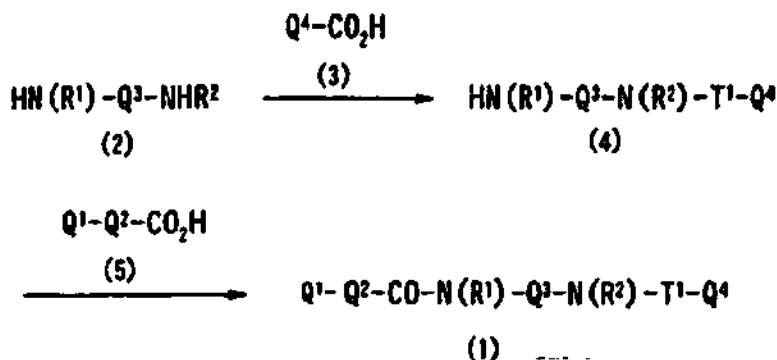
Mejor manera de llevar a cabo la invención

5 No se impone ninguna limitación particular a las sales del compuesto de la presente invención representadas mediante la fórmula general (1) en la medida de que sean sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, los ejemplos específicos de las mismas incluyen las sales de ácido mineral tales como hidroclo-
 10 ruros, hidrobromuros, hidroyoduros, fosfatos, nitratos y sulfatos; benzoatos; sulfonatos orgánicos tales como metanosulfonatos, 2-hidroxietanosulfonatos y p-toluenosulfonatos y carboxilatos orgánicos tales como acetatos, propanoatos, oxalatos, malonatos, succinatos, glutaratos, adipatos, tartratos, maleatos, malatos y mandelatos. El compuesto representado mediante la fórmula general (1) tiene un grupo ácido y puede ser una sal de iones de metales alcalinos o de iones de metales alcalinotérreos. No se impone ninguna limitación particular a los solvatos del mismo mientras que sean solvatos farmacéuticamente aceptables. Como ejemplos específicos del mismo, sin embargo, se pueden mencionar los hidratos y los solvatos con etanol.

15 El proceso de preparación de los derivados de diamina (1) se describirá en lo sucesivo en el presente documento.

[Proceso de preparación 1] (REFERENCIA)

20 Se puede preparar un compuesto representado mediante la fórmula general (1), una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo, de acuerdo con, por ejemplo, el siguiente proceso:



25 en la que Q¹, Q², Q³, Q⁴, R¹ y R² tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente y T¹ representa un grupo carbonilo.

30 Un anhídrido de ácido mixto, un haluro de ácido, un éster activado o similar, que se deriva del ácido carboxílico (3), puede reaccionar con la diamina (2), dando el compuesto (4). El compuesto resultante (4) puede reaccionar con el ácido carboxílico (5) en las mismas condiciones, dando el compuesto (1) de acuerdo con la presente invención. En las etapas de reacción anteriores, se pueden aplicar los reactivos y las condiciones que se usan generalmente la síntesis de péptidos. El anhídrido de ácido mixto se puede preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un cloroformato tal como el cloroformato de etilo o el cloroformato de isobutilo con el ácido carboxílico (3) en presencia de una base. El haluro de ácido se puede preparar mediante el tratamiento del ácido carboxílico (3) con un haluro de ácido tal como el cloruro de tionilo o el cloruro de oxalilo. El éster activado incluye diversos tipos de ésteres. Tal éster se puede preparar mediante, por ejemplo, la reacción de un fenol tal como p-nitrofenol, N-hidroxibenzotriazol o N-hidroxisuccinimida con el ácido carboxílico (3) usando un agente de condensación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o hidroccloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida. El éster activado también se puede preparar mediante la reacción del ácido carboxílico (3) con trifluoroacetato de pentafluorofenilo o similar, mediante la reacción del ácido carboxílico (3) con hexafluorofosfito de 1-benzotriazoliloxitripirrolidinofosfonio, mediante la reacción del ácido carboxílico (3) con cianofosfonato de dietilo (método Shioiri), mediante la reacción del ácido carboxílico (3) con trifenilfosfina y disulfuro de 2,2'-dipiridilo (método Mukaiyama) o similar. El anhídrido de ácido mixto, el haluro de ácido o el éster activado del ácido carboxílico (3) obtenidos de esta manera pueden reaccionar con la diamina (2) de -78 °C a 150 °C en presencia de una base apropiada en un disolvente inerte, dando el compuesto (4). El compuesto (4) obtenido de esta manera puede reaccionar con un anhídrido de ácido mixto, un haluro de ácido o un éster activado del ácido carboxílico (5) en las mismas condiciones, dando el compuesto (1). Los reactivos y las condiciones de reacción en la reacción del compuesto (4) con el ácido carboxílico (5) son las mismas que aquellas en la reacción de la diamina (2) con el ácido carboxílico (3).

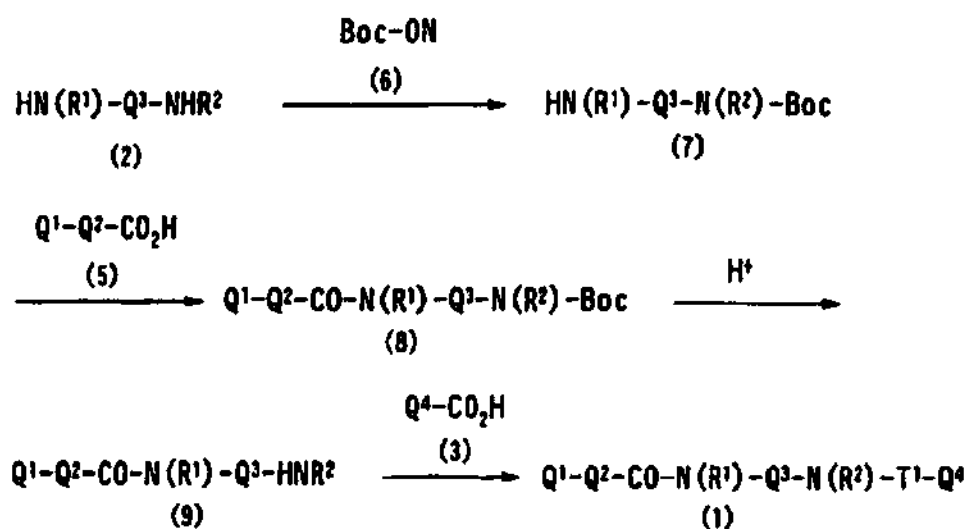
50 Como ejemplos específicos de la base usada en cada una de las etapas mencionadas anteriormente, pueden ser carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, como carbonato sódico y carbonato potásico, alcóxidos de metales alcalinos tales como etóxido sódico y butóxido potásico, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico e hidruros de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como

hidruro sódico e hidruro potásico; las bases orgánicas metálicas ejemplificadas mediante un aquillitio tal como n-butillitio y dialquilaminolitio tal como diisopropilamida de litio; las bases orgánicas metálicas ejemplificadas mediante bis(silil)amina, tal como bis(trimetilsilil)amida de litio y las bases orgánicas tales como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina y diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

5 Los ejemplos de disolvente inerte usado en esta reacción incluyen los disolventes de tipo haluro de alquilo tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono, los disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y dioxano, los disolventes aromáticos tales como benceno y tolueno y los disolventes amida tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Además de estos disolventes, se puede
10 usar en algunos casos un disolvente sulfóxido tal como el dimetilsulfóxido o el sulfolano, un disolvente cetona tal como la acetona o la metil etil cetona o similares.

[Proceso de preparación 2] (REFERENCIA)

15 El compuesto (1) también se puede preparar de acuerdo con el siguiente proceso:



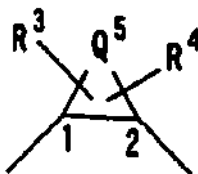
20 en el que Q¹, Q², Q³, Q⁴, R¹ y R² tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente, T¹ representa un grupo carbonilo, Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo y Boc-ON representa un 2-(terc-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetonitrilo.

Como se ha descrito anteriormente, la diamina (2) se trata con Boc-ON (6) para preparar el compuesto (7) en el que uno de los 2 grupos amino se han protegido con un grupo terc-butoxicarbonilo. El compuesto resultante (7)
25 reacciona con el ácido carboxílico (5) y produce el compuesto (8). El compuesto (8) se trata sucesivamente con un ácido para dar el compuesto (9). El compuesto (9) reacciona entonces con el ácido carboxílico (3), dando el compuesto (1). El compuesto (7) se puede preparar mediante una reacción de -10 °C a 40 °C en presencia de trietilamina en un disolvente tal como diclorometano. La reacción del compuesto (7) con el anhídrido de ácido mixto, el haluro de ácido o el éster activado del ácido carboxílico (5) se lleva a cabo usando los mismos reactivos y
30 condiciones de reacción que aquellos descritos en el Proceso de Preparación 1, mediante los cuales se puede preparar el compuesto (8). El compuesto resultante (8) se trata con ácido trifluoroacético o similar de -20 °C a 70 °C, mediante el cual se puede preparar la amina (9). En la reacción de la amina resultante (9) con el ácido carboxílico (3), se pueden usar los mismos reactivos y condiciones que aquellos descritos en el Proceso de Preparación 1.

35 Por cierto, el grupo terc-butoxicarbonilo del compuesto (7) se puede sustituir por otros grupos protectores amino. En este caso, el reactivo (6) también se cambia por otros reactivos y se deben usar las condiciones de reacción y similares de acuerdo con los reactivos. Como ejemplos de otros grupos protectores para los grupos amino, se pueden mencionar los grupos alcanoilo tales como un grupo acetilo, los grupos alcocarbonilo tales como metoxicarbonilo y los grupos etoxicarbonilo, los grupos arilmetoxicarbonilo tales como benciloxicarbonilo, p-
40 metoxibenciloxicarbonilo y los grupos p- u o-nitrobenciloxicarbonilo, los grupos arilmetilo tales como bencilo y los grupos p- u o-nitrobencilo, los grupos aroilo tales como un grupo benzoílo y los grupos arilsulfonilo tales como 2,4-dinitro-bencenosulfonilo y los grupos o-nitrobencenosulfonilo. Estos grupos protectores se pueden escoger para su uso de acuerdo con la naturaleza y similar del compuesto del que se protege el grupo amino. Para dejar tal grupo protector,
45 se pueden emplear los reactivos y las condiciones de acuerdo con el grupo protector.

