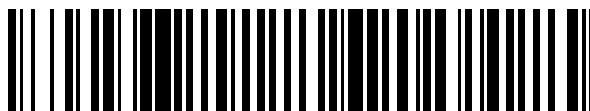


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 322**

51 Int. Cl.:

C07D 209/44 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2009 E 09709089 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2242740**

54 Título: **Derivados de SF5 como inhibidores de PAR-1, su preparación y utilización como medicamento**

30 Prioridad:

05.02.2008 EP 08290115

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.04.2013

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**HEINELT, UWE;
WEHNER, VOLKMAR;
HERMANN, MATTHIAS;
SCHOENAFINGER, KARL y
STEINHAGEN, HENNING**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

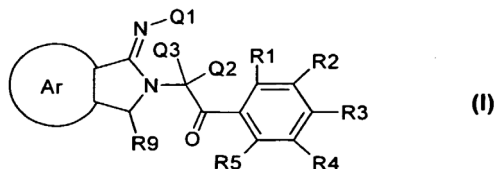
ES 2 400 322 T3

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 SF5 como inhibidores de PAR-1, su preparación y utilización como medicamento

La invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula I



5 en donde R1, R2, R3, R4, R5, R9, Ar, Q1, Q2 y Q3 tienen los significados indicados abajo. Los compuestos de la fórmula I tienen actividad antitrombótica e inhiben especialmente el receptor activado de proteasa 1 (PAR1). La invención se refiere, además, a un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula I y a su utilización como medicamento.

10 El receptor activado de proteasa 1 (PAR1) es un receptor de trombina que pertenece a la clase de receptores G acoplados a proteínas (GPCR). El gen para PAR1 se encuentra sobre el cromosoma 5q13, se compone de dos exones y cubre una región de aproximadamente 27 kb.

PAR1 se expresa entre otros, en células endoteliales, células musculares lisas, fibroblastos, neuronas y plaquetas sanguíneas humanas. Sobre las plaquetas sanguíneas, PAR1 es un importante receptor de la transmisión de señales, el cual está implicado en la iniciación de la agregación de plaquetas sanguíneas.

15 La activación de los PAR tiene lugar a través de la escisión proteolítica de una parte del término N de los PAR, por lo que se libera una nueva secuencia N-terminal, la cual activa después el receptor (Pharmacol Rev 54:203-217, 2002).

Para la supervivencia de los mamíferos la coagulación de la sangre es un importante proceso de control de la corriente sanguínea. El proceso de la coagulación y de la subsiguiente disolución del coágulo después de conseguida la curación de la herida se inicia tras una lesión de los vasos y se puede dividir en cuatro fases:

20 1. La fase de la constricción vascular: por ella se reduce la pérdida de sangre en el área lesionada.

2. La siguiente fase es la de la adhesión de plaquetas al colágeno liberado en el subendotelio. Esta adhesión primaria a la matriz activa las plaquetas, las cuales segregan después diferentes activadores, que llevan al refuerzo de la activación. Estos activadores estimulan además el ulterior reclutamiento de nuevas plaquetas hacia el lugar de la lesión del vaso y fomentan la agregación plaquetaria. Las plaquetas se agregan en el lugar de la lesión de la pared del vaso y forman un coágulo de plaquetas aún más esponjoso. Además de esto, la activación de las plaquetas lleva a la presentación de fosfatidilserina y fosfatidilinositol a lo largo de las superficies de las membranas celulares. La exposición de estos fosfolípidos es esencial para la unión y activación de complejos multienzimáticos de la cascada de coagulación de la sangre.

30 3. El agregado de plaquetas inicialmente aún suelto es reticulado por la fibrina. Cuando el trombo contiene solamente plaquetas y fibrina, se trata de un trombo blanco. Si adicionalmente existen glóbulos sanguíneos rojos, se trata de un trombo rojo.

4. Después de la curación de la lesión, el trombo se disuelve por acción de la proteína plasmina.

35 Dos vías alternativas conducen a la formación de un coágulo de fibrina, la vía intrínseca y la vía extrínseca. Esas vías se inician por diferentes mecanismos, sin embargo en una fase posterior convergen en un tramo común de la cascada de la coagulación. La formación de un trombo rojo o de un coágulo en la parte inferior de una anomalía de la pared del vaso sin lesión es el resultado de la vía intrínseca. La formación del coágulo de fibrina como respuesta a un daño tisular o a una lesión es el resultado de la vía extrínseca. Ambas vías contienen un mayor número de proteínas, que las conocidas como factores de coagulación.

40 La vía extrínseca requiere los factores de coagulación VIII, IX, X, XI y XII así como precalicreína, quininógeno de elevado peso molecular, iones calcio y fosfolípidos de las plaquetas. Cada una de estas proteínas conduce a la activación del factor X.

45 La vía intrínseca se inicia cuando la precalicreína, el quininógeno de elevado peso molecular, los factores XI y XII se unen a una superficie cargada negativamente. Este momento se define como fase de contacto. La exposición frente a un colágeno de la pared del vaso es el estímulo primario de la fase de contacto. El resultado de los procesos de la fase de contacto es la transformación de la precalicreína en calicreína, la cual activa a su vez el factor XII. El factor XIIa hidroliza más precalicreína a calicreína, de modo que la consecuencia es una activación. Al ir incrementándose

la activación del factor XII se llega a una activación del factor XI, que conduce a una liberación de bradiquinina, un vasodilatador. Con ello se llega a la finalización de la fase inicial de la vasoconstricción.

La bradiquinina procede del quinínogeno de elevado peso molecular. En presencia de iones Ca^{2+} el factor XIa activa el factor IX. El factor IX es una proenzima que contiene radicales (GLA) c-carboxiglutamato dependientes de la vitamina K. La actividad de la serinproteasa se manifiesta después de la unión de iones Ca^{2+} a estos radicales GLA. Varias de las serinproteasas de la cascada de coagulación (factores II, VII, IX y X) contienen radicales GLA de este tipo, dependientes de la vitamina K. El factor IXa escinde el factor X y conduce a la activación del factor Xa. Condición para la formación del factor IXa es la formación de un complejo de proteasa a partir de iones Ca^{2+} y los factores VIIIa, IXa y X en la superficie de las plaquetas activadas. Una de las reacciones de las plaquetas activadas es la presentación de fosfatidilserina y fosfatidilinositol a lo largo de las superficies. Solo la exposición de estos fosfolípidos hace posible la formación del complejo de proteasa. En este proceso, el factor VIII tiene la función de un receptor para los factores IXa y X. El factor VIII representa por lo tanto un cofactor en la cascada de coagulación. La activación del factor VIII con formación del factor VIIIa, el verdadero receptor, requiere solo una mínima cantidad de trombina. Por consiguiente, al ir aumentando la concentración de trombina, el factor VIIIa consiguientemente se sigue escindiendo por la trombina y se inactiva. Esta actividad dual de la trombina en relación con el factor VIII conduce a una autolimitación de la formación del complejo de proteasa y, con ello, a una limitación de la coagulación sanguínea.

En la activación de plaquetas sanguíneas humanas por trombina, los PAR1 y PAR4 juegan un papel central; la activación de estos receptores lleva a modificaciones morfológicas en las plaquetas sanguíneas, a la liberación de ADP y a la agregación de las plaquetas sanguíneas (Nature 413:26-27, 2001).

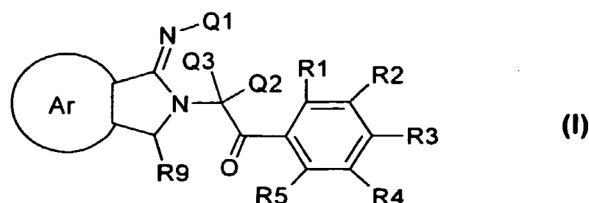
Inhibidores de PAR 1 se describen por ejemplo en las solicitudes de patente europea EP 1391451 ó EP1391452, en las solicitudes de patente americana US 6,063,847 y US 2004/0152736, así como en la solicitud internacional WO 03/089428.

Los compuestos de la fórmula I se caracterizan, en comparación con los compuestos de WO2006 051623 o EP 1391451, por una estabilidad metabólica incrementada, tal como se puede demostrar por ejemplo por ensayos in vitro en microsomas hepáticos. La estabilidad metabólica se puede determinar, por ejemplo por incubación del compuesto de la fórmula I en microsomas hepáticos en presencia o ausencia de NADPH.

Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I son adecuados tanto para la aplicación profiláctica como también terapéutica en personas que padecen enfermedades que van asociadas a trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o modificaciones fibróticas. Ejemplos de tales enfermedades son trombosis, trombosis venosa profunda, embolias pulmonares, infarto cerebral, infarto cardiaco, hipertensión sanguínea, enfermedades inflamatorias, reuma, asma, glomerulonefritis u osteoporosis. Los compuestos de la fórmula I se pueden emplear para la prevención secundaria y son adecuados tanto para una terapia aguda como también para una terapia de larga duración.

Los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar también en combinación con principios activos que actúen sobre otros principios antitrombóticos tales como PAR 1.

1) Por lo tanto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I



y/o a todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I y/o a mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o a una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, en donde

Ar representa un anillo condensado de benceno, piridina, pirimidina, piridazina o pirazina, en donde el anillo condensado no está sustituido o está sustituido una, dos, tres o cuatro veces, independientemente entre sí, con -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), -cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_6$), -O-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), -O-cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_6$), -alquilen($\text{C}_0\text{-C}_4$)- $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}11)\text{-R}12$, -alquilen($\text{C}_0\text{-C}_4$)- $\text{C}(\text{O})\text{-O}(\text{R}11)$, -alquilen($\text{C}_0\text{-C}_4$)- $\text{C}(\text{O})\text{R}11$, -alquilen($\text{C}_0\text{-C}_4$)- $\text{N}(\text{R}11)\text{-R}12$, -alquilen($\text{C}_0\text{-C}_4$)- $\text{N}(\text{R}11)\text{-C}(\text{O})\text{-R}12$, halógeno, OH, -CN, - NO_2 , - SO_2CH_3 , - SO_2CF_3 , - SF_5 , -Si[alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$)]₃, -alquilen($\text{C}_1\text{-C}_6$)-O-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), -arilo($\text{C}_6\text{-C}_{14}$), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -O-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), OH, cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_6$) u -O-cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_6$), -Het($\text{C}_4\text{-C}_{15}$), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre si, con -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), -cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_6$), OH, -O-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) u -O-cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_6$), ó

está sustituido con -O-alquilen($\text{C}_1\text{-C}_6$)-O-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$),

- 5 en donde alquilo, alquilenos y cicloalquilo no están sustituidos respectivamente o están sustituidos respectivamente, una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con halógeno -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆),
- Het(C₄-C₁₅), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre si, con halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), o está sustituido con -O-cicloalquilo(C₃-C₆),
- 10 en donde en alquilo, alquilenos o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,
- 15 Q1 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde respectivamente alquilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos, una, dos o tres veces, independientemente entre si, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,
- 20 Q2 y Q3 son iguales o diferentes e independientemente entre si representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆) o -cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,
- R11 y R12 independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₄), -alquilen(C₀-C₄)-Het(C₄-C₁₅), -SO₂CH₃ ó -SO₂CF₃, en donde en alquilo, alquilenos o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor, o
- 25 R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros, el cual se forma conjuntamente con el átomo de nitrógeno "N" o con el grupo "N-C(O)", formándose aminas, imidas o lactamas cíclicas, las cuales contienen hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O ó S, no estando sustituido el anillo o está sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en el alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,
- 30 R1, R2, R3, R4 y R5 son iguales o distintos e, independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -CN, -NO₂, -O-alquilo(C₁-C₆), -O-cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-N(R21)-R22, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-O(R21), halógeno, -SF₅, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-R21, -alquilen(C₀-C₄)-N(R21)-R22, -alquilen(C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -O-alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -O-alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₁-C₄), OH, cicloalquilo(C₃-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), -Si[-alquilo(C₁-C₄)]₃ ó -Het(C₄-C₁₅), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre si, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆),
- 35 en donde alquilo, alquilenos y cicloalquilo no están respectivamente sustituidos o están sustituidos una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆), -arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con halógeno, -alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆), u -O-cicloalquilo(C₃-C₆),
- 40 -Het(C₄-C₁₅), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre si, con halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₁-C₆), u está sustituido con -O-cicloalquilo(C₃-C₆),
- en donde en el alquilo, alquilenos o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,
- 45 con la condición de que al menos un R1, R2, R3, R4 o R5 represente -SF₅,
- R9 representa hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆),
- alquilen(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -O-alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₁-C₄), OH, cicloalquilo(C₃-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆),
- 50 -alquilen(C₀-C₄)-Het(C₄-C₁₅), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre si, con halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), y en donde en el alquilo, alquilenos o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

R21 y R22 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₄), -alquilen(C₀-C₄)-Het(C₄-C₁₅), SO₂CH₃ o SO₂CF₃, en donde alquilo, alquileno o cicloarilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor, o

5 R21 y R22 en los fragmentos "N(R21)-R22" y N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros, el cual se forma conjuntamente con el átomo de nitrógeno "N" o con el grupo "N-C(O)", formándose aminas, imidas o lactamas cíclicas, las cuales contienen hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O ó S, no estando sustituido el anillo o está sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en el alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

10 2) se prefiere un compuesto de la fórmula I, en donde

Ar representa un anillo de benceno o de piridina condensado, en donde el anillo condensado no está sustituido o está sustituido una, dos, tres o cuatro veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -CN, -O-alquilo(C₁-C₆), -O-cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-O-(R11), -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-R11, SO₂CH₃, -alquilen(C₀-C₄)-N(R11)-R12, -alquilen(C₀-C₄)-N(R11)-C(O)-R12, halógeno, -SO₂CF₃, -Si[-alquilo(C₁-C₄)]₃, -alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -O-alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₁-C₄), OH, cicloalquilo(C₃-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), -Het(C₄-C₁₅), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), o está sustituido con -O-alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),

20 en donde alquilo, alquileno y cicloalquilo no están sustituidos respectivamente o están sustituidos respectivamente, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con halógeno -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆),

25 -Het(C₄-C₁₅), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), o está sustituido con -O-cicloalquilo(C₃-C₆),

en donde en alquilo, alquileno o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

30 Q1, Q2 y Q3 son iguales o diferentes e independientemente entre si representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆) ó -cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

R11 y R12 independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), -SO₂CH₃ ó -SO₂CF₃, en donde en alquilo, alquileno o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor, o

35 R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros, el cual se forma conjuntamente con el átomo de nitrógeno "N" o con el grupo "N-C(O)", formándose aminas, imidas o lactamas cíclicas, las cuales contienen hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O ó S, no estando sustituido el anillo o está sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en el alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

45 R1, R2, R3, R4 y R5 son iguales o distintos e, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -CN, -NO₂, -O-alquilo(C₁-C₆), -O-cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-N(R21)-R22, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-O-(R21), halógeno, -SF₅, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-R21, -alquilen(C₀-C₄)-N(R21)-R22, -alquilen(C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -O-alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -O-alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₁-C₄), OH, cicloalquilo(C₃-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), -Si[-alquilo(C₁-C₄)]₃ ó -Het(C₄-C₁₅), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆),

50 en donde alquilo, alquileno y cicloalquilo están respectivamente no sustituidos o están sustituidos una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆), -arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con halógeno, -alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆), u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), Het(C₄-C₁₅), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), ó

55 está sustituido con -O-cicloalquilo(C₃-C₆),

en donde en el alquilo, alquileno o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

con la condición de que al menos un R1, R2, R3, R3, R4 ó R5 represente $-SF_5$.