[Proceso de Preparación 3]

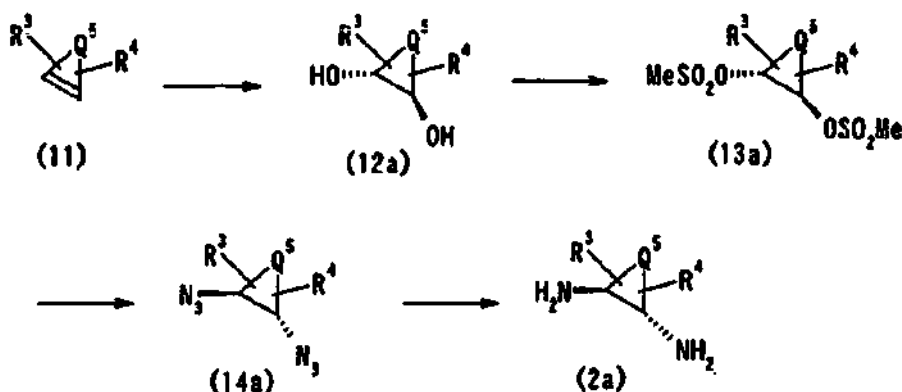
En los compuestos (1) se presentan los isómeros geométricos en la configuración trans y en la configuración cis en la relación entre la posición 1 y la posición 2 cuando Q⁵ es el grupo siguiente:



en el que R³, R⁴ y Q⁵ tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente y los números 1 y 2 indican las posiciones.

Los procesos de preparación de tales compuestos (1) que tienen la configuración trans y la configuración cis se describirán en lo sucesivo en el presente documento.

<Proceso de preparación para la configuración trans>

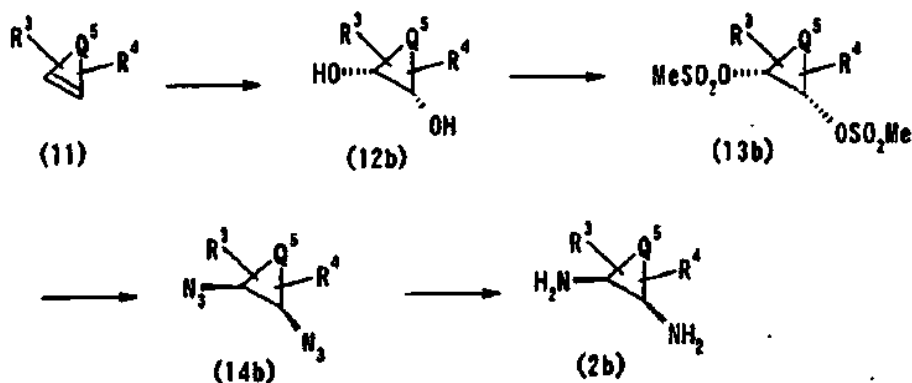


en el que Q⁵, R³ y R⁴ tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente.

Como un ejemplo de la preparación del diol en la configuración trans (12a) a partir de un alqueno cíclico (11), se conoce la conversión, por ejemplo, de ciclohexeno en ciclohexanodiol en la configuración trans (Organic Synthesis, 1995, Vol. III, p. 217). Como ejemplo de la preparación de la diamina en la configuración trans (2a) a partir del diol en la configuración trans (12a), se presenta la conversión de ciclopentanodiol en la configuración trans en ciclopentanodiamina en la configuración trans (Documento WO 98/30574). La diamina en la configuración trans (2a) se puede preparar a partir del alqueno cíclico (11) de acuerdo con estos informes.

La diamina en la configuración trans (2a) preparada de acuerdo con el proceso descrito anteriormente se puede convertir en el compuesto trans (1) mediante cualquiera de los Procesos de Preparación 1 o 2 descritos anteriormente.

<Proceso de preparación para la configuración cis >



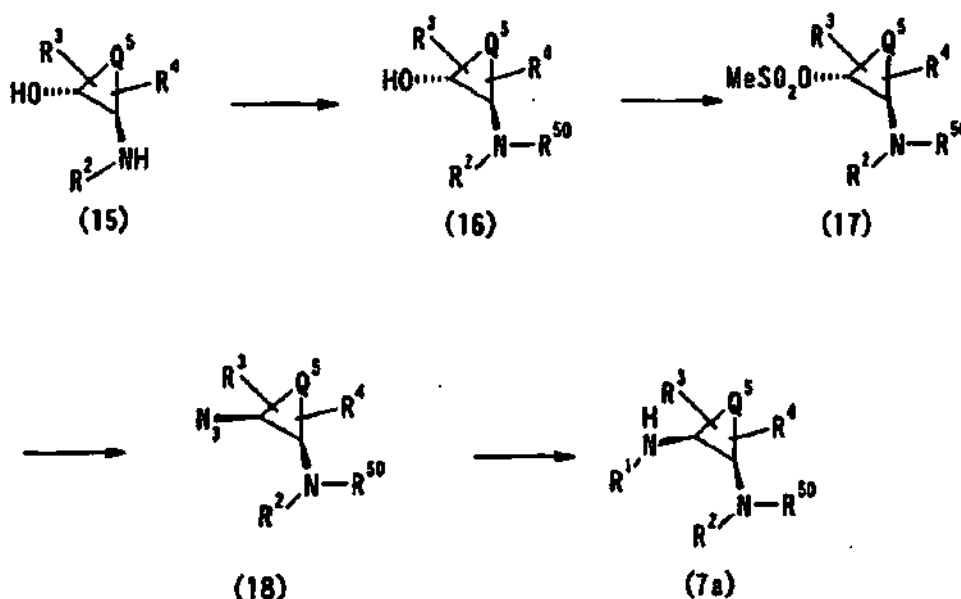
en el que Q⁵, R³ y R⁴ y los números tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente.

Como un ejemplo de la preparación del diol en la configuración cis (12b) a partir del alqueno cíclico (11), se conoce la conversión de ciclohexeno en ciclohexanodiol en la configuración cis (J. Org. Chem., 1998, Vol. 63, p. 6094) y similares. Como un ejemplo de la preparación de la diamina en la configuración cis (2b) a partir del diol en la configuración cis (12a), se presenta la conversión de ciclopentanodiol en la configuración cis en ciclopentandiamina en la configuración cis (Documento WO 98/30574) y similares. La diamina en la configuración cis (2b) se puede preparar a partir del alqueno cíclico (11) de acuerdo con estos informes.

- 5
- 10 La diamina en la configuración cis (2b) preparada de acuerdo con el proceso descrito anteriormente se puede convertir en el compuesto en la configuración cis (1) mediante cualquiera de los procesos de preparación 1 o 2 descritos anteriormente.

[Proceso de Preparación 4]

- 15 Como se ha descrito anteriormente, la configuración cis o la configuración trans generada en Q³ pueden aparecer en los compuestos (1) y de esta manera aparecen los isómeros geométricos. Adicionalmente, los isómeros ópticos pueden aparecer en los respectivos isómeros geométricos. Se describirá en lo sucesivo en el presente documento el proceso de preparación de una sustancia ópticamente activa.



- 20 en el que Q⁵, R¹, R², R³ y R⁴ tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente y R⁵⁰ representa un grupo protector del grupo amino.

- 25 Con respecto al proceso de preparación del derivado aminoalcohol ópticamente activo (15) en la configuración 1,2-trans, por ejemplo, se conoce el proceso de preparación de 1,2-trans-2-aminociclopentanol ópticamente activo a partir del óxido de ciclohexeno o el proceso de preparación de 1,2-trans-2-aminociclohexanol ópticamente activo a partir del óxido de ciclohexeno (Tetrahedron: Asymmetry, 1996, Vol. 7, p. 843; J. Org. Chem., 1985, Vol. 50, p. 4154; J. Med. Chem., 1998, Vol. 41, p. 38). Cuando el grupo amino del derivado aminoalcohol ópticamente activo (15) preparado mediante tal proceso ya conocido o mediante la aplicación de tal proceso reacciona con un reactivo protector adecuado, se puede producir el compuesto (16). Como un grupo protector correspondiente a R⁵⁰ en el compuesto (16), se prefiere, entre los grupos protectores de tipo acilo ordinarios, un grupo alcoxycarbonilo tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, un grupo terc-butoxycarbonilo y similares, un grupo arilmtoxycarbonilo tal como benciloxycarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo, un grupo p- u o-nitrobenciloxycarbonilo y similares o un grupo arilsulfonilo tal como 2,4-dinitrobencenosulfonilo, un grupo o-nitrobencenosulfonilo y similares. Cuando el grupo amino se protege con, por ejemplo, un grupo terc-butoxycarbonilo, un derivado del aminoalcohol (15) puede reaccionar con dicarbonato de di-terc-butilo de -78 °C a 50 °C en un disolvente inerte, dando el compuesto (16). El disolvente inerte se puede escoger adecuadamente para su uso a partir de aquellos descritos en el Proceso de Preparación 1.

- 40 El compuesto (16) puede reaccionar con cloruro de metanosulfonilo de -78 °C a 50 °C en presencia de una base en un disolvente inerte, dando el compuesto (17). El disolvente inerte se puede escoger adecuadamente para su uso a partir de aquellos descritos en el Proceso de Preparación 1. Como la base, se prefiere una base orgánica tal como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina y diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y similares.
- 45

El compuesto (17) puede reaccionar con azida sódica de -10 °C a 150 °C en un disolvente adecuado, dando el compuesto (18). Como el disolvente, es adecuado un disolvente amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidin-2-ona, un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol, un disolvente etérico tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o dioxano, un disolvente bencenoide tal como tolueno, un halogenuro de carbono tal como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono, acetona, dimetilsulfóxido o un disolvente mixto tal como un disolvente con agua.

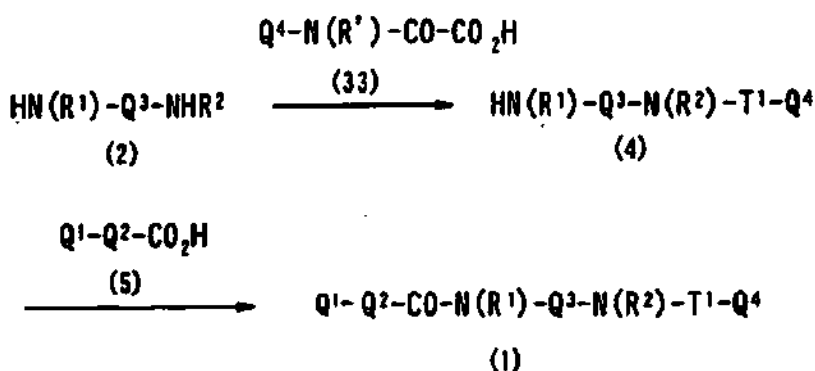
Como un proceso para convertir el derivado de azida (18) en el compuesto (7a), hay varios procesos tales como un proceso para dirigir la hidrogenación con un catalizador de paladio, un catalizador de níquel Raney o un catalizador de platino, una reacción que usa un agente de reducción tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico o borohidruro de zinc, una reacción que usa zinc en presencia de cloruro de níquel o de cloruro de cobalto, una reacción que usa trifenilfosfina y similares. Las condiciones de reacción adecuadas se pueden seleccionar de acuerdo con la naturaleza del compuesto. Por ejemplo, el derivado de azida (18) se hidrogena a una temperatura de -10 °C a 70 °C usando como catalizador en un disolvente adecuado paladio sobre carbono del 1 al 20 %, por lo cual se puede preparar el compuesto (7a). La presión de hidrógeno se puede elevar a una presión mayor que la atmosférica. Como el disolvente, es adecuado un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol, un disolvente etérico tal como tetrahidrofurano, 1,2- dimetoxietano o dioxano, un disolvente amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidin-2-ona, un disolvente éster tal como acetato de etilo, ácido acético, ácido clorhídrico, agua, un disolvente mixto del mismo o similares.

La amina ópticamente activa (7a) preparada de acuerdo con el proceso descrito anteriormente se puede convertir en el compuesto ópticamente activo (1) de acuerdo con el Proceso de Preparación 2 descrito anteriormente. El enantiómero (1) de la sustancia ópticamente activa (1) obtenido a partir de la amina ópticamente activa (7a) también se puede preparar de acuerdo con un proceso similar.

El compuesto ópticamente activo (1) se puede preparar separando el compuesto racémico (1) a través de una columna compuesta por un vehículo ópticamente activo. También es posible separar el intermedio (2), (4), (7), (8) o (9) para la preparación del compuesto racémico (1) a través de una columna compuesta por un vehículo ópticamente activo para aislar el intermedio ópticamente activo (2), (4), (7), (8) o (9) y después preparar el compuesto ópticamente activo (1) de acuerdo con cualquiera de los Procesos de Preparación 1 o 2. Como un proceso para aislar el compuesto ópticamente activo (1), se puede usar el intermedio ópticamente activo (2), (4), (7), (8) o (9), un proceso de cristalización fraccionada de una sal con un ácido carboxílico ópticamente activo o un proceso de cristalización fraccionada de una sal con una base de ópticamente activa al contrario.

[Proceso de Preparación 5]

El compuesto (1) en el que T¹ es un grupo -CO-CO-N(R')-, en el que R' tiene el mismo significado como se ha definido anteriormente, se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema:

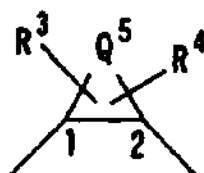


en el que Q¹, Q², Q³, Q⁴, R¹, R² y R' tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente y T¹ representa un grupo -CO-CO-N(R')-, en el que R' tiene el mismo significado como se ha definido anteriormente.

Un haluro de ácido, un éster activado o similares, que se deriva del ácido carboxílico (33), puede reaccionar con la diamina (2), dando el compuesto (4). El compuesto resultante (4) puede reaccionar con el ácido carboxílico (5) en las mismas condiciones, dando el compuesto (1) de acuerdo con la presente invención. En las etapas de reacción anteriores, se pueden aplicar los reactivos y las condiciones, que generalmente se usan en la síntesis de péptidos. El haluro de ácido se puede preparar mediante el tratamiento del ácido carboxílico (33) con un haluro de ácido tal como el cloruro de tionilo o el cloruro de oxalilo. El éster activado incluye diversos tipos de ésteres. Tal éster se puede preparar mediante, por ejemplo, la reacción de un fenol tal como el p-nitrofenol, N-hidroxibenzotriazol o N-hidroxisuccinimida con el ácido carboxílico (33) usando un agente de condensación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. El éster activado también se

5 puede preparar mediante la reacción del ácido carboxílico (33) con trifluoroacetato de pentafluorofenilo o similares, mediante la reacción del ácido carboxílico (33) con hexafluorofosfito de 1-benzotriazoliloxitripirrolidinofosfonio, mediante la reacción del ácido carboxílico (33) con trifenilfosfina y disulfuro de 2,2'-dipiridilo (método Mukaiyama) o similares. El anhídrido de ácido mixto obtenido de esta manera, el haluro de ácido o el éster activado del ácido carboxílico (33) pueden reaccionar con la diamina (2) de -78 °C a 150 °C en presencia de una base adecuada en un disolvente inerte, dando el compuesto (4). El compuesto (4) obtenido de esta manera puede reaccionar con un anhídrido de ácido mixto, un haluro de ácido o un éster activado del ácido carboxílico (5) en las mismas condiciones, dando compuesto (1) de acuerdo con la presente invención. Los reactivos y las condiciones de reacción en la reacción del compuesto (4) con el ácido carboxílico (5) son las mismas que aquellas en la reacción de la diamina (2) con el ácido carboxílico (33). Las bases y los disolventes usados en las respectivas etapas anteriores se pueden escoger adecuadamente a partir de aquellos descritos en el Proceso de Preparación 1.

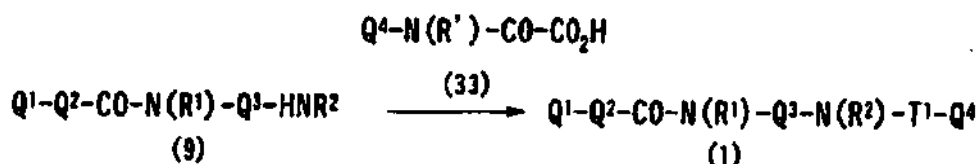
15 Cuando se prepara el compuesto uno (1) en el que Q³ es el siguiente grupo:



20 en el que R³, R⁴ y Q⁵ tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente y los números 1 y 2 indican posiciones y la relación entre la posición 1 y la posición 2 es una configuración trans o una configuración cis, sólo es necesario el uso de la diamina (2a) o (2b) descrita en el Proceso de Preparación 3.

[Proceso de Preparación 6]

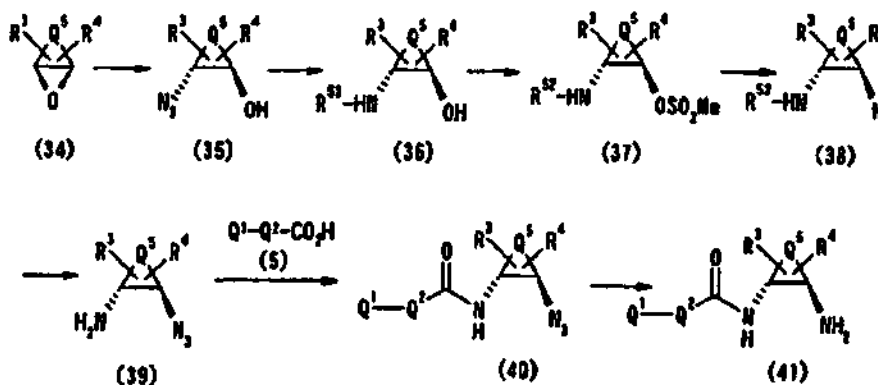
25 El compuesto (1) en el que T¹ es un grupo -CO-CO-N(R')-, en el que R' tiene el mismo significado como se ha definido anteriormente, también se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema:



30 en el que Q¹, Q², Q³, Q⁴, R¹, R² y R' tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente y T¹ representa un grupo -CO-CO-N(R')-, en el que R' tiene el mismo significado como se ha definido anteriormente.

En la reacción de la amina (9) con el ácido carboxílico (33), se pueden usar los mismos reactivos y condiciones que aquellos descritos en el Proceso de Preparación 1.

35 La amina (9) usada en el presente documento también se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema mostrado como un esquema de preparación de la amina (41) además del esquema descrito en el Proceso de Preparación 2.



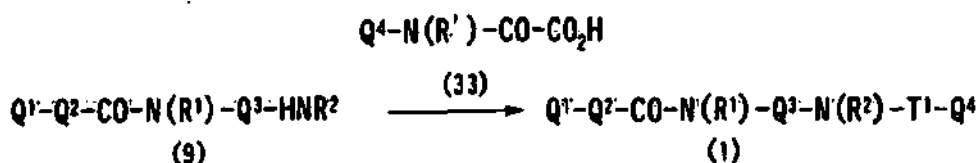
40 en el que R³, R⁴, Q¹, Q² y Q⁵ tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente y R⁵² representa un grupo protector del grupo amino.

5 El compuesto (34) en el esquema de preparación anterior se puede preparar mediante el tratamiento de un cicloalqueno con ácido perbenzoico o con un derivado del mismo en un disolvente tal como cloruro de metileno para su epoxidación. Las condiciones ordinarias para la epoxidación de un alqueno se pueden aplicar a las condiciones de esta reacción. El compuesto (34) también se puede preparar de acuerdo con el proceso descrito en J. Org. Chem., Vol. 61, pp. 8687-8691 (1996) o en un proceso correspondiente al mismo.