R9 representa hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆),

5 -alquilen(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -O-alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₁-C₄), OH, cicloalquilo(C₃-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆),

-alquilen(C₀-C₄)-Het(C₄-C₁₅), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre si, con halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), y en donde en el alquilo, alquileno o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

10 R21 y R22 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₄), -alquilen(C₀-C₄)-Het(C₄-C₁₅), SO₂CH₃ o SO₂CF₃, en donde alquilo, alquileno o cicloarilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor, o

15 R21 y R22 en los fragmentos "N(R21)-R22" y N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros, el cual se forma conjuntamente con el átomo de nitrógeno "N" o con el grupo "N-C(O)", formándose aminas, imidas o lactamas cíclicas, las cuales contienen hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O ó S, no estando sustituido el anillo o está sustituido una o dos veces, independientemente entre si, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en el alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

20 3) Particularmente preferido es un compuesto de la fórmula I, en donde

Ar representa un anillo de benceno o de piridina condensado, en donde el anillo condensado no está sustituido o está sustituido una, dos, tres o cuatro veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -CN, -O-alquilo(C₁-C₆), -O-cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-O-R11, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-R11, SO₂CH₃, -alquilen(C₀-C₄)-N(R11)-R12, -alquilen(C₀-C₄)-N(R11)-C(O)-R12, halógeno, -Si[-alquilo(C₁-C₄)]₃, -alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), u -O-alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),

25 en donde alquilo, alquileno y cicloalquilo no están sustituidos respectivamente o están sustituidos respectivamente, una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con halógeno -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆),

30 -Het(C₄-C₁₅), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre si, con halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), o está sustituido con -O-cicloalquilo(C₃-C₆),

35 en donde en alquilo, alquileno o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

Q1, Q2 y Q3 son iguales o diferentes e independientemente entre si representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆) ó -cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

40 R11 y R12 independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆) ó -SO₂CH₃, en donde en alquilo, alquileno o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor, o

45 R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros, seleccionado del grupo azetidilo, porrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en el alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

50 R1, R2, R3, R4 y R5 son iguales o distintos e, independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -CN, -NO₂, -O-alquilo(C₁-C₆), -O-cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-N(R21)-R22, -SO₂CH₃, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-O-R21, halógeno, -SF₅, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-R21, -alquilen(C₀-C₄)-N(R21)-R22, -alquilen(C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -O-alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -Si[-alquilo(C₁-C₄)]₃ ó -Het(C₄-C₁₅),

en donde alquilo, alquileo y cicloalquilo no están respectivamente sustituidos o están sustituidos una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), OH, cicloalquilo(C₃-C₆), -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en el alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

5 con la condición de que al menos un R1, R2, R3, R4 ó R5 represente -SF₅.

R9 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆) ó -cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en el alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

10 R21 y R22 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₄), -alquilen(C₀-C₄)-Het(C₄-C₁₅), SO₂CH₃ ó SO₂CF₃, en donde en alquilo, alquileo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor, o

15 R21 y R22 en los fragmentos "N(R21)-R22" y N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros, seleccionado del grupo azetidilo, porrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en el alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

4) La invención se refiere además a un compuesto de la fórmula I, en donde

Ar representa un anillo de benceno condensado, en donde el anillo condensado no está sustituido o está sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con -O-alquilo(C₁-C₆), -C(O)-N(R11)-R12 o halógeno.

20 Q1, Q2 y Q3 son iguales y representan respectivamente un átomo de hidrógeno,

R11 y R12 independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno ó -alquilo(C₁-C₆),

R1, R2, R3, R4 y R5 son iguales o distintos e, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -O-alquilo(C₁-C₆), halógeno, -SF₅, -alquilen(C₀-C₄)-N(R21)-R22, -O-alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆) ó -alquilen(C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-R22,

25 con la condición de que al menos un R1, R2, R3, R4 ó R5 represente -SF₅.

R9 representa un átomo de hidrógeno,

R21 y R22 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), CF₃ ó SO₂CH₃, en donde en alquilo, alquileo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor, o

30 R21 y R22 en el fragmento "N(R21)-R22" representa un anillo, seleccionado del grupo azetidilo, porrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo.

5) Extraordinariamente preferidos son los compuestos de la fórmula I, en los que están comprendidos los siguientes compuestos,

35 2-(1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-(3-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona en forma de hidrobromuro,

metilamida del ácido 2-[2-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,

metilamida del ácido 6-etoxi-3-imino-2-[2-(3-metilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,

40 metilamida del ácido 6-etoxi-3-imino-2-[2-[3-pentafluorosulfanil-5-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-fenil]-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,

metilamida del ácido 6-etoxi-2-(2-[3-[etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-5-pentafluorosulfanil-fenil]-2-oxo-etil)-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,

45 metilamida del ácido 6-etoxi-2-[2-(3-etilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de hidrocloreuro,

metilamida del ácido 2-[2-(3-amino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,

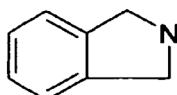
- metilamida del ácido 2-[2-(3-acetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,
- 2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-metilamino-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-etanona
- 5 metilamida del ácido 6-etoxi-3-imino-2-[2-[3-dimetanosulfonilamino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,
- metilamida del ácido 2-[2-[3-acetil-metil-amino]-5-pentafluorosulfanil-fenil]-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,
- N-[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-N-metil-acetamida,
- N-[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-isobutiramida,
- 10 N-[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida, en forma de hidrobromuro,
- N-[5-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-4-metil-2-pentafluoro-sulfanil)-fenil]-acetamida,
- 1-[5-amino-2-metil-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- N-[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-pentafluorosulfanil-fenil]-3,3-dimetilbutiramida,
- 15 1-[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-pentafluorosulfanil-fenil]-pirrolidin-2,5-diona,
- 1-[2-amino-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- 1-[2-amino-5-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- 2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona,
- 20 [3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-amida del ácido ciclobutano-carboxílico, en forma de hidrocloreuro,
- [3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico, en forma de hidrocloreuro,
- 2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona,
- 25 metilamida del ácido 6-etoxi-3-imino-2-[2-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,
- 1-[3-bromo-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- 1-[3-cloro-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- 1-[2-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- 1-[2-cloro-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- 30 2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona, ó
- 2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-(2-metoxi-etoxi)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona, en forma de hidrocloreuro,
- Bajo la expresión "alquilo(C₁-C₄)" ó "alquilo(C₁-C₆)" se entienden radicales hidrocarburo cuya cadena de hidrocarburo es lineal o ramificada y contiene 1 a 4 ó 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, 2,3-dimetilbutilo ó neohexilo.
- 35
- Bajo la expresión "alquileno(C₁-C₄)" se entienden radicales hidrocarburo cuya cadena de hidrocarburo es lineal o ramificada y contiene 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, 1-metilmetileno, propileno, isopropileno, 1-metiletileno, butileno, 1-propilmetileno, 1-etil-1-metilmetileno, 1,2-dimetiletileno, 1,1-dimetilmetileno, 1-etiletileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, "-C_o-alquileno" en un enlace covalente.
- 40
- Bajo la expresión "-O-alquilo(C₁-C₆)" se entienden radicales alcoxi cuya cadena de hidrocarburo es lineal o ramificada y contiene 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, 1-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, 1-hexoxi, 2-hexoxi o 3-hexoxi.

Bajo la expresión "cicloalquilo(C₃-C₆)" se entienden radicales como compuestos que se derivan de monociclos de 3 a 6 miembros tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano.

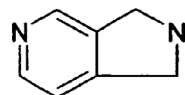
Bajo la expresión "-O-cicloalquilo(C₃-C₆)" se entienden radicales cicloalcoxi como compuestos que se derivan de monociclos de 3 a 6 miembros tales como ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi o ciclohexoxi.

- 5 Bajo la expresión "arilo(C₆-C₁₄)" se entienden radical de hidrocarburos aromáticos con 6 a 14 átomos de carbono en anillo. Radicales arilo(C₆-C₁₄) son por ejemplo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antrilo o fluorenilo. Radicales naftilo y especialmente radicales fenilo son radicales arilo preferidos.

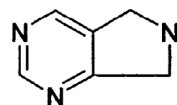
10 Bajo la expresión "Ar representa un anillo de benceno condensado" se entienden sistemas anulares bicíclicos, los cuales junto con el anillo del dihidropirrol en la fórmula I forman un anillo de 2,3-dihidro-1H-isoindol, el cual presenta la siguiente estructura:



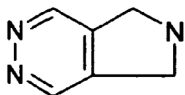
Para el caso en que "Ar representa un anillo de piridina condensado" se entienden sistemas anulares bicíclicos que, junto con el anillo del dihidropirrol en la fórmula I forman, por ejemplo, un anillo de 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina, el cual presenta la siguiente estructura:



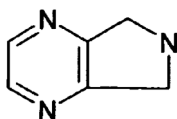
- 15 Para el caso en que "Ar representa un anillo de pirimidina condensado" se entienden sistemas anulares bicíclicos que, junto con el anillo del dihidropirrol en la fórmula I forman, por ejemplo, un anillo de 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidina, el cual presenta la siguiente estructura:



Para el caso en que "Ar representa un anillo de piridazina condensado" se entienden sistemas anulares bicíclicos que, junto con el anillo del dihidropirrol en la fórmula I forman, por ejemplo, un anillo de 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]piridazina, el cual presenta la siguiente estructura:



- 20 Para el caso en que "Ar representa un anillo de pirazina condensado" se entienden sistemas anulares bicíclicos que, junto con el anillo del dihidropirrol en la fórmula I forman, por ejemplo, un anillo de 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]pirazina, el cual presenta la siguiente estructura:



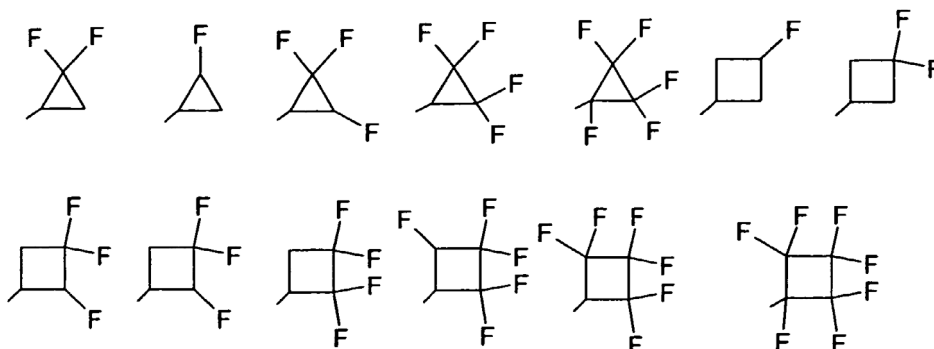
- 25 Bajo la expresión "Het(C₄-C₁₅)" se entienden sistemas anulares con 4 a 15 átomos de carbono, los cuales se presentan en uno, dos o tres sistemas anulares unidos entre sí, y los cuales según el tamaño del anillo contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o distintos de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de estos sistemas anulares son los radicales acridinilo, azepinilo, azetimidilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínulo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, quinolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3b]tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínulo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isoquinolinilo, isocromanilo, iso-indazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopirrol,
- 30
- 35
- 40

tienopiridina, tienotiazolilo, tienotiofenilo, tiomorfolinilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o xantenilo.

Bajo las expresiones "R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y "N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros, el cual se forma junto con el átomo de nitrógeno "N" o del grupo "N-C(O)", formándose aminas, imidas o lactamas cíclicas, las cuales contienen hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O, S", ó "R11 y R12 en los fragmentos "N(R21)-R22" y "N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros, el cual se forma junto con el átomo de nitrógeno "N" o del grupo "N-C(O)", formándose aminas, imidas o lactamas cíclicas, las cuales contienen hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O, S", se entienden, por ejemplo, sistemas anulares como aminas cíclicas tales como acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo, en el caso de las imidas, radicales tales como pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo y, en el caso de las lactamas, radicales tales como pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo, morfolin-3-onilo. Bajo la transcripción "alquilo, alquileo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno están reemplazados total o parcialmente por flúor" se entiende un radical alquilo, alquileo o cicloalquilo parcial o totalmente fluorado, el cual, por ejemplo para alquilo, se deriva de los siguientes radicales -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂, -CF₂-CF₂-CH₂F, -CH(CF₃)₂, -CH(CFH₂)₂, -CH(CFH₂)(CHF₂), -CH(CFH₂)(CF₃), -CH(CFH₂)(CH₃), -CH(CHF₂)(CH₃), -CH(CF₃)(CH₃), -CF(CF₃)₂, -CF(CHF₂)₂, -CF(CFH₂)₂, -CF(CFH₂)(CHF₂), -CF(CFH₂)(CF₃), -CF(CFH₂)(CH₃), -CF(CHF₂)(CH₃), -CF(CF₃)(CH₃), así como las demás posibles combinaciones para butilo, pentilo y hexilo, que como propilo también pueden estar ramificados,

para alquileo se deriva, por ejemplo, de los siguientes radicales -CF₂-, -CHF-, -CHF-CF₂-, -CHF-CHF-, -CHF-CH₂-, -CF₂-CF₂-, -CF₂-CH₂F, así como las demás posibles combinaciones para propileno, butileno, pentileno y hexileno, los cuales también pueden estar ramificados,

y para cicloalquilo se deriva, por ejemplo, de los radicales



así como de los anillos mayores análogos ciclopentilo y ciclohexilo.

Bajo la expresión "halógeno" se entiende flúor, cloro, bromo o yodo, preferidos son flúor, cloro o bromo, especialmente flúor o cloro.

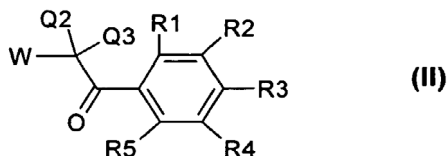
Las expresiones anteriormente descritas son también combinables arbitrariamente como tienen lugar, por ejemplo, en "alquileo(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆).

Los grupos funcionales de los compuestos intermedios utilizados, por ejemplo grupos amino o grupos carboxilo en los compuestos de la fórmula I, pueden ser enmascarados en este caso por grupos protectores adecuados. Grupos protectores adecuados para funciones amina son, por ejemplo, el grupo t-butoxicarbonilo, el grupo benciloxicarbonilo o el grupo ftalolilo, así como el grupo tritilo o el grupo tosilo. Grupos protectores adecuados para la función carboxilo son por ejemplo los ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo. Los grupos protectores se pueden introducir y separar por técnicas bien conocidas o las aquí descritas (véase Greene, T.W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª edición, Wiley-Interscience, o Kocienski, P. J.; *Protecting Groups* (2004), 3ª ed., Thieme). La expresión grupo protector puede comprender también los correspondientes grupos protectores ligados a polímeros.

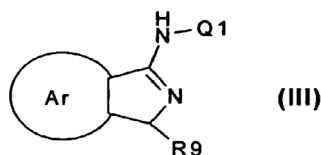
Los compuestos conformes a la invención se pueden preparar según procedimientos bien conocidos o según procedimientos aquí descritos.