10 El compuesto (34) puede reaccionar con azida sódica de acuerdo con un método conocido en la técnica *en si*, dando la azida (35). La azida (35) se puede reducir catalíticamente y el grupo amino del compuesto resultante se puede proteger, dando el compuesto (36). Como ejemplos del grupo protector del grupo amino en esta reacción, se pueden mencionar aquellos descritos en el Proceso de Preparación 2. El compuesto (36) se puede convertir en la azida (38) de una manera similar a la descrita en el Proceso de Preparación 3 y se puede dejar el grupo protector del grupo amino del mismo, dando el compuesto (39). El compuesto (39) puede reaccionar con el ácido carboxílico (5), dando el compuesto (40). Entonces el compuesto (40) se puede reducir catalíticamente, dando el compuesto (41).

15 [Proceso de Preparación 7]

20 El compuesto (1) en el que T^1 es un grupo $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$, en el que R' tiene el mismo significado como se ha definido anteriormente, también se puede preparar cambiando la reacción del compuesto (9) con el ácido carboxílico (3) en el esquema descrito en el Proceso de Preparación 2 por la reacción del compuesto (9) con el compuesto (33).



25 en el que Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 , R^1 , R^2 y R' tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente y T^1 representa un grupo $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$, en el que R' tiene el mismo significado como se ha definido anteriormente.

Se pueden aplicar, como condiciones de reacción, aquellas descritas en el Proceso de Preparación 2.

30 Los intermedios importantes descritos en los Procesos de Preparación 1 a 7 de los compuestos (1) se describirán en lo sucesivo en el presente documento.

1) Los compuestos descritos en los Procesos de Preparación 1 y 5 y representados mediante la siguiente fórmula general (4):



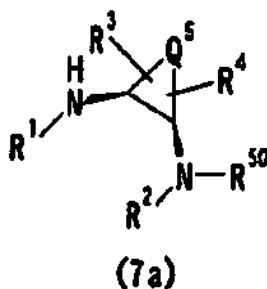
40 en los que R^1 , R^2 , Q^3 y Q^4 tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente y T^1 representa un grupo $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$, en el que R' tiene el mismo significado como se ha definido anteriormente, son importantes como intermedios para la preparación de los compuestos (1).

2) Los compuestos descritos en los Procesos de Preparación 2 y 6 y representados mediante la siguiente fórmula general (9):



en los que R^1 , R^2 , Q^1 , Q^2 y Q^3 tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente, son importantes como intermedios para la preparación de los compuestos (1).

50 3) Los siguientes compuestos ópticamente activos (7a) descritos en el Proceso de Preparación 4 son importantes como intermedios para la preparación de los compuestos (1).



en los que Q^5 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente y R^{50} representa un grupo protector del grupo amino.

5

Los derivados de diamina descritos en el presente documento presentan fuertes efectos inhibidores en el factor X activado de la coagulación sanguínea y son de esta manera útiles como medicamentos para los mamíferos incluyendo a los humanos, anticoagulantes, agentes para la prevención y/o el tratamiento de la trombosis o de la embolia, agentes para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades trombóticas y agentes para la prevención y/o el tratamiento del infarto cerebral, embolia cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho, infarto pulmonar, embolia pulmonar, enfermedad de Buerger, trombosis venosa profunda, síndrome de coagulación intravascular diseminada, formación de trombos después de la sustitución de válvulas o de articulaciones, formación de trombos y reoclusión después de la angioplastia, síndrome de reacción inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), formación de trombos durante la circulación extracorpórea o la coagulación sanguínea en la extracción sanguínea.

10

15

Cuando un compuesto como se ha descrito en el presente documento se usa como un medicamento para el cuerpo humano, la dosificación está dentro del intervalo de 1 mg a 1 g, preferentemente de 10 a 300 mg, al día para un adulto. La dosificación para el animal varía de acuerdo con el objeto (tratamiento o prevención) de la administración, el tipo y el tamaño del animal a tratar, el tipo de contagio y la afección de la enfermedad atacada. Sin embargo, generalmente está dentro del intervalo de 0,1 a 200 mg, preferentemente de 0,5 a 100 mg, por kg de peso al día. Mientras tanto, la administración puede ser una vez al día o se puede dividir en 2 a 4 veces al día. La dosificación diaria puede exceder el intervalo anterior si es necesario.

20

25

Las composiciones medicinales que comprenden el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden preparar seleccionando una preparación adecuada de acuerdo con un método de administración de acuerdo con un método de preparación para la forma de preparación usada. Como ejemplos de las formas de preparación de las composiciones medicinales que comprenden el compuesto de acuerdo con la presente invención como componente principal, se pueden mencionar para las preparaciones orales los comprimidos, polvo, gránulos, cápsulas, soluciones, jarabes, elixires, suspensiones oleosas o acuosas.

30

En el caso de una inyección, en una preparación se puede usar un estabilizador, un conservante y un adyuvante de la disolución. También se puede proporcionar en algunos casos una disolución que puede contener estos auxiliares como una forma sólida para su preparación en el momento de su uso con la disolución contenida en un envase y después secando la disolución mediante liofilización o similar. Una dosificación o dosificaciones de la inyección también se pueden contener en un envase.

35

Como ejemplo de formas de preparación para la aplicación externa, se pueden mencionar las disoluciones, suspensiones, emulsiones, pomadas, gel, cremas, lociones, sprays y parches.

40

Una preparación sólida puede contener aditivos farmacéuticamente aceptables además del compuesto de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, se pueden seleccionar y mezclar adecuadamente cargas, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, aceleradores de la disolución, agentes humectantes, etcétera, dando una preparación.

45

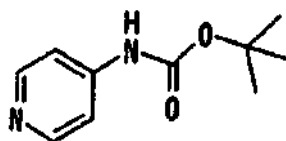
Como ejemplo de formas de preparación de una preparación líquida, se pueden mencionar las disoluciones, suspensiones y emulsiones. Éstas pueden contener en algunos casos un agente de suspensión, emulgente y/o similar.

50

La presente invención se describirá en lo sucesivo en el presente documento mediante los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplo y Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, la presente invención no se limita al ejemplo.

[Ejemplo de Referencia 1]

Piridin-4-ilcarbamato de terc-butilo:



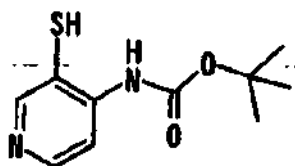
- 5 Se disolvió 4-aminopiridina (10 g) en tetrahidrofurano (500 ml), se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (25,5 g) a la disolución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y los sólidos depositados se lavaron con hexano para obtener el compuesto del título (16,9 g).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,53 (9H, s), 6,86 (1H, s a), 7,30 (2H, dd, J = 1,5, 4,9 Hz), 8,49 (2H, dd, J = 1,5, 4,9 Hz).
MS (FAB) m/z: 195 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 2]

3-Sulfanilpiridin-4-ilcarbamato de terc-butilo:

15

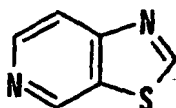


- 20 El compuesto (61,6 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en tetrahidrofurano (2,000 ml) y la disolución se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Una disolución de n-butillitio (1,59 mol/l, 500 ml) en hexano se añadió gota a gota a la disolución y la mezcla se agitó durante 10 minutos y después durante 2 horas enfriando en hielo. Después de enfriar la mezcla de reacción a -78 °C, se añadió azufre en polvo (12,2 g) y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (1,000 ml) a la mezcla de reacción para separar una fase acuosa. Después se añadió ácido clorhídrico 3N a la fase acuosa para ajustar el pH de la fase acuosa de 3 a 4, se añadió cloruro de metileno para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. Este residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 50:1) para obtener el compuesto del título (33,2 g).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,52 (9H, s), 7,89 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,99 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,20 (1H, s), 9,91 (1H, s a).
MS (FAB) m/z: 227 (M+H)⁺.

30 [Ejemplo de Referencia 3]

Tiazolo [5.4-c]piridina:



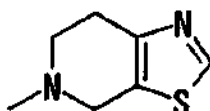
- 35 El compuesto (33,2 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 se disolvió en ácido fórmico (250 ml) y la disolución se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron una disolución acuosa de hidróxido potásico (100 ml) 5N y éter dietílico al residuo para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se destiló después a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 25:1) para obtener el compuesto del título (9,03 g).

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 8,05 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,70 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,23 (1H, s), 9,34 (1H, s).
MS (FAB) m/z: 137 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 4]

45

5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina:



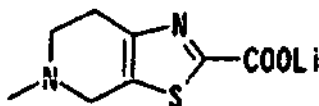
El compuesto (1,61 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml) y se añadió a la disolución de yoduro de metilo (1,50 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (100 ml), se añadió borohidruro sódico (1,53 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron una disolución acuosa saturada de carbonato potásico y éter dietílico al residuo para separar una fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 25:1) para obtener el compuesto del título (1,28 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,52 (3H, s), 2,83 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,98 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,70 (2H, s), 8,63 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 155 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 5]

5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio:



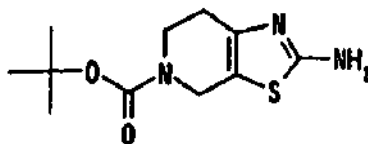
El compuesto (6,43 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 se disolvió en tetrahidrofurano absoluto (200 ml), se añadió gota a gota a la disolución de n-butillitio (disolución en hexano 1,47N, 34,0 ml) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 40 minutos. Después de introducir el gas dióxido de carbono en la mezcla de reacción a -78 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (9,42 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,37 (3H, s), 2,64-2,77 (4H,m), 3,54 (2H, s).

MS (FAB) m/z: 199 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 6]

2-Amino-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5[4H]-carboxilato de terc-butilo:



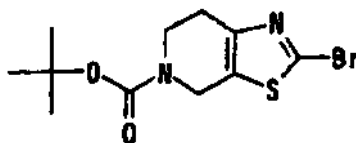
Se disolvió 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (40,0 g) en ciclohexano (80 ml) y se añadieron a la disolución ácido p-toluenosulfónico monohidrato (191 mg) y pirrolidina (17,6 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas mientras se removía el agua usando un purgador Dean-Stark. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (60 ml) y se añadió azufre en polvo (6,42 g). Se añadió lentamente y gota a gota una disolución de cianamida (10 ml) en metanol (8,44 g) a la disolución enfriando en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Los materiales sólidos precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (31,0 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,41 (9H, s), 2,44 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,57 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,29 (2H, s), 6,79 (2H, s).