La invención se refiere, además, a un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula I y/o de una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I y/o de una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, el cual se caracteriza porque

a) un compuesto de la fórmula II

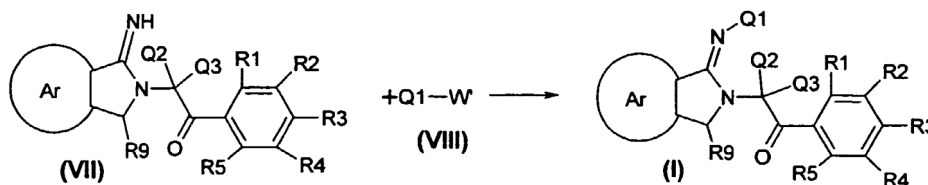


5 en donde R1, R2, R3, R4, R5, Q2 y Q3 se definen como en la fórmula I y W representa cloruro, bromuro, mesilato o tosilato, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



10 en donde Ar, R9 y Q1 se definen como en la fórmula I, con o sin adición de una base, en un disolvente para dar un compuesto de la fórmula I, o

b) un compuesto de la fórmula VII,



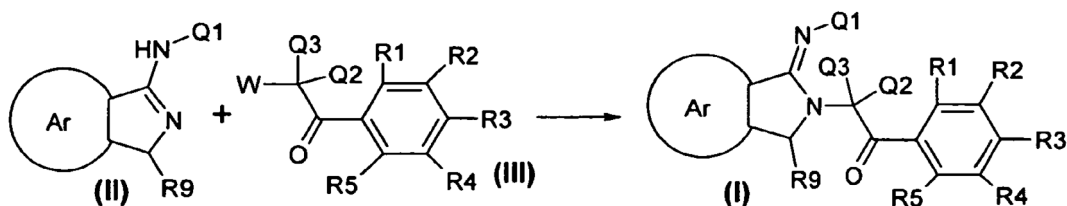
15 en donde R1, R2, R3, R4, R5, R9, Ar, Q1, Q2 y Q3 se definen como en la fórmula I, se hace reaccionar con el compuesto Q1-W', en donde W' significa cloruro, bromuro, mesilato, tosilato, metilsulfato o un buen grupo volátil parecido, con o sin adición de una base, para dar un compuesto de la fórmula I, ó

c) el compuesto de la fórmula I preparado según el procedimiento a) ó b) o bien se aísla en forma libre o se libera a partir de sales fisiológicamente no tolerables o, en el caso de la presencia de grupos ácidos o básicos se transforma en sales fisiológicamente tolerables, ó

20 d) un compuesto de la fórmula I preparado según los procedimientos a) ó b), o una fase precursora adecuada de la fórmula I que, en virtud de su estructura química, se presenta en formas enantioméricas o diastereoisoméricas, por formación de sales con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía en fases quirales estacionarias o derivatización mediante compuestos quirales enantioméricamente puros, tales como aminoácidos, separación de los diastereoisómeros así obtenidos, y escisión de los grupos de ayuda quirales, se separa en los enantiómeros o diastereoisómeros puros.

25 La invención se refiere, además, a un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula I según el esquema 1, en donde un R1, R2, R3, R4 ó R5 representa SF₅.

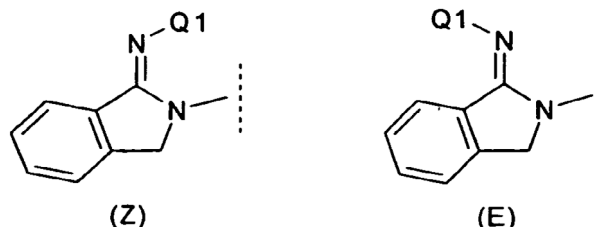
Esquema 1:



30 Los eductos II y III, en donde II se presenta eventualmente en forma de una sal, se hacen reaccionar en este caso a TA o a una temperatura ligeramente elevada de 40°C a 60°C, preferentemente si II se presenta como una sal, en

presencia de una base, preferentemente una base de Hünig, en un disolvente, preferentemente dimetilformamida (DMF) o dioxano, para dar el compuesto de la fórmula I. Los radicales R1, R2, R3, R4, R5, Ar y Q son como se definen en la fórmula I, W corresponde a un buen grupo volátil tal como cloruro, bromuro, mesilato o tosilato, preferentemente bromuro o mesilato.

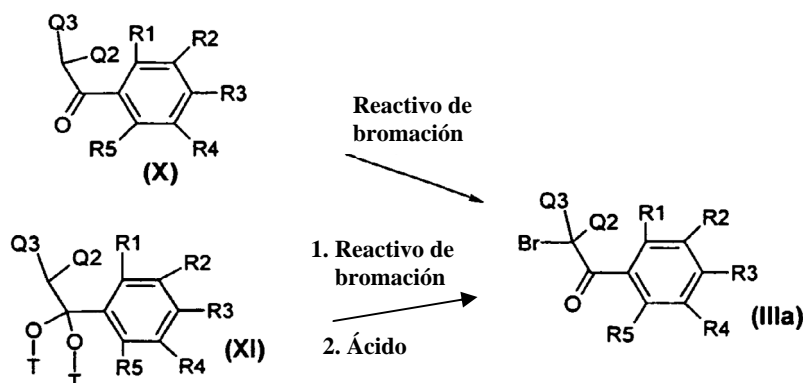
- 5 Los compuestos de la fórmula I se pueden presentar también, en parte, en formas isómeras, pudiendo estar configurado Q1 en la siguiente fórmula parcial de la fórmula I como (E) ó (Z):



- 10 Los compuestos de la fórmula II, en parte se pueden comprar o se pueden obtener según procedimientos conocidos en la bibliografía (documentos WO2006 018954/5, WO2006 018954, EP 1 391 451). A continuación se muestra un acceso a los derivados de pentafluorosulfanilo de la fórmula III –compuesto de la fórmula III en donde un R1, R2, R3, R4 ó R5 representa SF₅–.

En general, los acetilbromuros (W=Br) de los derivados de pentafluorosulfanilo de tipo IIIa, en donde un R1, R2, R3, R4 ó R5 representa SF₅, se pueden representar tal como se describe en el esquema 2).

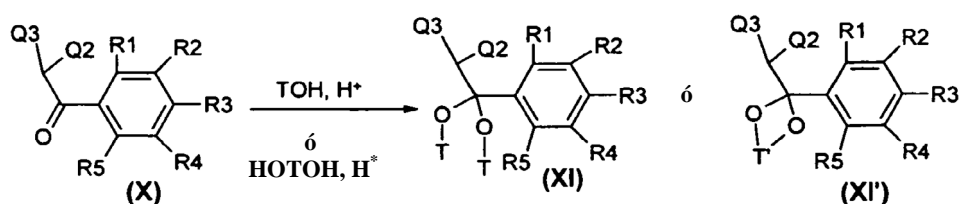
Esquema 2:



- 15 En este caso, los derivados de acetofenona de la fórmula X, en donde un R1, R2, R3, R4 ó R5 representa SF₅, o bien se pueden bromar directamente, por ejemplo con Br₂, N-bromo-succinimida (NBS) o fenil-trimetil-tribromuro, preferentemente en ácido acético glacial, metanol o en mezclas de metanol/THF, para dar compuestos de la fórmula IIIa, o bien los correspondientes cetales XI, en donde R1, R2, R3, R4 ó R5 representa SF₅, de los derivados de acetofenona X se broman con, por ejemplo los reactivos de bromación anteriores, preferentemente tribromuro de fenil-trimetilo. A continuación, para la obtención de los compuestos de la fórmula IIIa, se escinden los cetales en presencia de ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, preferentemente ácido sulfúrico.

- 25 Los cetales de la fórmula XI y XI' se pueden obtener partiendo de las cetonas de la fórmula X por reacciones de cetalización conocidas por el experto en la materia. La reacción para dar los compuestos de la fórmula XI se realiza preferentemente en metanol con metil-orto-formiato en presencia de ácido DL-10-canforsulfónico (esquema 3).

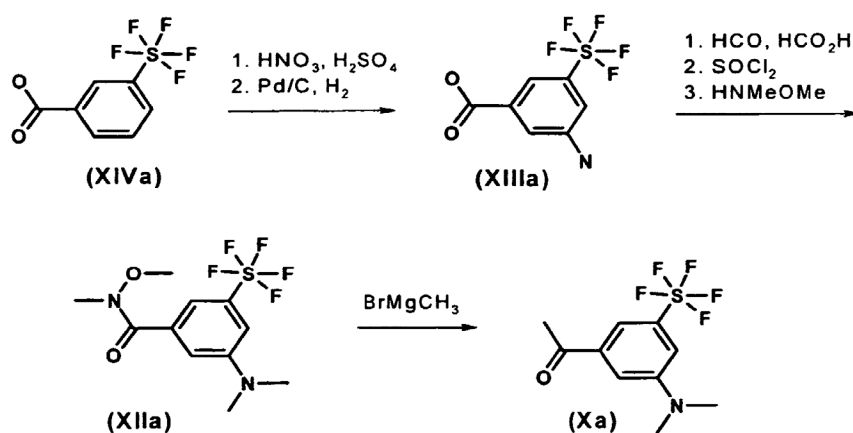
Esquema 3:



Los radicales R1, R2, R3, R4 ó R5, en donde un R1, R2, R3, R4 ó R5 representa SF₅, se definen como en la fórmula I. El radical T corresponde a un grupo alquilo (C₁-C₄). El radical T' corresponde a etileno, propileno o butileno o forma junto con el grupo -O-C-O- un anillo 1,3-dioxo con tamaño de anillo 5, 6 ó 7. Cetales de este tipo se obtienen por reacción con alquilenglicoles tales como etilenglicol, en presencia de ácidos como ácido sulfúrico o ácido para-toluenosulfónico y/o agentes sustractores de agua. En el caso más sencillo, se trabaja en tolueno, en presencia de cantidades catalíticas de ácido para-toluenosulfónico en el decantador de agua.

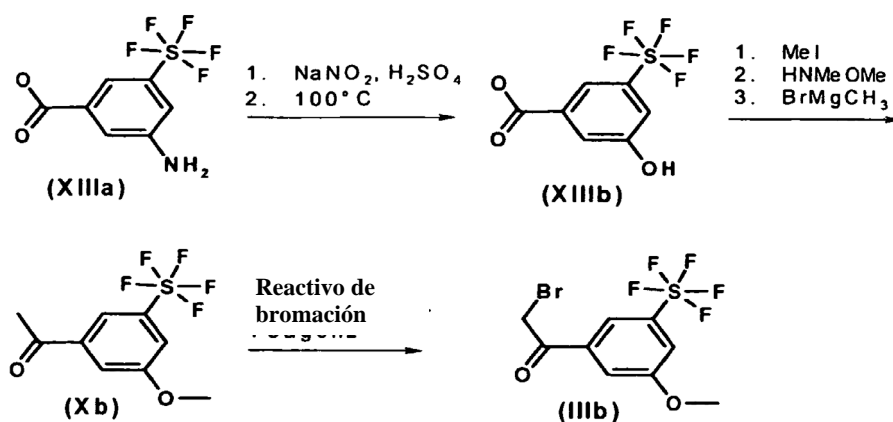
Compuestos de la fórmula X, sustituidos de forma más compleja, en donde un R1, R2, R3, R4 ó R5 representa pentafluorosulfanilo (SF₅), y al menos otro radical R1, R2, R3, R4 ó R5 tiene el significado de la fórmula I, se pueden obtener partiendo de derivados comerciales de pentafluorosulfanilo. Los derivados que no se pueden adquirir comercialmente se pueden obtener análogamente a procedimientos de preparación conocidos (Tetrahedron 56 (2000) 3399; Organic Letters 4 (17) (2002) 3013; WO 2005/047240). Para la 1-(3-dimetil-amino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona se muestra una vía de síntesis en el esquema 4.

Esquema 4:



Partiendo del ácido 3-(pentafluorosulfanil)-benzoico XIVa comercial, con las reacciones conocidas por el experto en la materia se procedió primero a nitrar y, a continuación, con paladio sobre carbón en presencia de hidrógeno se redujo a la amina. El ácido 3-amino-5-pentanosulfanil-benzoico XIIIa obtenido, se dimetiló después en el nitrógeno de la amina bajo las condiciones Eschweiler-Clark, el ácido carboxílico se convirtió con cloruro de tionilo en el cloruro de ácido y, a continuación, se hizo reaccionar con O,N-dimetil-hidroxilamina. La 3-dimetilamino-N-metoxi-5-pentafluorosulfanil-benzamida XIIa se transformó con bromuro de metilmagnesio en los respectivos derivados de pentafluorosulfanilo de la fórmula Xa.

Esquema 5:



Los derivados fenólicos del ácido 3-(pentafluorosulfanil)-benzoico de la fórmula XIIIb se pueden obtener tal como se muestra en el esquema 5, partiendo del ácido 3-amino-5-pentafluorosulfanil-benzoico XIIIa por diazotación y concentración por ebullición. La subsiguiente metilación, formación de la amida de Weinreb y reacción con bromuro de metilmagnesio proporciona el fenoléter Xb, el cual de forma correspondiente al esquema 2 se puede bromar para dar el acilbromuro IIIb.

Un compuesto de la fórmula I preparado según el esquema 1, o un precursor adecuado de la fórmula I, el cual en virtud de su estructura química se presenta en formas enantiómeras, se puede separar en las formas enantiómeras puras por formación de sales con ácidos o bases enantioméricamente puras, cromatografía en fases quirales estacionarias o derivatización mediante compuestos quirales enantioméricamente puros tales como aminoácidos, separación de los diastereoisómeros así obtenidos y escisión de los grupos quirales auxiliares (procedimiento c), o el compuesto de la fórmula I preparado según el esquema 1 o bien se puede aislar en forma libre o, en el caso de la presencia de grupos ácidos o básicos, se puede transformar en sales fisiológicamente tolerables (procedimiento d).

Los productos ácidos o básicos del compuesto de la fórmula I se pueden presentar en forma de sus sales o en forma libre. Se prefieren sales farmacológicamente tolerables, por ejemplo sales alcalinas o de metales alcalinotérreos o hidroclouros, sulfatos, semisulfatos, metilsulfonatos, p-toluenosulfonatos, todos los fosfatos posibles, así como sales de aminoácidos, de bases o ácidos carboxílicos naturales tales como lactatos, citratos, tartratos, acetatos, adipinatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, maleinatos o pamoatos.

La preparación de sales farmacológicamente tolerables a partir de compuestos de la fórmula I capacitados para formar sales, incluidas sus formas estereoisómeras, conforme a la etapa c) del procedimiento tiene lugar de manera en sí conocida. Si los compuestos de la fórmula I contienen una funcionalidad ácida, entonces con reactivos de carácter básico tales como hidróxidos, carbonatos, hidrógenocarbonatos, alcoholatos, así como amoniaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetilamina ó trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol, o también aminoácidos básicos como, por ejemplo, lisina, ornitina o arginina, se pueden formar sales estables alcalinas, alcalinotérreas o eventualmente sales de amonio sustituidas. Los grupos con carácter básico de los compuestos de la fórmula I forman con ácidos sales por adición de ácido. Para ello entran en consideración tanto ácidos inorgánicos como también orgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, hemisulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, 4-bromobencenosulfónico, ciclohexilamidossulfónico, trifluorometilsulfónico, 2-hidroxiitanosulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico, glicerolfosfórico, láctico, málico, adípico, cítrico, fumárico, maleico, glucónico, glucurónico, palmítico o trifluoroacético.