MS (EI) m/z: 255 (M⁺).

[Ejemplo de Referencia 7]

2-Bromo-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5[4H]-carboxilato de terc-butilo:



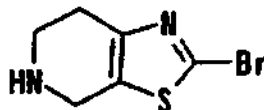
Se suspendió bromuro de cobre(II) (1,05 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) y se añadieron nitrito de terc-butilo (0,696 ml) y el compuesto (1,00 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 enfriando en hielo, la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 40 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:5) para obtener el compuesto del título (568 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,48 (9H, s), 2,85 (2H, s a), 3,72 (2H, s a), 4,56 (2H, s a).

MS (FAB) m/z: 319 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 8]

- 5 Trifluoroacetato de 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina:



El compuesto (890 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 se disolvió en cloruro de metileno (2 ml) y se añadió a la disolución de ácido trifluoroacético (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 segundos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió éter dietílico al residuo. Los materiales sólidos precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (867 mg).

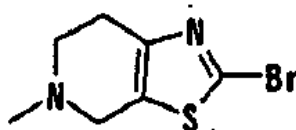
10

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,98 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,45 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,35 (2H, s), 9,53 (2H, s a).
MS (FAB) m/z: 219 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 9]

15

- 2-Bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina:



- 20 El compuesto (422 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 se suspendió en cloruro de metileno (10 ml) y se añadió trietilamina (0,356 ml) para hacer una disolución. Se añadieron sucesivamente a la disolución ácido acético (0,216 ml), una disolución acuosa de formaldehído (disolución al 35%, 0,202 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (428 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada (100 ml) de hidrogenocarbonato sódico, cloruro de metileno (100 ml) y una disolución acuosa (3 ml) de hidróxido sódico 3N para llevar a cabo la separación del líquido. Después se secó una fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 100:3) para obtener el compuesto del título (286 mg).

25

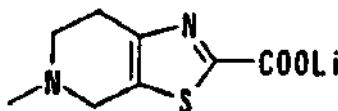
RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,49 (3H, s), 2,79 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,85-2,93 (2H, m), 3,58 (2H, t, J = 1,8 Hz).

30

MS (FAB) m/z: 233 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 10]

- 5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxilato de litio:



35

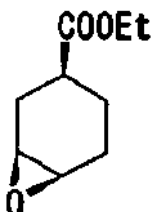
El compuesto (531 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 se disolvió en éter dietílico absoluto (20 ml), se añadió gota a gota n-butillitio (disolución en hexano 1,54N, 1,63 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos enfriando en hielo. Después de pasar dióxido de carbono a través de la mezcla de reacción a -78 °C durante 10 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (523 mg).

40

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,37 (3H, s), 2,64-2,85 (4H, m), 3,54 (2H, s).

[Ejemplo de Referencia 11]

- 45 (1R*,3R*,6S*)-7-Oxabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de etilo:



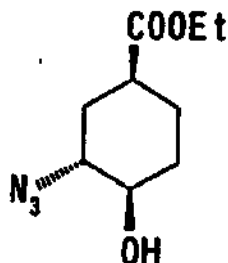
Se disolvió (1R*,4R*,5R*)-4-yodo-6-oxabicyclo[3.2.1]octano-7-ona (J. Org. Chem., 1996, Vol. 61, p. 8687) (14,3 g) en

etanol (130 ml), se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico 2N (34,5 ml) enfriando en hielo y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de destilar el disolvente a presión reducida y de añadir agua al residuo para llevar a cabo la extracción con cloruro de metileno, el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 83:17) para obtener el compuesto del título (6,54 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50-1,70 (2H, m), 1,71-1,82 (1H, m), 2,08-2,28 (4H, m), 3,16 (2H, s), 4,12 (2H, c, J = 7,1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 12]

(1R*,3S*,4S*)-3-Azido-4-hidroxiciclohexano-carboxilato de etilo:

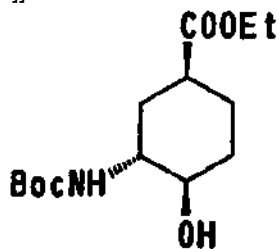


El compuesto (13,6 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml), se añadieron sucesivamente cloruro de amonio (6,45 g) y azida sódica (7,8 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó después a 75 °C durante 12 horas. El disolvente se concentró a aproximadamente 1/3 y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo para llevar a cabo la agitación durante 3 minutos. La fase orgánica resultante se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) para obtener el compuesto del título (15,8 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37-1,67 (2H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,04-2,18 (2H, m), 2,32-2,43 (1H, m), 2,68-2,78 (1H, m), 3,40-3,60 (2H, m), 4,17 (2H, c, J = 7,1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 13]

(1R*,3S*,4S*)-3-[(Terc-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo:

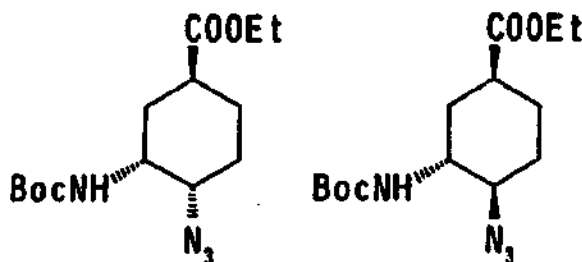


El compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 12 y dicarbonato de di-terc-butilo (133 mg) se disolvieron en acetato de etilo (12 ml) y se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas en una atmósfera hidrógeno. Después de retirar la materia por filtración, el disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (145 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 (9H, s), 1,38-1,57 (2H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 2,29-2,39 (2H, m), 2,61-2,68 (1H, m), 3,25-3,66 (3H, m), 9,17 (2H, c, J=7,1 Hz), 4,53 (1H, s a).

[Ejemplo de Referencia 14]

(1R*,3S*,4R*)-4-Azido-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxilato de etilo y (1R*,3S*,4S*)-4-azido-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo:



Después de disolver el compuesto (16 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 13 y trietilamina (38 ml) en cloruro de

metileno (150 ml) y de enfriar la disolución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (13 ml) a la misma temperatura. Después de agitar durante 15 minutos a la misma temperatura, la mezcla se calentó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 30 minutos y después durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de añadir ácido clorhídrico 0,1N y de diluir la mezcla con cloruro de metileno, se separó la fase orgánica resultante, se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida para obtener (1R*,3S*,4S*)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(metanosulfonil)oxi]ciclohexano-carboxilato de etilo en bruto.

El producto obtenido anteriormente se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml) y se añadió azida sódica (18 g) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 12 horas. El disolvente se concentró a aproximadamente 1/3 y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo para llevar a cabo la agitación durante 3 minutos. La fase orgánica resultante se separó, se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) para obtener los compuestos del título [configuración (1R*,3S*,4R*), (6,74 g) y configuración (1R*,3S*,4S*), (1,32 g)].

Configuración (1R*,3S*,4R*):

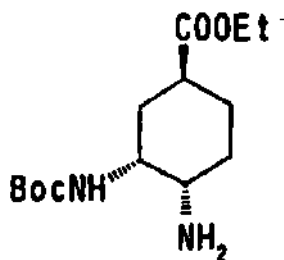
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,95 (9H, s), 1,38-2,33 (6H, m), 2,57-2,68 (1H, m), 3,77-4,20 (4H, m), 4,63 (1H, s a).

Configuración (1R*,3S*,4S*):

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (9H, s), 1,53-2,30 (6H, m), 2,50-2,65 (1H, m), 3,42-3,72 (2H, m), 4,15 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,67 (1H, s a).

[Ejemplo de Referencia 15]

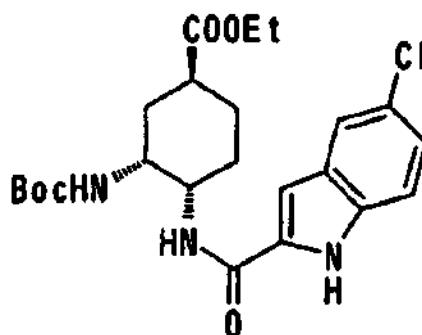
(1R*,3S*,4R*)-4-Amino-3-[(terc-butoxicarbonil)-amino]ciclohexanocarboxilato de etilo:



Se disolvió el (1R*,3S*,4R*)-4-azido-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo (5,4 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 en un disolvente mixto de etanol (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) y se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de retirar la materia insoluble por filtración, el disolvente se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,7 g).

[Ejemplo de Referencia 16]

(1R*,3S*,4R*)-3-[(Terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[[(5-cloroindol-2-il)carbonil]amino]ciclohexanocarboxilato de etilo:



El compuesto (4,62 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), se

añadieron ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (3,63 g), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (2,43 g) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,45 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 12 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 0,1N y de extraer la mezcla con cloruro de metileno, la fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:3) para obtener el compuesto del título (5,3 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,43 (9H, s), 1,35-2,46 (7H, m), 3,91-4,02 (1H, m), 4,10-4,22 (2H, m), 4,79 (1H, s a), 6,79 (1H, s), 7,18-7,40 (2H, m), 7,59 (1H, s), 8,00 (1H, s a), 9,13 (1H, s a).

[Ejemplo de Referencia 17]

(1S,3S,6R)-7-Oxabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de etilo:

(1S,4S,5S)-4-Yodo-6-oxabiciclo[3.2.1]octan-7-ona (J. Org. Chem., 1996, Vol. 61, p. 8687) (89,3 g) se suspendió en etanol (810 ml), se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico 2N (213 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de destilar el disolvente a presión reducida y de añadir agua al residuo para llevar a cabo la extracción con cloruro de metileno, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 17:3) para obtener el compuesto del título (41,3 g).
[α]_D²⁵ = 58° (C = 1,0, cloroformo).

[Ejemplo de Referencia 18]

(1S,3R,4R)-3-Azido-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo:

El compuesto (41 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 se disolvió en N,N-dimetilformamida (300 ml) y se añadieron sucesivamente cloruro de amonio (19,3 g) y azida sódica (23,5 g) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a 76 °C durante 13 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró, el producto previamente retenido por el filtro se puso en el residuo y se añadió agua para disolver el producto recogido. La disolución se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título (51,5 g).
[α]_D²⁵ = +8° (C = 1,0, cloroformo).

[Ejemplo de Referencia 19]

(1S,3R,4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo:

El compuesto 10 (51,2 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 y el dicarbonato de di-terc-butilo (68,1 g) se disolvieron en acetato de etilo (1000 ml), se añadió paladio al 5% sobre carbono (5,0 g) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente a presión de hidrógeno de 7 kg/cm². Después de retirar la materia insoluble por filtración, el disolvente se destiló a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 3:1) y se añadió hexano para solidificarlo para obtener el compuesto del título (46,9 g).
[α]_D²⁵ = +25° (C = 1,0, cloroformo).

[Ejemplo de Referencia 20]

(1S,3R,4S)-4-Azido-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-ciclohexanocarboxilato de etilo y (1S,3R,4R)-4-azido-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo:

El compuesto (53,5 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 19 y trietilamina (130 ml) se disolvieron en cloruro de metileno (500 ml) y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (42 ml) durante 20 minutos enfriando de -10 °C a -15 °C. Después de agitar durante 20 minutos a la misma temperatura, la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota ácido clorhídrico 0,5N (800 ml) y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida para obtener (1S,3R,4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(metilsulfonil)oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo en bruto.

El producto en bruto obtenido anteriormente se disolvió en N,N-dimetilformamida (335 ml) y se añadió azida sódica (60,5 g) para agitar la mezcla de 67 °C a 75 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró para destilar 250 ml del disolvente, el producto retenido por el filtro se puso en el residuo y el producto recogido se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión

reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) para obtener los compuestos del título [configuración (1S,3R,4S), (18,4 g) y configuración (1S,3R,4R), (3,3 g)]. Configuración (1S,3R,4S): $[\alpha]_D^{25} = +62^\circ$ (C = 1,0, cloroformo). Configuración (1S,3R,4R): $[\alpha]_D^{25} = -19^\circ$ (C = 1,0, cloroformo).

5

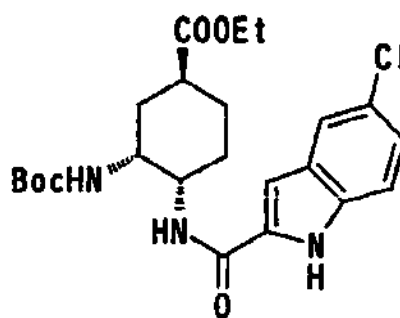
[Ejemplo de Referencia 21]

(1S,3R,4S)-9-Amino-3-[(terc-butoxicarbonil)amino] ciclohexanocarboxilato de etilo:

10 El compuesto (4,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 20 se disolvió en un disolvente mixto de etanol (150 ml) y acetato de etilo (150 ml) y se añadió paladio al 5% sobre carbono (0,5 g) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas en una atmósfera de hidrógeno (5 kg/cm²). Después de retirar la materia insoluble por filtración, el disolvente se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,2 g).

15 [Ejemplo de Referencia 22]

(1S,3R,4S)-3-[(Terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[5-cloroindol-2-il]carbonil]amino]ciclohexanocarboxilato de etilo:



20

El compuesto (4,2 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 21 se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), se añadieron ácido 5-cloroindolo-2-carboxílico (3,33 g), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (2,52 g) e hidroccloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,15 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 12 horas. Después de añadir a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 0,1N y de extraer la mezcla con cloruro de metileno, la fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (4,36 g).

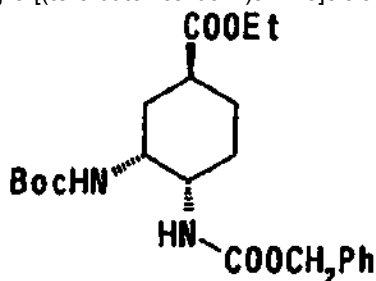
25

$[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$ (C = 1,0, cloroformo).

30

[Ejemplo de Referencia 23]

(1S,3R,4S)-4-[[Benciloxi]carbonil]amino]-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo:



35

El compuesto (3,10 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 21 se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y se añadió una disolución acuosa saturada (50 ml) de hidrogenocarbonato sódico. Después de añadir gota a gota cloruro de benciloxicarbonilo (1,71 ml) a la mezcla de reacción enfriando en hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadieron acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml) a la mezcla de reacción para llevar a cabo la separación del líquido. Después de secar la fase orgánica resultante sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida. Los sólidos depositados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (3,24 g).

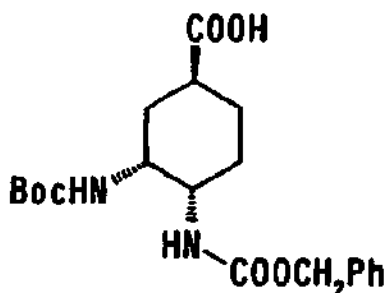
40

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,29-1,44 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,51-1,64 (1H, m), 1,72-2,10 (4H, m), 2,27-2,43 (1H, m), 3,60-3,73 (1H, m), 4,00-4,18 (3H, m), 4,62 (1H, s a), 5,01-5,13 (2H, m), 5,26 (1H, s a), 7,27-7,38 (5H, m).

45

[Ejemplo de Referencia 24]

Ácido (1S,3R,4S)-4-[[benciloxi]carbonil]3-amino)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico:

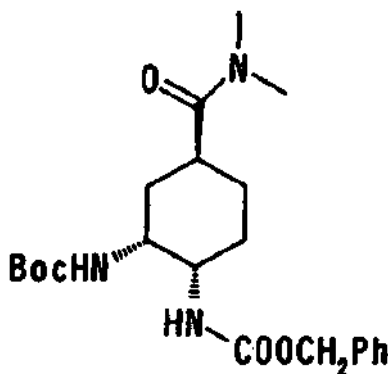


5 El compuesto (620 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 23 se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió una disolución acuosa (10 ml) de hidróxido de litio monohidrato (93 mg) para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de añadir adicionalmente hidróxido de litio monohidrato (217 mg) a la mezcla de reacción y de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con cloruro de metileno. Una fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título (600 mg).
 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,22-2,20 (6H, m), 1,44 (9H, s), 2,45 (1H, s a), 3,60-3,80 (1H, a), 4,09 (1H, s a), 4,66 (1H, s a), 5,00-5,20 (2H, m), 5,26 (1H, s a), 7,20-7,40 (5H, m).
 15 MS (ESI) m/z: 393 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 25]

(1S,2R,4S)-2-[(Terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilcarbamato de bencilo:

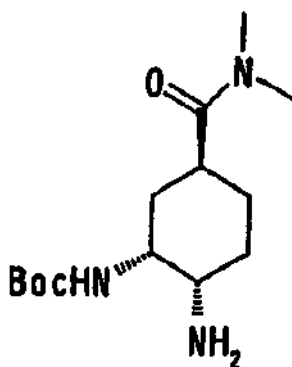
20



25 Después de suspender el compuesto (600 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 y el hidrocloreto de dimetilamina (240 mg) en cloruro de metileno (50 ml), se añadió a la suspensión una cantidad apropiada de tetrahidrofurano para preparar una disolución. A esta disolución se añadieron trietilamina (0,41 ml), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (422 mg) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (338 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron adicionalmente hidrocloreto de dimetilamina (480 mg) y trietilamina (0,82 ml) a la mezcla de reacción para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió en agua para separar una fase orgánica. Después la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N y con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 3:47 → 2:23) para obtener el compuesto del título (620 mg).
 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,20-1,50 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,50-2,10 (4H, m), 2,60 (1H, t a, J = 11,6 Hz), 2,93 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,70 (1H, s a), 4,14 (1H, s a), 4,65 (1H, s a), 5,00-5,30 (3H, m), 7,26-7,40 (5H, m).
 35 MS (ESI) m/z = 420 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 26]

(1R,2S,5S)-2-Amino-5-[(dimetilamino)-carbonil]ciclohexilcarbamato de terc-butilo:



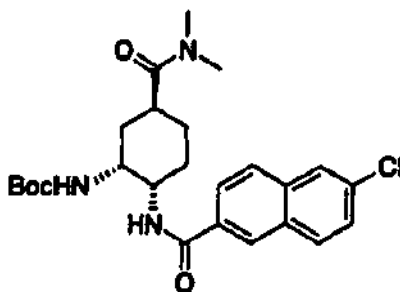
Se añadió paladio al 10% sobre carbono (57 g) a una disolución del compuesto (190 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 143 en metanol (8000 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a presión de hidrógeno (7 atm). Después de retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Después de añadir tolueno al residuo y de concentrar la mezcla a presión reducida, se añadió hexano (2500 ml) para solidificar el producto. El producto se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (121 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,20-1,77 (6H, m), 1,45 (9H, s), 2,20-2,35 (1H, a), 2,63-2,74 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,02-3,11 (2H, m), 3,74-3,82 (1H, m), 4,88-5,00 (1H, a).