En la etapa d) del procedimiento, el compuesto de la fórmula I, siempre que se presente como mezcla de diastereoisómeros o de enantiómeros o que en la síntesis elegida resulte en forma de sus mezclas, se separa en los estereoisómeros puros, o bien por cromatografía sobre un material soporte eventualmente quiral o, siempre que el compuesto racémico de la fórmula I esté capacitado para la formación de sales, también se puede llevar a cabo una cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras formadas con una base o un ácido ópticamente activo como coadyuvante. Como fases estacionarias quirales para la separación cromatográfica de capa fina o en columna de enantiómeros, son adecuados, por ejemplo, los soportes de gel de sílice modificados (las denominadas fases Pirkle), así como carbohidratos de elevado peso molecular tales como triacetilcelulosa. Para fines analíticos también se pueden aplicar, después de la correspondiente derivatización conocida por el experto en la materia, métodos de cromatografía en gas sobre fases quirales estacionarias. Para la separación de los enantiómeros de los ácidos carboxílicos racémicos con una base ópticamente activa, por lo general obtenible comercialmente, tal como (-)-nicotina, (+) y (-)-feniletilemina, bases de quinina, L-lisina ó L- y D-arginina, se forman las sales diastereoisómeras de diferentes solubilidades, se aísla como sustancia sólida el componente menos soluble, el diastereoisómero más fácilmente soluble se separa de las aguas madre y, a partir de las sales diastereoisómeras así obtenidas, se obtienen los enantiómeros puros. En principio, de la misma manera, los compuestos racémicos de la fórmula I que contienen un grupo básico tal como un grupo amino, se pueden convertir con ácidos ópticamente activos tales como ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido D- y L-tartárico, ácido D- y L-láctico, así como ácido (+) y (-)-mandélico, en los enantiómeros puros. También los compuestos quirales, que contienen funciones alcohol o amina, se pueden convertir, con aminoácidos enantiopuros correspondientemente activados o eventualmente N-protegidos, en los correspondientes ésteres o amidas o, al revés, los ácidos carboxílicos quirales con aminoácidos enantiopuros carboxi-protegidos se pueden convertir en las amidas, o con ácidos hidroxicarboxílicos enantiopuros tales como ácido láctico se pueden convertir en los correspondientes ésteres quirales. Acto seguido, la quiralidad del radical aminoácido o alcohol introducido en forma enantiopura se puede utilizar para la separación de los isómeros, efectuando una separación de los diastereoisómeros, ahora presentes, por cristalización o cromatografía en fases estacionarias adecuadas y, después, la parte quiral de la molécula, portada conjuntamente, se escinde de nuevo por medio de métodos adecuados.

Además, en algunos de los compuestos de la fórmula I se da la posibilidad de emplear productos de partida diastereopuros o enantiopuros para la preparación del armazón estructural. Por ello, también se pueden emplear otros procedimientos o procedimientos simplificados para la purificación de los productos finales. Estos productos de partida se prepararon con anterioridad de forma enantiopura o diastereopura según procedimientos conocidos en la bibliografía. Esto puede significar especialmente, que en la síntesis de los armazones de base se utilizan o bien procedimientos enantioselectivos, o bien que se lleva a cabo una separación de enantiómeros (o diastereoisómeros) en una etapa temprana de la síntesis y no en la etapa de los productos finales. Del mismo modo, se puede conseguir una simplificación de las separaciones procediendo en dos o más etapas.

La invención se refiere también a medicamentos, caracterizados por un contenido eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o de una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I y/o de una forma

eventualmente estereoisómera del compuesto de la fórmula I, junto con un excipiente, un aditivo farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerable y/u otros principios activos y coadyuvantes.

5 En virtud de las propiedades farmacológicas, los compuestos conformes a la invención son adecuados, por ejemplo para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todas aquellas enfermedades que se pueden tratar por una inhibición del receptor 1 activado por la proteasa (PAR1). Así, los compuestos conformes a la invención son adecuados tanto para una aplicación profiláctica como también para una terapéutica en el ser humano. Son adecuados tanto para un tratamiento agudo como también para una terapia de larga duración. Los compuestos de la fórmula I se pueden emplear en pacientes que padecen de alteraciones del bienestar o enfermedades que van asociadas a trombosis, embolias, hipercoagulabilidad, modificaciones fibróticas o enfermedades inflamatorias.

10 A ellas pertenecen el infarto de miocardio, la angina de pecho y todas las demás formas del síndrome coronario agudo, el ataque de apoplejía, las enfermedades vasculares periféricas, la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar, los accidentes embólicos o trombóticos condicionados por arritmias cardíacas, los accidentes cardiovasculares como la reestenosis después de la revascularización, la angioplastia e intervenciones parecidas como los implantes de "stents" y operaciones de "bypass". Además, los compuestos de la fórmula I se pueden emplear en todas las intervenciones que llevan a un contacto de la sangre con superficies extrañas como en el caso de pacientes de diálisis y pacientes con catéteres de larga duración. Los compuestos de la fórmula I se pueden emplear para reducir el riesgo de trombosis tras intervenciones quirúrgicas como en el caso de operaciones de articulación de rodilla y cadera.

20 Los compuestos de la fórmula I son adecuados para el tratamiento de pacientes con coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros accidentes intravasculares que van asociados a una inflamación. Los compuestos de la fórmula I son adecuados, además, para la profilaxis y el tratamiento de pacientes con aterosclerosis, diabetes y síndrome metabólico y sus consecuencias. Alteraciones del sistema hemostático (por ejemplo depósitos de fibrina) se implicaron en mecanismos que conducen al crecimiento tumoral y a la metastación tumoral, así como en el caso de enfermedades articulares inflamatorias y degenerativas como artritis reumatoide y artrosis. Los compuestos de la fórmula I son adecuados para la ralentización o inhibición de estos procesos.

25 Otras indicaciones para el empleo de los compuestos de la fórmula I son las alteraciones fibróticas pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome del estrés respiratorio del adulto (ARDS) y del ojo como los depósitos de fibrina tras las operaciones oculares. Los compuestos de la fórmula I son también adecuados para la inhibición y/o el tratamiento de la formación de cicatrices.

30 La administración de los medicamentos conformes a la invención puede tener lugar por administración oral, inhalativa, rectal o transdermal o por inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa. Es preferida la administración oral. Es posible un recubrimiento de los "strends" y de otras superficies, que en el cuerpo entran en contacto con la sangre, con compuestos de la fórmula I. La invención comprende también un procedimiento para la preparación de un medicamento de la fórmula I, el cual se caracteriza porque al menos un compuesto de la fórmula I con un vehículo fisiológicamente tolerable y farmacéuticamente adecuado y eventualmente con otros principios activos, aditivos o coadyuvantes adecuados se lleva a una forma de administración adecuada.

35 Formas de preparación sólidas o galénicas son, por ejemplo, granulados, polvos, grageas, comprimidos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, zumos, suspensiones, emulsiones, gotas o soluciones inyectables, así como preparados con liberación retardada del principio activo, en cuya preparación encuentran aplicación los habituales coadyuvantes tales como excipientes, agentes disgregantes, aglomerantes, sustancias de revestimiento, agentes de expansión, de deslizamiento o lubricantes, saborizantes, edulcorantes e inductores de disolución. Como agentes frecuentemente utilizados se citan carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manita y otros azúcares, talco, albúmina de lecha, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites de origen animal y vegetal como aceite de hígado de bacalao, de girasol, de cacahuete o de sésamo, polietilenglicol y disolventes tales como, por ejemplo, agua esterilizada, solución fisiológica salina y alcoholes mono- o poli-valentes tal como glicerina.

40 Preferentemente, los preparados farmacéuticos se preparan y administran en unidades de dosificación, en donde cada unidad contiene, como componente activo, una determinada dosis del compuesto de la fórmula I conforme a la invención. En el caso de unidades de dosificación sólidas tal que comprimidos, cápsulas, grageas o supositorios, esta cantidad puede ser de hasta aproximadamente 1000 mg, pero preferentemente de aproximadamente 50 a 300 mg y en el caso de soluciones para inyección en forma de ampollas hasta aproximadamente de 300 mg, pero preferentemente de aproximadamente 10 a 100 mg.

45 Para el tratamiento de un paciente adulto de aproximadamente 70 kg de peso y según la eficacia del compuesto conforme a la fórmula I son indicadas dosis diarias de aproximadamente 2 mg hasta 1000 mg de principio activo, preferentemente de aproximadamente 10 mg hasta 500 mg. Sin embargo, en ciertas condiciones también pueden ser indicadas dosis diarias mayores o menores. La administración de la dosis diaria puede tener lugar tanto por una sola toma de una única unidad de dosificación o en unidades de dosificación menores, como también por dosis divididas en varias tomas a determinados intervalos.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar tanto en forma de monoterapia como también en combinación o conjuntamente con todos los antitrombóticos (anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria), trombolíticos (activadores de plasminógenos de cualquier tipo), otros principios activos profibrinolíticos, reductores de la presión sanguínea, reguladores del azúcar en sangre, reductores de lípidos y antiaritmicos. Como inhibidores de la agregación plaquetaria entran en consideración los inhibidores de la ciclooxigenasa 1 tales como aspirina, antagonistas P2Y₁₂ irreversibles tales como Clopidogrel o Prasugrel, antagonistas P2Y₁₂ reversibles tales como Cangrelor o AZD6140 y antagonistas de Tromboxano A₂/prostaglandin-H₂ como el Terutroban. Los efectos aditivos del bloqueo de PAR1 en combinación con el bloqueo de P2Y₁₂ ya pudieron ser demostrados (Eur. Herat J. 2007,28, Abstract supplement, 188).

10 Ejemplos

Por lo regular, los productos finales se caracterizaron por un método cromatográfico-espectroscópico de masas (acoplamiento LCUV/ESI-MS) y ¹H-RMN. Los compuestos se describen por indicación del correspondiente tiempo de retención en la corriente iónica (LCMS-Rt) y de la correspondiente señal M+H⁺ en caso de ionización positiva en el correspondiente espectro de masas. Si no se pudo obtener ninguna señal de masas M+H⁺, se indicaron alternativamente los datos ¹H-RMN. Las abreviaturas utilizadas o bien se indican o corresponden a las convenciones habituales. Si no se indica de otro modo, las separaciones cromatográficas se llevaron a cabo en gel de sílice con mezclas de acetato de etilo/heptano o diclorometano/metanol como eluyentes.

La evaporación de los disolventes se hizo por lo regular a presión reducida a 35°C hasta 45°C en el evaporador rotatorio y se describe con se "libera del disolvente", "concentra", "centrifuga", "lleva a sequedad" o con "separación o respectivamente evaporación del disolvente". Si no se indica de otro modo, los análisis LCUV/MS se llevaron a cabo bajo las siguientes condiciones:

Sistema:	Sistema Agilent HPLC 1100 acoplado a 1100 LC/MSD
Columna:	YMC J'sphere ODS H80 20x2,1 mm, material de embalaje 4 μ
Eluyente:	ACN:H ₂ O+0,05% de TFA (caudal 1 ml/min)
25 Gradiente:	4:96 (0 min) → 95:5 (2 min) → 95:5 (2,4 min) → 4:96 (2,45 min)
Ionización:	ESI ⁺

Alternativamente y caracterizado con "Met-b", se eligieron las siguientes condiciones:

Sistema:	Sistema Agilent HPLC 1200 acoplado a 6120 LC/MS
Columna:	Luna C18, 10 x 2,0 mm, material de embalaje 3 μm
30 Eluyente:	ACN:H ₂ O+0,05% de TFA (caudal 1,1 ml/min)
Gradiente:	7:93 (0 min) → 95:5 (1 min) → 95:5 (1,45 min) → 7,93 (1,5 min)
Ionización:	ESI ⁺

HPLC preparativa con fase inversa-(RP)-gel de sílice se llevó a cabo en las siguientes condiciones:

Método A, método estándar si en el texto no se indica de otro modo.

35 Columna:	Merck (Darmstadt) Purosphere® RP18 25x250 mm, 10μm μ
Eluyente:	ACN:H ₂ O+0,05% de TFA (caudal 25 ml/min)
Gradiente:	10:90 (0 min) → 90:10 (40 min)

Método B

Columna:	Merck (Darmstadt) Purosphere® RP18 25x250 mm, 10μm μ
40 Eluyente:	ACN:H ₂ O+0,05% de TFA (caudal 25 ml/min)
Gradiente:	0:100 (0 min) → 0:100 (5 min) → 20:80 (20 min)

En los ejemplos 22 d) y 23 c) se empleó el método C

Método C

Columna:	Agilent Prep-C18, 30x250 mm, 10 μ
----------	-----------------------------------

Eluyente: ACN:H₂O+0,05% de TFA (caudal 75 ml/min)

Gradiente: 10:90 (0 min) → 90:10 (12,5 min) → 90:10 (15 min) → 10:90 (15,5 min) → 10:90 (17,5 min)

5 Las reacciones tuvieron lugar en aparatos de reacción estándar tales como en uno o varios matraces de cuello alto, que si no descrito de otro modo, se adaptaban al requerimiento de un volumen de 5 ml a 2000 ml, y que según exigencias estaban dotados de separaciones, tapones, refrigerantes, agitadores y otros artículos de equipamiento. Si no se menciona de otro modo, todas las reacciones tuvieron lugar bajo argón como gas protector y se agitaron con agitadores magnéticos.

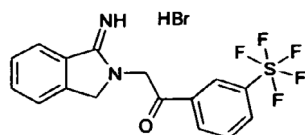
10 Las reacciones de microondas se llevaron a cabo en recipientes adaptados a su uso con 0,5 a 10 ml de capacidad de Emys Optimizer de Personal Chemistry.

Abreviaturas utilizadas:

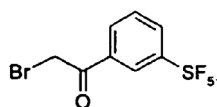
	abs.	absoluto
	ACN	acetoniitrilo
	Boc	butoxicarbonilo
15	DCM	diclorometano
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig)
	DME	dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
20	h	hora(s)
	EE	éster etílico del ácido acético
	LCMS-Rt	tiempo de retención del compuesto en la corriente iónica
	LCUV/MS	cromatografía de líquidos espectroscopía ultravioleta/de masas
	min	minuto(s)
25	MtB-Ether	terc-butilmetiléter
	MeOH	metanol
	TA	Temperatura ambiente (20°C a 25°C)
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

30 **Ejemplo 1**

2-(1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-(3-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona, en forma de hidrobromuro



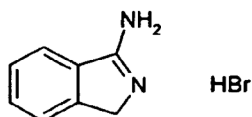
1a) 2-bromo-1-(3-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona



3-pentafluorosulfanil-acetofenona (400 mg) se dispusieron previamente en ácido acético glacial (10 ml) y se añadió lentamente, gota a gota, bromo (91 µl, disueltos en 1 ml de ácido acético glacial. Después de 4 horas de agitación a TA se dejó reposar durante una noche y después se liberó del disolvente. El residuo se recogió dos veces con tolueno y se llevó a sequedad. El producto bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 252 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,69 min [M+H]⁺: 324,9

1b) 3H-isoindol-1-ilamina, en forma de hidrocloreuro



Amoníaco (250 ml) se condensó en un matraz y a -78°C se añadió lentamente, gota a gota, en el espacio de 1,5h, bajo agitación α-bromo-o-tolunitrilo (20 g) disueltos en THF (100 ml). Después de una hora de agitación se separó el baño de refrigeración y se dejó reposar durante una noche, de manera que el amoníaco pudo evaporarse en su mayor parte. Al residuo se añadió agua, la mezcla obtenida se redujo en vacío y se le añadió éster acético. La fase de éster acético se separó y el residuo se volvió a extraer con éster acético. Las fases de éster acético reunidas se lavaron tres veces con agua y las fases acuosas se reunieron con el residuo acuoso. La fase acuosa se redujo a la mitad en vacío y después se liofilizó. Se obtuvieron 19,9 g del compuesto titular.