MS (ESI) m/z: 286 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 27]

(1R,2S,5S)-2-[(6-Cloro-2-naftoíl)amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilcarbamato de terc-butilo:



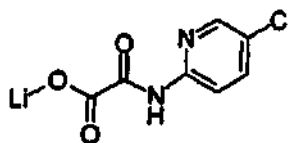
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 26 y de ácido 6-cloronaftaleno-2-carboxílico (Eur. J. Chem-Chim. Ther., 1984, Vol. 19, pp. 205-214) de una manera similar al Ejemplo de Referencia 22.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,30-2,00 (15H, m), 2,60-2,80 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,09 (3H, s), 4,00-4,20 (1H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,75-4,95 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,70-7,95 (5H, m), 8,31 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 474 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 28]

2-[(5-Cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetato de litio:



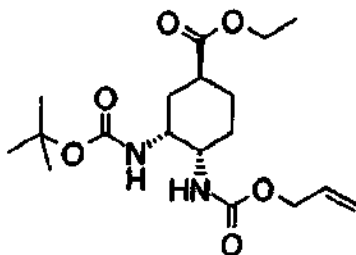
Se añadió gota a gota cloroacetato de metilo (78,7 ml) a una suspensión de 2-amino-5-cloropiridina (100 g) e hidrogenocarbonato sódico (78,4 g) en tetrahidrofurano (2000 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de añadir la mezcla de reacción a una mezcla de éter dietílico (2000 ml), cloruro de amonio (62,4 g) y agua (1000 ml), se llevó a cabo la separación del líquido. La fase acuosa resultante se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida para obtener 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetato de metilo (162 g). Se añadió agua (450 ml) e hidróxido de litio (18,2 g) a una disolución de este éster (160 g) en tetrahidrofurano (1800 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se destiló a presión reducida

y añadió hexano (3000 ml) al residuo resultante para agitar la mezcla durante 3 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron. Se añadió acetonitrilo (1000 ml) a los sólidos (190 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Los sólidos formados se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico (500 ml) y después se secaron para obtener el compuesto del título (158 g).

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 7,92 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 9,1, 0,5 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 2,7, 0,5 Hz), 10,19 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 29]

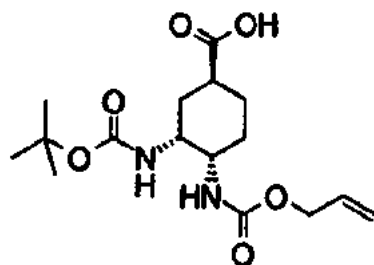
- 10 (1S,3R,4S)-4-[[Aliloxi]carbonil]amino]-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo:



- 15 Se añadió un catalizador de paladio al 10% sobre carbono (10,2 g) a una disolución del compuesto (10,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 23 en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (40 ml) y etanol (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 63 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de retirar el catalizador por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida. Después de disolver el aceite incoloro resultante en tetrahidrofurano (25 ml) y de añadir piridina (2,3 ml) a la disolución a temperatura ambiente, se añadió cloroformiato de alilo (2,70 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después de añadir hielo y acetato de etilo a la mezcla de reacción y de agitar la mezcla resultante durante 5 minutos, se añadió una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% para acidificar la mezcla. La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 40:1) para obtener el compuesto del título (6,03 g).
- 20
- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,31-1,40 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,51-1,65 (1H, m), 1,72-1,86 (1H, m), 1,89-2,10 (3H, m), 2,25-2,50 (1H, a), 3,63-3,72 (1H, m), 4,03-4,15 (1H, a), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,49-4,59 (2H, m), 4,60-4,75 (1H, m), 5,20 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,22-5,32 (1H, a), 5,29 (1H, dd, J = 17,1, 1,7 Hz), 5,85-5,97 (1H, m). -MS (ESI) m/z: 371 (M+H)⁺.

- 30 [Ejemplo de Referencia 30]

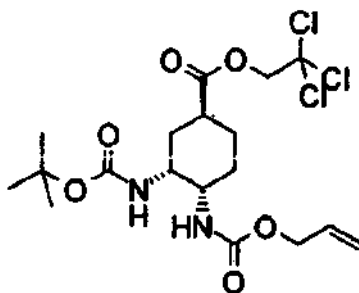
Ácido (1S,3R,4S)-4-[[aliloxi]carbonil]amino]-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico:



- 35 El compuesto del título se obtuvo partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 29 de una manera similar al proceso descrito en el Ejemplo de Referencia 24.
- RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,35-2,15 (6H, a), 1,45 (9H, s), 2,35-2,65 (1H, a), 3,65-3,75 (1H, m), 4,00-4,15 (1H, a), 4,48-4,63 (2H, m), 4,63-4,80 (1H, a), 5,03-5,33 (1H, a), 5,21 (1H, d, J = 10,3 Hz), 5,29 (1H, dd, J = 17,1, 1,5 Hz), 5,86-5,97 (1H, m).
- 40 MS (ESI) m/z: 343 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 31]

- 45 (1S,3R,4S)-4-[[Aliloxi]carbonil]-amino]-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de 2,2,2-tricloroetilo:



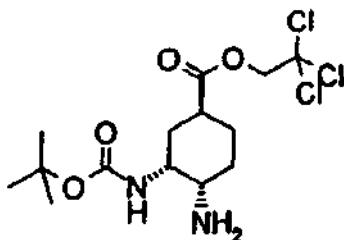
- 5 Se añadieron hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4,99 g), 1-hidroxi-benzotriazol (2,81 g), 2,2,2-tricloroetanol (4,15 ml) y 4-dimetilaminopiridina (4,15 g) a una disolución del compuesto (5,93 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 30 en N,N-dimetilformamida (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron a presión reducida.

10 El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 40:1) para obtener el compuesto del título (8,88 g).

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,35-1,50 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,55-1,73 (1H, m), 1,77-2,22 (4H, m), 2,50-2,65 (1H, a), 3,66-3,75 (1H, m), 4,05-4,20 (1H, m), 4,50-4,60 (2H, m), 4,60-4,80 (1H, a), 4,71 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,77 (1H, d, J = 11,8 Hz), 5,18-5,34 (1H, a), 5,20 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,30 (1H, dd, J = 17,4, 1,0 Hz), 5,86-5,97 (1H, m).
MS (ESI) m/z: 473 [(M+H)⁺, 3xCl³⁵], 475 [(M+H)⁺, 2xCl³⁵, Cl³⁷], 477 [(M+H)⁺, Cl³⁵, 2xCl³⁷].

[Ejemplo de Referencia 32]

- 20 (1S,3R,4S)-4-Amino-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de 2,2,2-tricloroetilo:

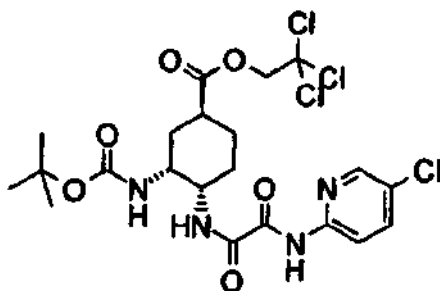


- 25 Se añadieron dietilamina (20 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (719 mg) a una disolución del compuesto (8,83 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 31 en tetrahidrofurano (35 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas en atmósfera de argón. Se añadió una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% a la mezcla de reacción para acidificarla y se añadió a esto éter dietílico. Después de lavar la fase acuosa resultante con éter dietílico, se añadió carbonato sódico a la fase acuosa para alcalinizarla y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La fase resultante de cloruro de metileno se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,35 g).

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,20-1,50 (3H, m), 1,46 (9H, s), 1,58-1,69 (1H, m), 1,70-1,81 (2H, m), 1,98-2,07 (1H, m), 2,22-2,31 (1H, m), 2,55-2,66 (1H, m), 2,97-3,04 (1H, m), 3,79-3,93 (1H, a), 4,70 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,75-4,85 (1H, a), 4,78 (1H, d, J = 12,0 Hz).
MS (ESI)-M/z: 389 [(M, H)⁺, 3xCl³⁵], 391 [(M+H)⁺, 2xCl³⁵, Cl³⁷], 393 [(M+H)⁺, Cl³⁵, 2xCl³⁷].

[Ejemplo de Referencia 33]

- 40 (1S,3R,4S)-3-[(Terc-butoxicarbonil)-amino]-4-({2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil)-amino)ciclohexanocarboxilato de 2,2,2-tricloroetilo:

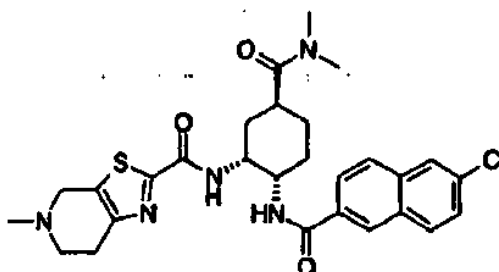


- 5 El compuesto del título se obtuvo por la condensación del compuesto 32 obtenido en el Ejemplo de Referencia 32 con el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 28 de una manera similar al proceso descrito en el Ejemplo de Referencia 16.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,46 (9H, s), 1,50-1,63 (1H, m), 1,65-1,79 (2H, m), 1,87-2,08 (2H, m), 2,10-2,22 (2H, m), 2,50-2,70 (1H, a), 3,94-4,02 (1H, m), 4,17-4,30 (1H, a), 4,73 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,78 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,90-8,07 (1H, a), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,72 (1H, s a).
MS (ESI) m/z: 571 [(M+H)⁺, 3xCl³⁵], 573 [(M+H)⁺, 2xCl³⁵, Cl³⁷], 575 [(M+H)⁺, Cl³⁵, 2xCl³⁷]

Ejemplo de Referencia 34

- 15 Hidrocloruro de N-((1R,2S,5S)-2-[(6-cloro-2-naftoíl)amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamida:



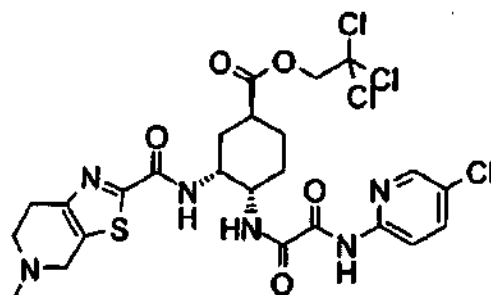
20 El compuesto (270 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 27 se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) y se añadió una disolución 1N de ácido clorhídrico (10 ml) en etanol para agitar la mezcla durante 90 minutos. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (7 ml). El compuesto (110 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 10, hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-
25 etilcarbodiimida (100 mg) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (70 mg) se añadieron para agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua para llevar a cabo la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 20:1 → 10:1). La base libre obtenida de esta manera se disolvió en metanol y se añadió una disolución 1N de ácido clorhídrico (0,30 ml) en etanol. El residuo se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (130 mg).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,45-1,60 (1H, m), 1,70-1,90 (3H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,81 (3H, s), 2,91 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,00-3,22 (3H, m), 3,53 (2H, a), 4,10-4,20 (1H, m), 4,30-4,70 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,33 (1H, s), 8,43(1H, d, J = 8,1 Hz), 8,52 (1H, d, J = 7,3 Hz).
MS (FAB) m/z: 554 (M+H)⁺.

35

Ejemplo de Referencia 35

- 40 (1S,3R,4S)-4-({2-[(5-Cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-3-[[[5-metil-4,6,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino]-ciclohexanocarboxilato de 2,2,2-tricloroetil:

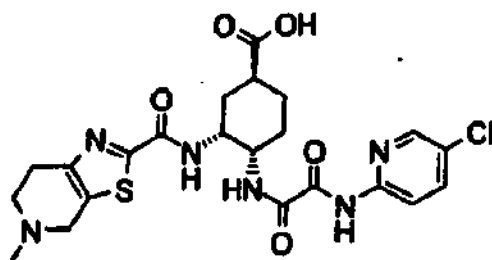


El compuesto del título se obtuvo tratando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 33 con ácido clorhídrico para desprotegerlo, condensando el compuesto desprotegido con el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 10 y entonces tratando de nuevo el producto de condensación con ácido clorhídrico de una manera similar al proceso descrito en el Ejemplo de Referencia 34.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,60-1,87 (2H, m), 2,04-2,15 (2H, m), 2,21-2,32 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,73-2,89 (3H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 3,71 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,73 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,08-4,16 (1H, m), 4,66-4,71 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,82 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,69 (1H, s).
 10 MS (ESI) m/z: 651 [(M+H)⁺, 3xCl³⁵], 653 [(M+H)⁺, 2xCl³⁵, Cl³⁷], 655 [(M+H)⁺, Cl³⁵, 2xCl³⁷].

(Ejemplo 1]

15 Ácido (1S,3R,4S)-4-({2-[5-cloropiridin-2-il]amino}-2-oxoacetil)amino)-3-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino]-ciclohexano carboxílico:



El compuesto (475 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 35 se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), se añadieron sucesivamente cinc (2,85 g) y ácido acético (5,7 ml) a la disolución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió Celite 545 (2,85 g) a la mezcla de reacción para retirar la materia insoluble por filtración. Después de concentrar el filtrado a presión reducida, se añadió cloruro de metileno al residuo resultante y se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico 1N con agitación para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 7. Después de separar una fase orgánica, se añadió suero salino saturado (50 ml) a la fase acuosa para llevar a cabo la extracción con cloruro de metileno. Las fases orgánicas resultantes se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 95:5 →9:1 →4:1) para obtener el compuesto del título (140 mg).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,50-1,80 (3H, m), 1,84-1,95 (1H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,15-2,30 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,40-2,50 (1H, m), 2,67-2,80 (2H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 3,66 (2H, m), 4,03 (1H, s a), 4,33 (1H, s a), 7,97-8,10 (2H, m), 8,45 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 6,8 Hz), 9,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,27 (1H, s a).
 30 MS (FAB) m/z: 521 [(M+H)⁺, ³⁵Cl], 523 [(M+H)⁺, ³⁷Cl].

[Ejemplo de Ensayo 1]

35 Determinación del efecto inhibidor del FXa humano (valor IC₅₀):

Unas disoluciones de DMSO al 5% (10 µl) de cada compuesto de ensayo, cuyas concentraciones se establecieron adecuadamente por etapas, tampón Tris (Tris 100 mM, cloruro potásico 200 mM, BSA al 0,2%, pH 7,4) (40 µl) y FXa humano 0,0625 U/ ml (Enzyme Research Laboratories, Inc., disuelto y diluido con tampón Tris) (10 µl) se pusieron respectivamente en los pocillos de una microplaca de 96 pocillos y se añadió una disolución acuosa 750 µM (40 µl) de S-2222 (Chromogenix Co.). Se midió la absorbancia a 405 nm durante 10 minutos a temperatura ambiente para determinar un aumento en la absorbancia (ΔDO/min). Como un control, se usó tampón Tris en lugar del compuesto de ensayo.

45 El porcentaje de inhibición (%) calculado usando la siguiente ecuación a la concentración final del compuesto de ensayo y la concentración final del compuesto ensayo se representaron en el eje de ordenadas y en el eje de abscisas de un papel de probabilidad normal logarítmica, respectivamente, para determinar la dosificación de un 50% de inhibición (valor IC₅₀).

50

$$\text{Porcentaje de inhibición (\%)} = \left[1 - \frac{(\Delta\text{DO}/\text{min del compuesto de ensayo})}{(\Delta\text{DO}/\text{min de control})} \right] \times 100$$

(Resultado)

Se puede demostrar que los compuestos desvelados en el presente documento tienen un potente efecto inhibidor del FXa.

5 [Ejemplo de Ensayo 2]

Determinación de la actividad anti-FXa en plasma de rata después de la administración por vía oral:

10 (A) Administración y extracción de sangre:

Una disolución del fármaco (1 mg/ml) obtenida mediante la disolución o la suspensión de un compuesto de ensayo (10 mg) en metilcelulosa al 0,5% (MC) se administró por vía oral a ratas (10 ml/kg). Después de 0,5, 1, 2 y 4 horas desde la administración del fármaco, la sangre (0,5 ml) se extrajo a través de la vena yugular usando una jeringa que contiene una disolución acuosa (50 µl) de citrato trisódico dihidrato al 3,13 % (p/v) (cantidad de sangre extraída: 0,45 ml). Para las ratas de un grupo de control, se llevó a cabo la misma extracción de sangre después de administrar una disolución de MC al 0,5%. Cada muestra de sangre se centrifugó a 1500 x g durante 10 minutos a 4 °C para separar el plasma y el plasma se conservó a -40 °C hasta que se usó en la siguiente determinación de la actividad anti-FXa en el plasma.

20 (B) Determinación de la actividad inhibidora del Fxa en el plasma:

En la determinación de la actividad anti-FXa en el plasma, se usó S-2222 como un sustrato. Se mezclaron tampón Tris (Tris 100 mM, cloruro potásico 200 mM, BSA al 0,2%, pH 7,4) (5456 µl), FXa humano (2,5 U/ml, 44 µl y agua (550 µl).

La disolución resultante de FXa humano se usó en el siguiente ensayo.

El plasma de rata (5 µl) obtenido de acuerdo con el procedimiento (A) descrito anteriormente se puso en pocillos en una microplaca de 96 pocillos y se añadieron secuencialmente la disolución de FXa humano descrita anteriormente (55 µl) y una disolución acuosa (40 µl) de S-2222 de concentración 750 µM. Inmediatamente después de esto, se midió la absorbancia a 405 nm a temperatura ambiente por medio de un espectrofotómetro SPECTRAMax 340 o 190 (Molecular Devices Co., U.S.A.), determinando de esa manera la velocidad de reacción (ΔDO/min).

La actividad anti-FXa, es decir, el porcentaje de inhibición (%) se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$35 \quad \text{Porcentaje de inhibición (\%)} = \frac{1 - (\Delta DO / \text{min de muestra})}{(\text{valor medio de } \Delta DO / \text{min del grupo de control})} \times 100$$

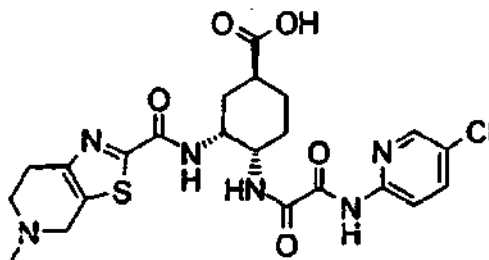
Susceptibilidad de Aplicación Industrial

40 Los derivados de diamina cíclicos descritos en el presente documento presentan un potente efecto inhibidor en el factor X activado de la coagulación sanguínea y son útiles como medicamentos, inhibidores del factor X activado de la coagulación sanguínea, anticoagulantes, agentes para la prevención y/o tratamiento de la trombosis o de la embolia, agentes para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad trombótica y agentes para la prevención y/o tratamiento del infarto cerebral, embolia cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho, infarto pulmonar, embolia pulmonar, enfermedad de Buerger, trombosis venosa profunda, síndrome de coagulación intravascular diseminada, formación de trombos después de la sustitución de válvulas o de articulaciones, formación de trombos y reoclusión después de la angioplastia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), formación de trombos durante la circulación extracorpórea o coagulación sanguínea en la extracción sanguínea.

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula estructural estereoquímica, que incluye una sal del mismo, que es:



5

2. Una composición que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicha composición comprende adicionalmente al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en cargas, diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, adyuvantes/aceleradores de la disolución, agentes de suspensión, agentes emulgentes, agentes humectantes, estabilizantes y conservantes.

15 4. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicha composición se presenta en forma de un comprimido, un gránulo, una cápsula, un polvo, una disolución, una suspensión, una emulsión, un aceite, un jarabe, un elixir, una pomada, un gel, una crema, una loción, un spray o un parche.

20 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicha composición es adecuada para la administración por vía oral, tópica o inyección.

6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 para su uso en el tratamiento de la trombosis o de la embolia mediante la administración a un mamífero, en necesidad de la misma, de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

25

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicha cantidad eficaz varía de 1 mg a 1000 mg al día de al menos un compuesto mencionado presente en dicha composición.

30 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicha cantidad eficaz varía de 0,1 mg a 200 mg por kg de peso corporal de dicho mamífero al día de al menos un compuesto mencionado presente en dicha composición.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la administración de dicha composición varía de una a cuatro veces al día.

35

10. Un proceso para la preparación de una composición, que comprende la combinación de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho proceso comprende adicionalmente la combinación con al menos un compuesto mencionado y dicho vehículo farmacéuticamente aceptable, al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en cargas, diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, adyuvantes/aceleradores de la disolución, agentes de suspensión, agentes emulgentes, agentes humectantes, estabilizantes y conservantes.