LCMS-Rt: 0,33 min [M+H]⁺: 133,1

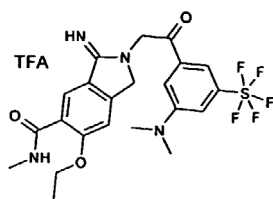
1c) 2-(1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-(3-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona, en forma de hidrobromuro

3H-isoindol-1-ilamina en forma de hidrobromuro (800 mg) se disolvió en un poco de agua, se añadieron lentejas de hidróxido de sodio sólidas y se extrajo varias veces con éster acético. Las fases de éster acético reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Una parte de la base libre obtenida (30 mg) se disolvió en THF absoluto (5 ml) y se añadió, gota a gota, bajo agitación 2-bromo-1-(3-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona (73 mg), disuelta en THF absoluto (1 ml). La mezcla se siguió agitando durante 6 h a TA y después durante el fin de semana se mantuvo en la nevera. EL precipitado formado se filtró con succión, se disolvió en una mezcla de agua/acetonitrilo y la solución se liofilizó. Se obtuvieron 58 mg del compuesto titular.

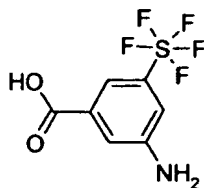
LCMS-Rt: 1,21 min [M+H]⁺: 377,0

Ejemplo 2

Metilamida de l ácido 2-[2-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de sal del ácido trifluoroacético



2a) Ácido 3-amino-5-pentafluorosulfanil-benzoico

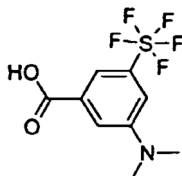


Ácido 3-pentafluorosulfanil-benzoico (3,0 g) se disolvió en ácido nítrico fumante (20 ml) y se agitó a TA bajo exclusión de humedad. Después se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) y se agitó a 75°C. Después de 6 h de agitación a 75°C se dejó reposar durante una noche, después se añadió más ácido sulfúrico (1,5 ml) y durante 8 h se calentó a 75°C bajo agitación. Después de una noche en reposo se vertió sobre agua de hielo y se agitó 2 h. La incipiente cristalización se completó en la nevera durante una noche. Después, el precipitado se filtró con succión y se secó en alto vacío. Se obtuvieron 2,7 g de ácido 3-pentafluorosulfanil-5-nitro-benzoico. Se pudieron obtener otros

530 mg a partir de las aguas madre después de extraer tres veces con cloruro de metileno, secar sobre sulfato de magnesio las fases de cloruro de metileno reunidas y concentrar el disolvente. A continuación, el ácido 3-pentafluorosulfanil-5-nitro-benzoico (2,7 g) se disolvió en metanol (70 ml), se añadió níquel Raney (aproximadamente 500 mg) y se hidrogenó bajo atmósfera de hidrógeno (balón de hidrógeno). Al cabo de 2 h se filtró con succión el catalizador y el residuo de filtración se lavó bien con metanol. El filtrado se concentró y se secó en alto vacío. Se obtuvieron 2,3 g de producto bruto, que se hicieron reaccionar directamente en la siguiente etapa.

LCMS-Rt: 1,21 min $[M+H]^+$: 264,0

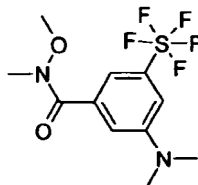
2b) Ácido 3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-benzoico



En dos recipientes para microondas se dispusieron respectivamente ácido 3-amino-5-pentafluorosulfanilbenzoico (800 mg), ácido fórmico (6 ml) y solución de formalina al 37% (4 ml). Los dos recipientes se calentaron después 30 min a 110°C. Tras enfriar, las dos soluciones se reunieron y se vertieron sobre agua de hielo. Después de extraer tres veces con éster acético, las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 1,76 g del compuesto titular, que se hicieron reaccionar directamente en la siguiente etapa.

LCMS-Rt: 1,48 min $[M+H]^+$: 292,0

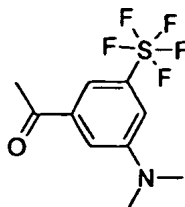
2c) 3-dimetilamino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-benzamida



Ácido 3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-benzoico (1,0 g) se disolvió en cloruro de metileno (60 ml). Bajo agitación se añadió cloruro de tionilo (5 ml) y se agitó 2 h a TA. Para completar la reacción se calentó a continuación a reflujo 3 h. Después de enfriar, el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), se le añadió N,O-dimetilhidroxilamina-hidrocloruro (315 mg) y base de Hünig (1 ml). Después de una hora de agitación el disolvente se evaporó, el residuo se recogió con éster acético y se lavó 5 veces con agua. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 980 mg del compuesto titular, que se hicieron reaccionar directamente en la siguiente etapa.

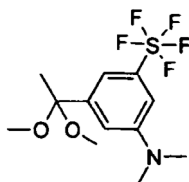
LCMS-Rt: 1,53 min $[M+H]^+$: 335,0

2d) 1-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona



3-dimetilamino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-benzamida (980 mg) se disolvió en THF abs. (50 ml) y a 0°C se añadió, gota a gota, bajo agitación solución de bromuro de metilmagnesio (2,1 ml; solución 3 M en dietiléter). Finalizada la adición se retiró el baño de hielo y se agitó durante 1 h a TA. Para completar la reacción se añadió más solución de bromuro de metilmagnesio (0,3 ml) y se siguió agitando 2 h más. Después de conservar en la nevera durante una noche, se añadió a la mezcla de reacción, bajo refrigeración, ácido clorhídrico 1 N. Después de la adición de agua y éster acético se extrajo aún dos veces con éster acético, las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (n-heptano/éster acético 100/0 a 50/50 en 30 min). Las fracciones que contienen el producto se reunieron, se eliminó el disolvente y el residuo se secó en alto vacío. Se obtuvieron 650 mg del compuesto titular.

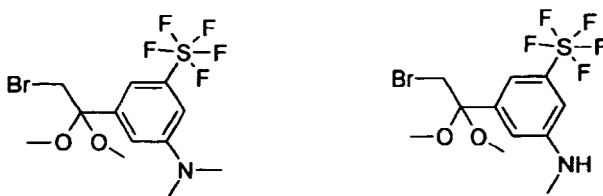
LCMS-Rt: 1,69 min

[M+H]⁺: 290,0**2e) [3-(1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-dimetil-amina**

5 1-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona (650 mg) se disolvió en metanol (50 ml) y bajo agitación se añadió trimetilortoformiato (715 mg) y ácido DL-10-canforsulfónico (10 mg). Al cabo de 3 h de agitación se añadió más ortoformiato (200 mg), se agitó durante 2 h y se dejó reposar durante una noche. Después se evaporó el disolvente y el residuo se secó en alto vacío. Se obtuvieron 730 mg de producto bruto, que se hicieron reaccionar directamente en la siguiente etapa.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,10 (1 H); 6,99 (1 H); 6,93 (1 H); 3,10 (6 H); 2,98 (6 H); 1,47 (3 H)

10 **2f) [3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-dimetil-amina y [3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-metil-amina**



15 [3-(1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-dimetil-amina (730 mg) se disolvieron en una mezcla de metanol (15 ml) y THF (15 ml). Bajo agitación se añadió tribromuro de fenil-trimetilo (818 mg). Después de 3 h, para completar la reacción, se añadió más tribromuro de fenil-trimetilo (205 mg) y se agitó durante 2 h a 60°C. Después de reposar durante una noche se añadieron solución de tiosulfato de sodio, agua y éster acético. La fase acuosa se extrajo todavía tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (n-heptano/éster acético 100/0 a 50/50 en 30 min). Las fracciones que contienen el producto se reunieron, se eliminó el disolvente y el residuo se secó en alto vacío. Se obtuvieron 490 mg del compuesto dimetilamino y 144 mg del compuesto monometilamino.

20

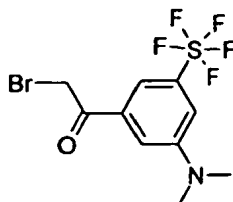
Derivado dimetilamino:

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,14 (1 H); 7,00 (1 H); 6,95 (1 H); 3,85 (2 H); 3,14 (6 H); 2,99 (6 H)

Derivado monometilamino:

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,02 (1 H); 6,91 (1 H); 6,84 (1 H); 6,34 (1 H); 3,80 (2 H); 3,14 (6 H); 2,71 (3 H)

25 **2g) 2-bromo-1-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona**



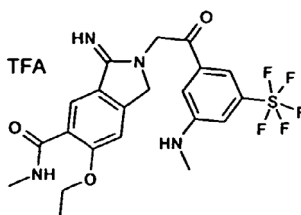
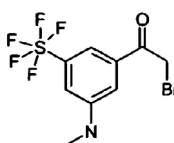
30 [3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-dimetil-amina (230 mg) se suspendió en agua (2,3 ml) y después bajo refrigeración se añadió, gota a gota, ácido sulfúrico concentrado (2,3 ml). Después de 2 h de agitación a TA se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo tres veces con éster acético. Las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se disolvió en acetonitrilo/agua, se congeló y durante una noche se liofilizó. Se obtuvieron 170 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,80 min

[M+H]⁺: 367,9

2h) Metilamida de l ácido 2-[2-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de sal del ácido trifluoroacético

Metilamida del ácido 3-amino-6-etoxi-1H-isoindol-5-carboxílico (15 mg, comprada en Chembiotec) se disolvió en DMF absoluto (2 ml) y bajo agitación se añadió, gota a gota, 2-bromo-1-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona (25 mg) disuelto en THF absoluto (2,5 ml). Puesto que al cabo de 3 h de agitación a TA y reposo durante una noche apenas se pudo apreciar una reacción, el disolvente se separó en vacío y el residuo se recogió en etanol y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 2 h la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía preparativa. La fracción que contiene el producto se liberó del acetonitrilo y se liofilizó. Se obtuvieron 2 mg del compuesto deseado. LCMS-Rt: 1,24 min $[M+H]^+$: 521,0

10 Ejemplo 3**Metilamida del ácido 6-etoxi-3-imino-2-[2-(3-metilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de sal del ácido trifluoroacético****3a) 2-bromo-1-(3-metilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona**

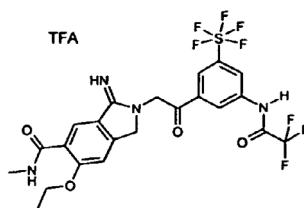
[3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-metil-amina (400 mg, ejemplo 2f) se suspendió en agua (4 ml) y después bajo refrigeración con hielo se le añadió ácido sulfúrico concentrado (4 ml). Después de 4 h de agitación a TA se vertió sobre agua de hielo, se ajustó a pH 8 con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 312 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,67 min $[M+H]^+$: 353,9

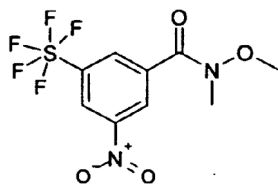
3b) Metilamida del ácido 6-etoxi-3-imino-2-[2-(3-metilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de sal del ácido trifluoroacético

Metilamida del ácido 3-amino-6-etoxi-1H-isoindol-5-carboxílico (40 mg, comprado en Chembiotek) se le añadió DMF absoluto (8 ml) y se añadió bajo agitación 2-bromo-1-(3-metilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona (61 mg) disueltos en DMF absoluto (1 ml). Después de 1 h de agitación y reposo durante una noche la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 50 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,23 min $[M+H]^+$: 507,0

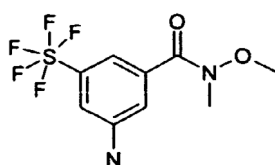
30 Ejemplo 4**Metilamida del ácido 6-etoxi-3-imino-2-[2-(3-pentafluorosulfanil-5-(2,2,2-trifluoroacetamino)-fenil)-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de sal del ácido trifluoroacético**

4a) N-metoxi-N-metil-5-nitro-3-pentafluorosulfanil-benzamida



Ácido 3-pentafluorosulfanil-5-nitro-benzoico (4,0 g, ejemplo 2a) se disolvió en cloruro de tionilo bajo agitación (25 ml) y se mantuvo a reflujo 10 h bajo exclusión de humedad. Después de reposar una noche a TA el cloruro de tionilo excedente se separó en vacío, el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (50 ml) y bajo agitación se le añadió N,O-dimetilhidroxilamina x HCl (1,25 g) y dietilisopropilamina (1,66 g). Tras 1 h de agitación a TA la mezcla se concentró en vacío, el residuo se disolvió en éster acético y se lavó 5 veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. Los 4,2 g de producto bruto obtenido se emplearon directamente en la siguiente etapa. LCMS-Rt: 1,50 min [M+H]⁺: 337,0

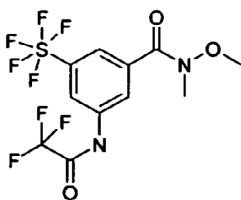
10 4b) 3-amino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-benzamida



N-metoxi-N-metil-5-nitro-3-pentafluorosulfanil-benzamida (4,2 g) se disolvió en metanol (120 ml) y se añadió níquel Raney (aproximadamente 700 mg). Con superposición de un balón de hidrógeno, se hidrogenó sobre un agitador magnético. Al cabo de 5 h el catalizador se separó por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo, se basificaron con solución de hidrógenocarbonato de sodio y se extrajeron tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 1,73 g del producto deseado.

LCMS-Rt: 1,27 min [M+H]⁺: 307,0

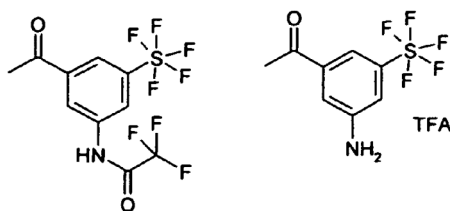
20 4c) N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-benzamida



3-amino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-benzamida (1,45 g) se disolvió en cloruro de metileno (15 ml) y bajo agitación se añadió, bajo exclusión de la humedad, trietilamina (0,8 ml) seguido de anhídrido del ácido trifluoroacético (0,85 ml). Al cabo de 3 h de agitación a TA y reposo durante una noche se añadieron agua y solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se separaron las fases y la fase de cloruro de metileno se lavó aún tres veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El producto obtenido (1,75 g) se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

LCMS-Rt: 1,53 min [M+H]⁺: 403,0

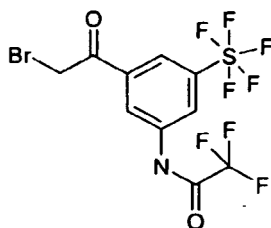
30 4d) N-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-acetamida y 1-[3-amino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona-sal del ácido trifluoroacético



5 N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-benzamida 540 mg) se disolvió en THF absoluto (30 ml) y a 0°C se agitó 30 min con hexametildisilazano de litio (312 µl, 23% en terc-butilmetiléter). A 0°C se añadió después, gota a gota, bajo agitación bromuro de metilmagnesio (2,5 ml, 3 M en dietiléter). Después de 6 h de agitación a TA y reposo durante una noche se añadió, gota a gota, bajo refrigeración, ácido clorhídrico 1 N, seguido de agua y éster acético. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo otras dos veces con éster acético. Las fases de éster acético reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo y se extrajeron tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 315 mg de N-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida LCMS-Rt: 1,60 min [M+H]⁺: 358,0

10 y 42 mg de 1-[3-aminol-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona-sal del ácido trifluoroacético LCMS-Rt: 1,37 min [M+H]⁺: 262,0

4e) N-[3-(2-bromo-acetil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida



15 N-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (110 mg) se disolvió en una mezcla de metanol (2 ml) y THF (2 ml). Bajo agitación se añadió tribromuro de fenil-trimetilo sólido (115 mg). Al cabo de 3 h de agitación y reposo durante una noche se añadió más tribromuro de fenil-trimetilo (29 mg) y se calentó a 60°C. Al cabo de 2 h la mezcla de reacción refrigerada se añadió a ácido cítrico diluido y se extrajo tres veces con éter acético. Después de evaporar el disolvente el residuo se disolvió en acetonitrilo (3 ml) y se añadió ácido sulfúrico 2 N (2 ml). Después de agitar 2 h se añadieron agua y éster acético, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo, se les añadió solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrajeron tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 58 mg del compuesto deseado.

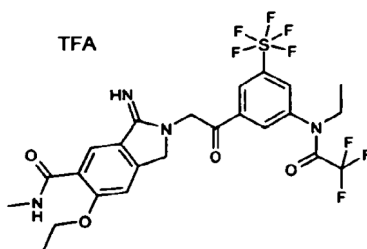
LCMS-Rt: 1,72 min [M+H]⁺: 436,0

4f) Metilamida del ácido 6-etoxi-3-imino-2-{2-[3-pentafluorosulfanil-5-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-fenil]-2-oxo-etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de sal del ácido trifluoroacético

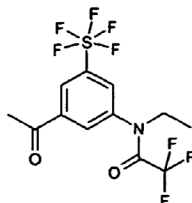
30 Metil amida del ácido 3-amino-6-etoxi-1H-isoindol-5-carboxílico (30 mg, comprado en Chembiotec) se hizo reaccionar con N-[3-(2-bromo-acetil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (50 mg) análogamente al ejemplo 3b). Se obtuvieron 31 mg del compuesto deseado LCMS-Rt: 1,30 min [M+H]⁺: 589,0

Ejemplo 5

Metilamida d el ácido 6-et oxi-2-(2-{3-[etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-5-pentafluorosulfanil-fenil}-2-oxo-etil)-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de sal del ácido trifluoroacético

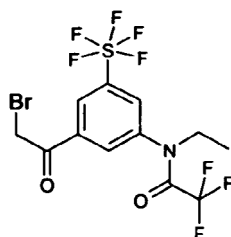


35

5a) N-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-N-etil-2,2,2-trifluoro-acetamida

5 N-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (100 mg, ejemplo 4d) se disolvieron en dimetoxietano absoluto (5 ml) aplicando microondas, y se le añadió carbonato de calcio pulverizado (40 mg). Tras la adición de yodoetano (60 μ l) la mezcla se calentó en el microondas 30 min a 100°C. A continuación, se añadió más yodoetano (60 μ l) y nuevamente se calentó a 100° durante 30 min. Este proceso se repitió todavía una vez más. Después, para su elaboración, la mezcla se vertió sobre una mezcla de agua, éster acético y HCl 1 N. Después de separar la fase orgánica se extrajo aún tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo, y se extrajeron tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 50 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,68 min

[M+H]⁺: 386,0**5b) N-[3-(2-bromo-acetil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-N-etil-2,2,2-trifluoro-acetamida**

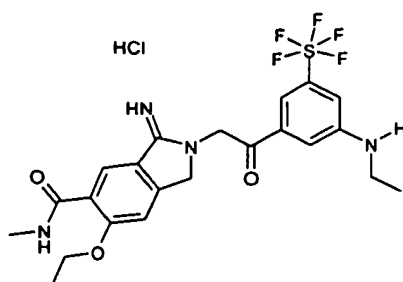
15 N-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-N-etil-2,2,2-trifluoro-acetamida (50 mg) se bromó análogamente al ejemplo 4e), elaborándose en este caso la reacción al cabo de 4 h de agitación a TA. Después de la purificación se obtuvieron 40 mg del producto deseado

LCMS-Rt: 1,79 min

[M+H]⁺: 464,0**20 5c) Metilamida del ácido 6-etoxi-2-(2-(3-[etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil)-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de sal del ácido trifluoroacético**

Metilamida del ácido 3-amino-6-etoxi-1H-isoindol-5-carboxílico (18 mg, comprado en Chembiotek) se hicieron reaccionar con N-[3-(2-bromo-acetil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-N-etil-2,2,2-trifluoro-acetamida (35 mg) análogamente al ejemplo 3b). Se obtuvieron 16 mg del compuesto deseado.

25 LCMS-Rt: 1,28 min

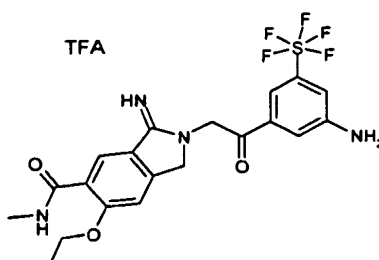
[M+H]⁺: 617,2**Ejemplo 6****Metilamida del ácido 6-etoxi-2-[2-(3-etilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de hidrocloreto,**

5 Metilamida del ácido 6-etoxi-2-(2-[3-[etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-5-pentafluorosulfanil-fenil]-2-oxo-etil)-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico- sal del ácido trifluoroacético (11 mg, ejemplo 5c) se le añadió agua (1,5 ml) y bajo agitación y refrigeración con hielo se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml). A continuación se calentó durante 5 h a 80°C. Después de enfriar, la solución se vertió lentamente bajo refrigeración con hielo y agitación en una mezcla de éster acético y lejía de sodio 10 N. La fase acuosa se extrajo 5 veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetonitrilo. Con HCl 0,1 N se ajustó a pH 2 y a continuación se liofilizó. Se obtuvieron 5 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,29 min [M+H]⁺: 521,1

10 Ejemplo 7

Metilamida de l ácido 2-[2-(3-amino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de sal del ácido trifluoroacético

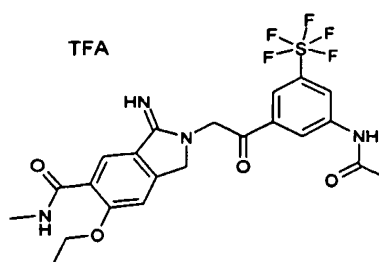


15 Metilamida del ácido 6-etoxi-3-imino-2-[2-[3-pentafluorosulfanil-5-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-fenil]-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico-sal del ácido trifluoroacético (20 mg, ejemplo 4f) se le añadió ácido sulfúrico 2 N (2 ml) y DMF (0,75 ml) y tras añadir una gota de ácido sulfúrico concentrado se calentó 3 h a 80°C. Después de enfriar, se ajustó a pH 9 con solución saturada de carbonato de potasio, y la fase acuosa se extrajo 3 veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 3,4 mg del producto deseado.

20 LCMS-Rt: 1,15 min [M+H]⁺: 493,0

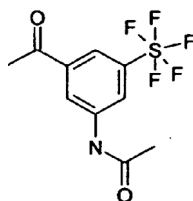
Ejemplo 8

Metilamida del ácido 2-[2-(3-acetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de sal del ácido trifluoroacético



25

8a) N-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida

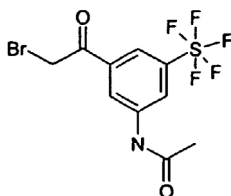


30 1-[3-amino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona-sal del ácido trifluoroacético (100 mg, ejemplo 4d) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) y se añadió trietilamina (120 µl). Bajo agitación se añadió después, gota a gota, anhídrido del ácido acético (30 µl). Tras 4 h de agitación se dejó reposar una noche y después se añadió más anhídrido acético (30 µl). Después de agitar otras 6 h, la mezcla de reacción se dejó reposar nuevamente una noche y

después se concentró. El residuo se recogió en éster acético y agua, se ajustó a pH 9 con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo otras dos veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 80 mg del producto deseado.

LCMS-Rt: 1,34 min [M+H]⁺: 304,0

5 **8b) N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil-fenil)]-acetamida**



10 N-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida (80 mg) se disolvió en una mezcla de metanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) y bajo agitación se añadió tribromuro de fenil-trimetilo (100 mg). Tras 5 h de agitación a TA se añadió más tribromuro de fenil-trimetilo (25 mg) y se calentó 2 h a 60°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en ácido sulfúrico 2 N y la fase acuosa se extrajo 3 veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo, se basificaron con hidrógenocarbonato de sodio y se extrajeron 3 veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 24 mg del compuesto deseado. LCMS-Rt: 1,49 min [M+H]⁺: 382,0

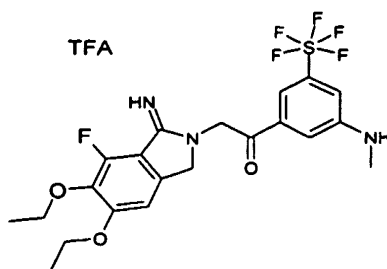
15 **8c) Metilamida del ácido 2-[2-(3-acetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de sal del ácido trifluoroacético**

Metilamida del ácido 3-amino-6-etoxi-1H-isoindol-5-carboxílico (13 mg, comprado en Chembiotek) se hizo reaccionar con N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil-fenil)]-acetamida (21 mg) análogamente al ejemplo 3b). Se obtuvieron 11 mg del compuesto deseado.

20 LCMS-Rt: 1,17 min [M+H]⁺: 535,0

Ejemplo 9

2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-metilamino]-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético

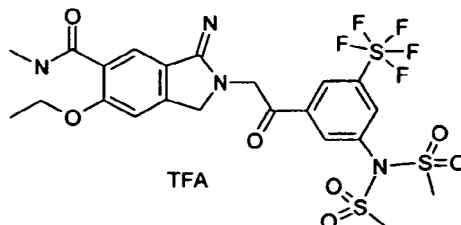


25 5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (60 mg, preparado según los documentos EP 1391451 o CA 2515715) se dispuso previamente en DMF absoluto (5 ml) y bajo agitación se añadió, gota a gota, a TA, 2-bromo-1-(3-metilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona (98 mg, ejemplo 3a), disuelto en DMF (1 ml). Después de 6 h de agitación a 60°C el disolvente se evaporó en vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 36 mg del compuesto titular.

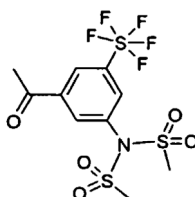
30 LCMS-Rt: 1,31 min [M+H]⁺: 512,3

Ejemplo 10

Metilamida del ácido 6-etoxi-3-imino- 2-{2-[3-dimetanosulfonilamino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil}-2.3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de sal del ácido trifluoroacético



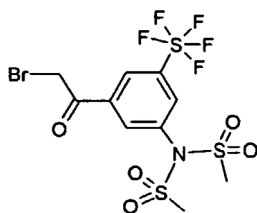
5 **10a) 1-(3-dimetanosulfonilamino-5-pentafluoro-sulfanil)-fenil]-etanona**



1-[3-amino-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-etanona-sal del ácido trifluoroacético (100 mg, ejemplo 4d) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), se añadió trietilamina (120 µl) y bajo agitación se añadió cloruro de metanosulfonilo (21 µl). Al cabo de 2 h se dejó reposar durante una noche y después se añadió más cloruro de metanosulfonilo (20 µl).
 10 Después de otras 2 h el disolvente se evaporó y el residuo se recogió con éster acético y agua, se ajustó a pH 9 con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo otras dos veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 36 mg del compuesto titular.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 8,49 (1 H); 8,40 (1 H); 8,31 (1 H); 3,62 (6 H); 2,71 (3 H)

10b) 2-bromo-1-(3-dimetanosulfonilamino-5-pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



1-(3-dimetanosulfonilamino-5-pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (33 mg) se bromaron análogamente al ejemplo 8b), agitándose la mezcla de reacción 2h en ácido sulfúrico 2 N y pudiéndose renunciar a una purificación preparativa.
 20 Se obtuvieron 40 mg del compuesto titular.

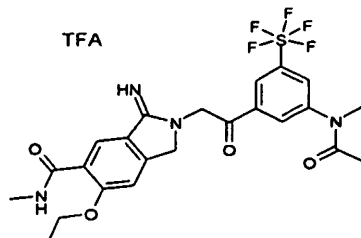
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) [ppm]: 8,47 (1 H); 8,09 (1 H); 7,97 (1 H); 4,42 (2 H); 3,46 (6 H)

10c) Metilamida del ácido 6-etoxi-3-imino-2-{2-[3-dimetanosulfonilamino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil}-2.3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de sal del ácido trifluoroacético

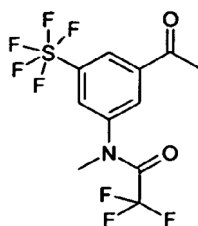
Metilamida del ácido 3-amino-6-etoxi-1H-isoindol-5-carboxílico (9 mg, comprado en Chembiotek) se hizo reaccionar con N-[3-(2-bromo-acetil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-N-etil-2,2,2-trifluoro-acetamida (19 mg) análogamente al ejemplo 3b). Se obtuvieron 6 mg del compuesto deseado
 LCMS-Rt: 1,20 min $[M+H]^+$: 649,0

Ejemplo 11

Metilamida de ácido 2-[2-[3-acetil-metil-amino)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de sal del ácido trifluoroacético



5 11a) N-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida

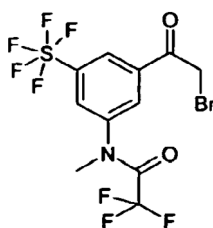


En una aplicación de microondas se disolvió N-(3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (250 mg, ejemplo 4d) en dimetoxietano absoluto (7,5 ml), se le añadió carbonato de potasio pulverizado y yodometano. A continuación se calentó en el microondas 40 min a 100°C. Después de que más N-(3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (3 x 250 mg) había reaccionado del modo descrito, las cuatro tandas se elaboraron conjuntamente, decantándose del carbonato de potasio bajo refrigeración con hielo en ácido clorhídrico 1N. Después de varios lavados del residuo de carbonato de potasio con dimetoxietano la fase acuosa se extrajo 5 veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo y se extrajeron 5 veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 650 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,62 min

[M+H]⁺: 372,0

11b) N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida

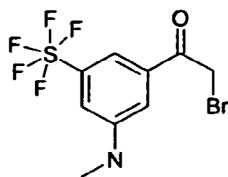


20 N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida (650 mg) se bromó análogamente al ejemplo 8b). Se obtuvieron 780 mg del compuesto titular, que sin purificación se siguieron haciendo reaccionar.

LCMS-Rt: 1,73 min

[M+H]⁺: 449,9

11c) 2-bromo-1-[3-metilamino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



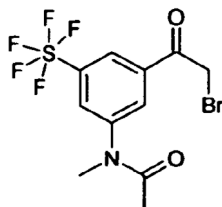
25 N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida (780 mg) se hizo reaccionar de forma correspondiente al ejemplo 6) para la escisión del grupo trifluoroacetilo. El producto bruto se purificó mediante

HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo, de basificaron con hidrógenocarbonato de sodio y se extrajeron tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 124 mg del compuesto deseado

LCMS-Rt: 1,67 min

[M+H]⁺: 353,9

5 **11d) N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil-fenil)]-N-metil-acetamida**



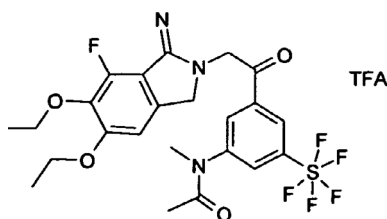
10 2-bromo-1-[3-metilamino-5-(pentafluorosulfanil-fenil)]-etanona (100 mg) se dispuso previamente en cloruro de metileno (5 ml) y bajo agitación se añadió bromuro de acetilo (21 µl). Después de agitar 2 h se añadió más bromuro de acilo (21 µl) y nuevamente se agitó durante 2 h. Después de dejar en reposo durante una noche se añadió nuevamente bromuro de acetilo (21 µl). Después de otras 4 h la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo, se basificaron con hidrógenocarbonato de sodio y se extrajeron 3 veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 50 mg del compuesto deseado. LCMS-Rt: 1,47 min [M+H]⁺: 396,0

15 **11e) Metilamida del ácido 2-{2-[3-acetil -metil-amino)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-2-oxo-etil}-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de sal del ácido trifluoroacético**

Metilamida del ácido 3-amino-6-etoxi-1H-isoindol-5-carboxílico (9 mg, comprado en Chembiotec) se hizo reaccionar con N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil-fenil)]-N-metil-acetamida (15 mg) análogamente al ejemplo 3b). Se obtuvieron 9 mg del compuesto deseado LCMS-Rt: 1,09 min [M+H]⁺: 549,0

20 **Ejemplo 12**

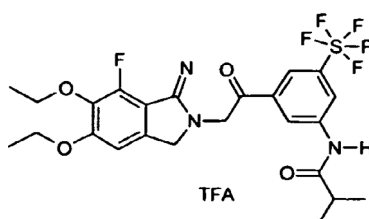
N-[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-N-metil-acetamida, en forma de sal del ácido trifluoroacético

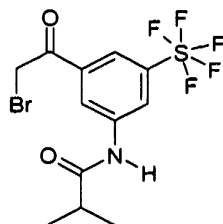


25 5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (10 mg, preparada según los documentos EP 1391451 ó CA 2515715) se dispuso previamente en DMF absoluto (1,5 ml) y bajo agitación se añadió, gota a gota, a TA, N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-N-metil-acetamida (16 mg, ejemplo 11d) disuelto en DMF (0,5 ml). Después de 3 h de agitación a TA se dejó reposar durante una noche, después se evaporó el disolvente en vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 15 mg del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,23 min [M+H]⁺: 554,0

30 **Ejemplo 13**

N-[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-isobutiramida, en forma de sal del ácido trifluoroacético

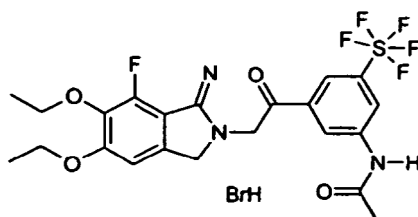
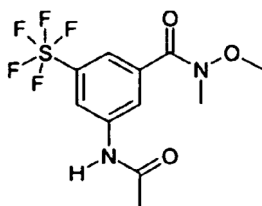


13a) N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-isobutiramida

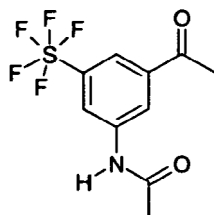
Partiendo de 1-[3-amino-(5-pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona-trifluoroacetato (80 mg, ejemplo 4d) se obtuvieron análogamente al ejemplo 8^a) y b) 30 mg del compuesto titular. Como agente de acilación en lugar de anhídrido del ácido acético se utilizó cloruro del ácido isobutírico. LCMS-Rt: 1,67 min [M+H]⁺: 410,0

13b) N-[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-isobutiramida, en forma de sal del ácido trifluoroacético

5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (7 mg, preparado según EP 1391451 ó CA 2515715) se hizo reaccionar con N-[3-[2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-isobutiramida (12 mg) de forma correspondiente al ejemplo 12. Se obtuvieron 7 mg del compuesto deseado. LCMS-Rt: 1,34 min [M+H]⁺: 568,2

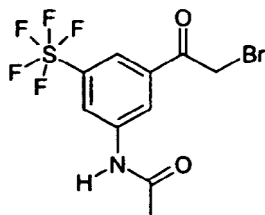
Ejemplo 14**N-[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida, en forma de hidrobromuro****14a) 3-acetilamino-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida**

3-amino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-benzamida (1,2 g, ejemplo 4b) se hizo reaccionar análogamente al ejemplo 4c) en lugar de anhídrido del ácido trifluoroacético, con anhídrido del ácido acético. Se aislaron 1,3 g del compuesto deseado. LCMS-Rt: 1,26 min M+H]⁺: 349,0

14b) N-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida

3-acetilamino-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida (1,2 g) se hizo reaccionar análogamente al ejemplo 4d). Se llevó a cabo una purificación del producto bruto, que tuvo lugar sobre gel de sílice con diclorometano-metanol como eluyente. Se obtuvieron 859 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,34 min [M+H]⁺: 304,0

14c) N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida

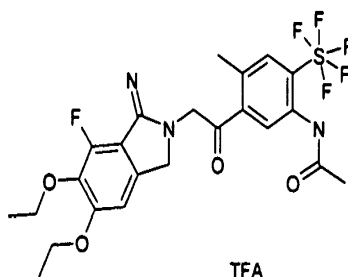
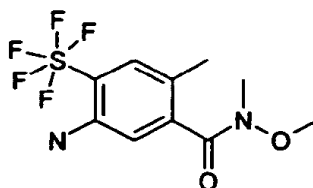
5 N-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida (859 mg) se bromó de forma correspondiente al ejemplo 8b). Sin embargo, la purificación del producto bruto se efectuó sobre gel de sílice con éster acético/heptano como eluyente. Se obtuvieron 480 mg del compuesto deseado. LCMS-Rt: 1,47 min [M+H]⁺: 382,0

14d) N-[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida, en forma de hidrobromuro

10 A 7°C se disolvió 5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (149 mg, preparada según EP 1391451 ó CA 2515715) en THF absoluto (6 ml) y bajo agitación se añadió, gota a gota, a una solución de N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida (281 mg) en THF absoluto (2 ml). Después se alejó el baño de frío y se agitó 6 h a TA. Después de reposar durante una noche el precipitado formado se filtró con succión, se lavó con un poco de THF y se disolvió en una mezcla de acetonitrilo-agua. Después de la liofilización se obtuvieron 200 mg del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,28 min [M+H]⁺: 540,2

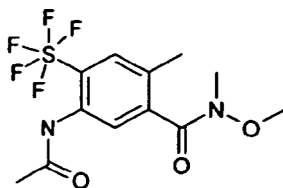
Ejemplo 15

15 **N-[5-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-4-metil-2-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida, en forma de sal del ácido trifluoroacético**

**15a) 5-amino-N-metoxi-2,N-dimetil-4-(pentafluorosulfanil)-benzamida**

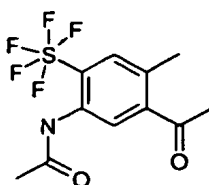
20 Ácido 5-amino-2-metil-4-(pentafluorosulfanil)-benzoico (500 mg, documento WO 2005/47239) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml) y bajo agitación se hizo reaccionar con hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxil-amina (176 mg), anhídrido de ácido 1-propanofosfónico (1,1 ml) y tritilamina (0,25 ml). Después de agitar 4 h y reposar durante una noche la mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió en éster acético y la solución se lavó dos veces con solución de hidrógenosulfato de potasio y dos veces con solución de hidrógenocarbonato de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio la fase orgánica se filtró y concentró. El producto bruto obtenido (500 mg) se pudo seguir haciendo reaccionar directamente.

25 LCMS-Rt: 1,33 min [M+H]⁺: 321,0

15b) 5-acetilamino-N-metoxi-2,N-dimetil-4-(pentafluorosulfanil)-benzamida

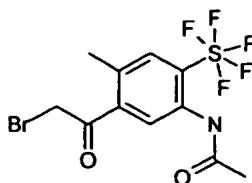
5-amino-N-metoxi-2,N-dimetil-4-(pentafluorosulfanil)-benzamida (200 mg) se disolvió en diclorometano (10 ml) y después se añadió bajo agitación trietilamina (100 μ l) y cloruro de acetilo (50 μ l). Al cabo de 2 h se añadió más cloruro de acetilo (50 μ l) y se agitó 4 h. Después, a la mezcla de reacción se añadió agua y solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se separó la fase orgánica y se lavó tres veces con agua. Tras secar sobre sulfato de magnesio la fase orgánica se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo, se les añadió solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 170 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,12 min $[M+H]^+$: 363,0

15c) N-[5-acetil-4-metil-2-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida

5-acetilamino-N-metoxi-2,N-dimetil-4-(pentafluorosulfanil)-benzamida (170 mg) se hizo reaccionar análogamente al ejemplo 4d). Se obtuvieron 130 mg de producto bruto, que se empleó directamente en la siguiente etapa.

LCMS-Rt: 1,22 min $[M+H]^+$: 318,0

15d) N-[5-(2-bromo-acetil)-4-metil-2-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida

N-[5-acetil-4-metil-2-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida (130 mg) se bromó de forma correspondiente al ejemplo 8b). Se obtuvieron 41 mg del compuesto deseado. LCMS-Rt: 1,39 min $[M+H]^+$: 395,9

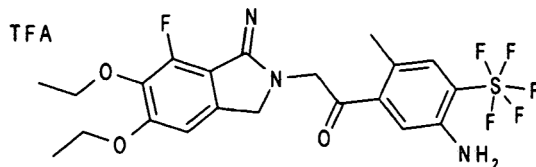
15e) N-[5-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-4-metil-2-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida en forma de sal del ácido trifluoroacético

5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (11 mg, preparada según EP 1391451 ó CA 2515715) se hizo reaccionar con N-[5-(2-bromo-acetil)-4-metil-2-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida (18 mg) de forma correspondiente al ejemplo 12. Se obtuvieron 15 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,24 min $[M+H]^+$: 554,2

Ejemplo 16

1-[5-amino-2-metil-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanon, en forma de sal del ácido trifluoroacético



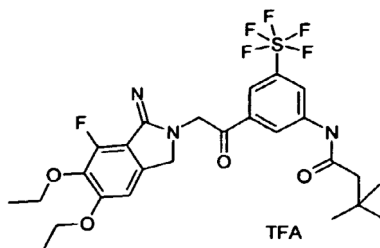
- 5 N-[5-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-4-metil-2-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-acetamida- sal del ácido trifluoroacético (9 mg, ejemplo 15) se hizo reaccionar análogamente al ejemplo 6. Para su elaboración se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se lavaron con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio para eliminar la acidez, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto
- 10 se reunieron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 4 mg del compuesto titular.

LCMS-Rt: 1,38 min

[M+H]⁺: 512,2

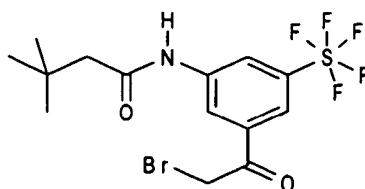
Ejemplo 17

N-[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-pentafluorosulfanil-fenil]-3,3-dimetil-butiramida, en forma de sal del ácido trifluoroacético



15

17a) N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-3,3-dimetil-butiramida



N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-3,3-dimetil-butiramida (100 mg) se sintetizó partiendo de 3-amino-N-metoxi-N-metil-5-pentafluorosulfanil-benzamida (200 mg, ejemplo 4b) análogamente al ejemplo 14a-c).

20 LCMS-Rt: 1,82 min

[M+H]⁺: 438,0

17b) N-[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-pentafluorosulfanil-fenil]-3,3-dimetil-butiramida, en forma de sal del ácido trifluoroacético

- 5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (13 mg, preparado según EP 1391451 ó CA 2515715) se hizo reaccionar con N-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-3,3-dimetil-butiramida (24 mg) de forma correspondiente al ejemplo 12. Se obtuvieron 13 mg del compuesto deseado.
- 25

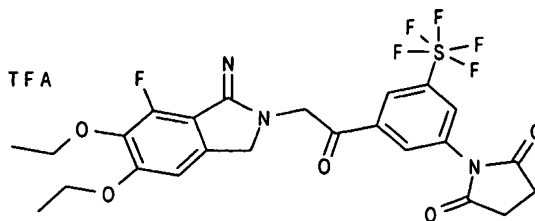
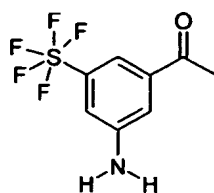
LCMS-Rt: 1,39 min

[M+H]⁺: 596,2

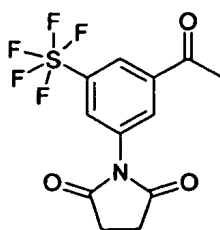
30

Ejemplo 18

N-{3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-pentafluorosulfanil-fenil}-pirrolidin-2,5-diona, en forma de sal del ácido trifluoroacético

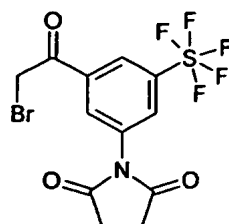
5 **18a) 1-[3-amino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona**

N-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (3,3 mg, ejemplo 4d) se hizo reaccionar de forma correspondiente al ejemplo 6. El producto bruto obtenido se purificó con éster acético/n-heptano sobre gel de sílice. Se obtuvieron 1,1 g del producto deseado. LCMS-Rt: 1,37 min $[M+H]^+$: 262,0

10 **18b) 1-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona**

1-[3-amino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (200 mg) se mezcló en un matraz con ácido succínico (90 mg) y después se añadió ácido polifosfórico (10 ml). Se calentó bajo agitación 8 h a 130°C y después de dejar reposar durante una noche se añadió más ácido succínico (50 mg) y se calentó otras 4 h a 130°C. Después de enfriar, la mezcla se introdujo agitando en agua de hielo y la solución acuosa se extrajo cinco veces con éster acético. Los extractos reunidos se lavaron con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo, se añadió solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrajeron tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 42 mg del compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) [ppm]: 8,33 (1 H); 8,09 (1 H); 7,97 (1 H); 2,97 (4 H); 2,67 (3 H)

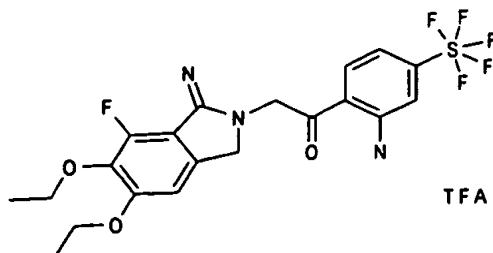
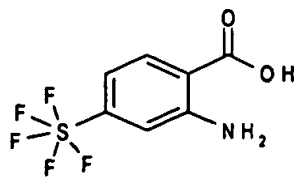
15 **18c) 1-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona**

1-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona (42 mg) se bromó análogamente al ejemplo 8b). Se obtuvieron 19 mg del bromuro deseado.

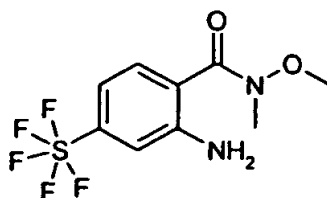
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) [ppm]: 8,47 (1 H); 8,18 (2 H); 5,04 (2 H); 2,80 (4 H)

18d) N-{3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-pentafluorosulfanil-fenil}-pirrolidin-2,5-diona, en forma de sal del ácido trifluoroacético

5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (9 mg, preparada según EP 1391451 ó CA 2515715) se hizo reaccionar con 1-[3-(2-bromo-acetil)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-pirrolidin-2,5-diona (18 mg) de forma correspondiente al ejemplo 12. Se obtuvieron 9 mg del producto deseado. LCMS-Rt: 1,26 min [M+H]⁺: 580,2

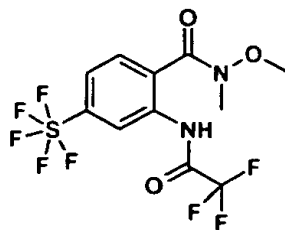
Ejemplo 19**1-[2-amino-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético****10 19a) Ácido 2-amino-4-(pentafluorosulfanil)-benzoico**

Ácido 4-(pentafluorosulfanil)-benzoico (4 g) primero se nitró análogamente al ejemplo 2a) y, a continuación, se redujo. Se obtuvieron 2,1 g del compuesto deseado. LCMS-Rt: 1,35 min [M+H]⁺: 264,0

19b) 2-amino-N-metoxi-N-metil-4-(pentafluorosulfanil)-benzamida

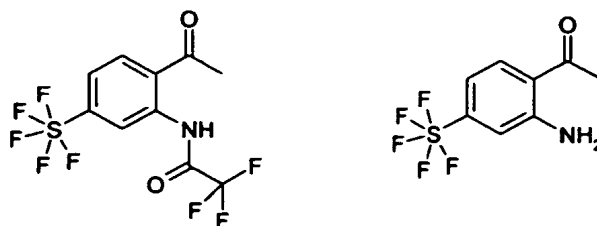
15 Ácido 2-amino-4-(pentafluorosulfanil)-benzoico (2,0 g) se hizo reaccionar análogamente al ejemplo 15a) con N,O-dimetilhidroxilamina-hidrocloruro. Se obtuvieron 2,3 g del producto deseado.

LCMS-Rt: 1,33 min [M+H]⁺: 307,0

19c) N-metoxi-N-metil-4-(pentafluorosulfanil)-2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-benzamida

20 2-amino-N-metoxi-N-metil-4-(pentafluorosulfanil)-benzamida (2,3 g) se hizo reaccionar análogamente al ejemplo 4c) con anhídrido del ácido trifluoroacético. Se obtuvieron 2,7g del producto deseado.

LCMS-Rt: 1,54 min [M+H]⁺: 403,0

19d) N-[2-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetilamida y 1-[2-amino-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona

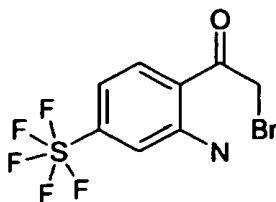
5 N-metoxi-N-metil-4-(pentafluorosulfanil)-2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-benzamida (2,7 g) se hizo reaccionar análogamente al ejemplo 4d), lavándose sin embargo la fase de éster acético, antes de secar con sulfato de magnesio, con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio para eliminar acidez, y el residuo se purificó sobre gel de sílice con diclorometano como eluyente. Se obtuvieron 1,45 g de N-[2-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetilamida

LCMS-Rt: 1,77 min [M+H]⁺: 358,0

10 y

310 mg de 1-[2-amino-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona.

LCMS-Rt: 1,52 min [M+H]⁺: 262,0

19e) 1-[2-amino-4-(pentafluorosulfanil)-2-bromo-etanona

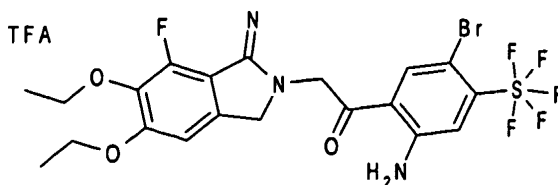
15 N-[2-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetilamida (200 mg) se bromó análogamente al ejemplo 8b). Se obtuvieron 28 mg del compuesto deseado. Alternativamente, también se pudo obtener 1-[2-amino-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-bromo-etanona, como se describe en el ejemplo 20b).

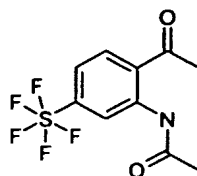
LCMS-Rt: 1,61 min [M+H]⁺: 339,9

19f) 1-[2-amino-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético

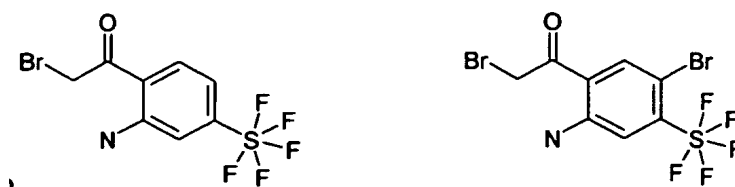
20 5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (9 mg, preparada según EP 1391451 ó CA 2515715) se hizo reaccionar con 1-[2-amino-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-bromo-etanona (27 mg) de forma correspondiente al ejemplo 12. Se obtuvieron 21 mg del producto deseado.

LCMS-Rt: 1,26 min [M+H]⁺: 498,0

25 Ejemplo 20**1-[2-amino-5-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético**

20a) N-[2-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida

5 1-[2-amino-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (150 mg, ejemplo 19d) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml). Después de añadir trietilamina (95 μ l) y cloruro de acetilo (51 μ l) se agitó 4 h a TA. Después se añadió cloruro de metileno, agua y solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. Se obtuvieron 165 mg del producto deseado. LCMS-Rt: 1,45 min $[M+H]^+$: 304,0

20b) 1-[2-amino-5-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-bromo-etanona y 1-[2-amino-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-bromo-etanona

10 N-[2-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida (80 mg) se hizo reaccionar de forma correspondiente al ejemplo 8b). Después de su elaboración y cromatografía se obtuvieron 21 mg de 1-[2-amino-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-bromo-etanona

LCMS-Rt: 1,61 min $[M+H]^+$: 339,9

15 y 24 mg de 1-[2-amino-5-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-bromo-etanona.

LCMS-Rt: 1,73 min $[M+H]^+$: 417,8

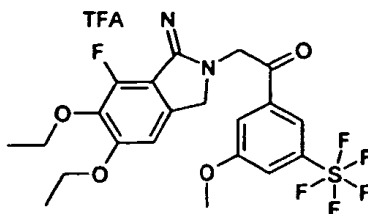
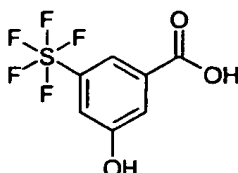
20c) 1-[2-amino-5-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético

20 5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (13 mg, preparado según EP 1391451 ó CA 2515715) se hizo reaccionar con 1-[2-amino-5-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-bromo-etanona (23 mg) de forma correspondiente al ejemplo 12. Se obtuvieron 10 mg del producto deseado.

LCMS-Rt: 1,31 min $[M+H]^+$: 576,0

Ejemplo 21

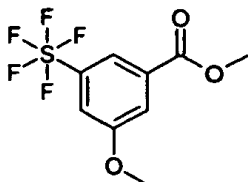
25 **2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético**

**21a) Ácido 3-hidroxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico**

Ácido 3-amino-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico (1,5 g, ejemplo 2a)) se disolvió en ácido sulfúrico al 35% (45 ml), se enfrió a -5°C y en el espacio de 10 min se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (387 mg) en agua (40 ml). Al cabo de 40 min se separó el baño de frío y la mezcla se calentó a 100°C. Después de 4 h se enfrió y la solución se decantó. La solución clara, ácida, se extrajo 5 veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El producto bruto se recrystalizó en éster acético/heptano. Se obtuvo 1 g del compuesto deseado.

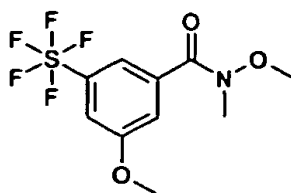
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 10,72 (1 H); 7,71 (1 H); 7,57 (1 H); 7,46 (1 H)

21b) Éster metílico del ácido 3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico



Ácido 3-hidroxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico (84 mg) se disolvió en DMF absoluto (5 ml). Bajo agitación se añadió después yodometano (100 µl), seguido de carbonato de potasio finamente dividido (175 mg). Al cabo de 3 h de agitación a 40°C se enfrió la mezcla y se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo después 4 veces con éter (10 ml). Los extractos reunidos se lavaron respectivamente una vez con lejía de sodio 1 N (10 ml) y agua (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 81 mg del compuesto deseado.
LCMS-Rt: 1,71 min [M+H]⁺: 293,0

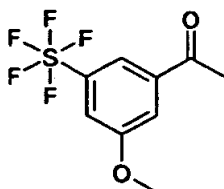
21c) 3,N-dimetoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida



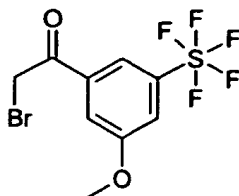
Éster metílico del ácido 3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico (81 mg) se disolvió en THF absoluto y se añadió N,O-dimetilhidroxilamina-hidrocloruro (42 mg). Después se enfrió a -15°C y se añadió, gota a gota, solución de bromuro de isopropilmagnesio (0,21 ml, 2 M en THF). Al cabo de 20 min se separó el baño de frío y se agitó 1 h a TA. Para completar la reacción se refrigeró aún 2 veces a -15°C, se añadió gota a gota solución de bromuro de isopropilmagnesio (respectivamente 0,1 ml) y se agitó 1 h a TA. Después se añadió solución de cloruro amónico (10 ml) y la fase acuosa se extrajo 3 veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 70 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 1,49 min [M+H]⁺: 322,0

21d) 1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



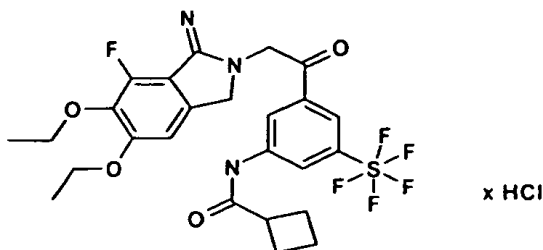
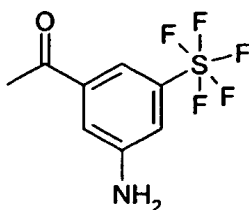
3,N-dimetoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida (70 mg) se disolvió en THF absoluto y a 0°C se añadió bajo agitación, gota a gota, bromuro de metilmagnesio (185 µl, 2 M en dietiléter). Después de la adición se retiró el baño de hielo y se agitó 2 h a TA. Bajo refrigeración se añadió después, gota a gota, ácido clorhídrico 1 N, seguido de agua y éster acético. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo aún 2 veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se concentraron, se liberaron del acetonitrilo y se extrajeron tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 34 mg del compuesto deseado. LCMS-Rt: 1,60 min [M+H]⁺: 277,0

21e) 2-bromo-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona

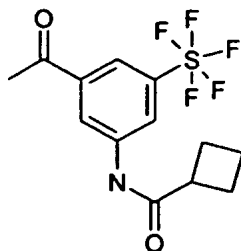
1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (34 mg) se disolvió en metanol absoluto (3 ml). A ello se añaden bajo agitación ácido DL-canforsulfónico (0,6 mg) y trimetilortoformiato (40 mg). Después de 4 h de agitación se dejó reposar una noche y después se añadieron bajo agitación THF absoluto (3 ml) y tribromuro de feniltrimetilamonio (40 mg). Al cabo de 2 h de agitación a TA se agitó 3 h a 50°C, se dejó reposar durante el fin de semana y después de añadir más tribromuro de feniltrimetilamonio (20 mg) se agitó otra vez 5 h a 50°C. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió en acetonitrilo y bajo agitación se añadió ácido sulfúrico 5 N. Después de 2 h de agitación la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo, se añadió solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrajeron tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 15 mg del compuesto deseado. LCMS-Rt: 1,71 min [M+H]⁺: 354,9

21f) 2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético

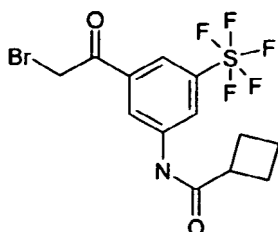
5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (9 mg, preparado según EP 1391451 ó CA 2515715) se hizo reaccionar con 2-bromo-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (15 mg) de forma correspondiente al ejemplo 12. Se obtuvieron 8 mg del producto deseado. LCMS-Rt: 1,35 min [M+H]⁺: 513,1

Ejemplo 22**[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico, en forma de hidrocloreuro****22a) 1-[3-amino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona**

N-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoracetamida (4 g, preparación véase ejemplo 4d) se suspendió en 6 ml de agua y 12 ml de acetonitrilo y a esta suspensión se añadió, gota a gota, 6 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después de 4 h de agitación a 75°C y reposo de una noche a TA se añadió, para completar la reacción, otra vez 2 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se calentó durante 3 h a 75°C. La mezcla de reacción se vertió sobre agua de hielo y se extrajo con éster acético. La fase de éster acético se neutralizó por lavado con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el disolvente (heptano/éster acético) se separó en vacío. Se obtuvieron 2,53 g de 1-[3-amino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona. LCMS-Rt: 1,32 min [M+H]⁺: 262,0

22b) N-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-ciclobutilamida

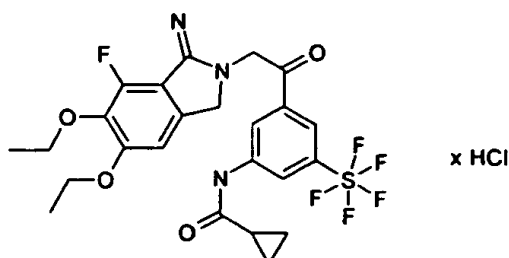
1-**[3-amino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona** (2 g) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml) y se añadió trietilamina (2,13 ml) y a continuación, bajo agitación se añadió cloruro de ácido ciclobutanocarboxílico (1,362 g). Después de agitar 2 h, a la mezcla de reacción se añadió agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno, los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, y el disolvente (heptano/éster acético) se separó en vacío. Se obtuvieron 2,31 g de N-**[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-ciclobutilamida**. LCMS-Rt: 1,53 min $[M+H]^+$: 344,06

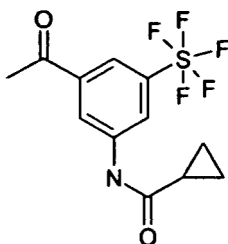
22c) N-[3-(2-bromo-acetil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-ciclobutilamida

N-**[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-ciclobutilamida** (2,3 g) se disolvió en una mezcla de metanol (30 ml) y THF (30 ml) y bajo agitación se añadió tribromuro de feniltrimetilo (3,778 g). Después de 5 h de agitación a TA la mezcla de reacción se calentó 2 h a 50°C y se dejó reposar durante una noche a TA. La mezcla se vertió sobre una solución acuosa de ácido cítrico y después de agitar durante 60 min se extrajo 2 veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, y el disolvente (heptano/éster acético) se separó en vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, el disolvente se separó en vacío y alto vacío. Se obtuvieron 1,7 g del compuesto deseado. LCMS-Rt: 1,68 min $[M+H]^+$: 421,9

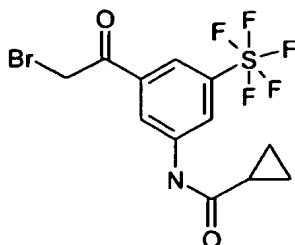
22d) [3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico, en forma de hidrocloreuro

5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (150 mg, preparado según EP 1391451 ó CA 2515715) y N-**[3-(2-bromo-acetil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-ciclobutilamida** (292 mg) se agitaron en DMF absoluto (5 ml) durante 4 h a TA y la mezcla de reacción se dejó reposar durante una noche. El disolvente se separó en vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Para pasarlo al hidrocloreuro el residuo se liofilizó con 2 equivalentes de ácido clorhídrico 1 N. Se obtuvieron 110 mg del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,32 min $[M+H]^+$: 580,2

Ejemplo 23**[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico, en forma de hidrocloreuro**

23a) N-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-ciclopropilamida

1-[3-amino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (2 g, véase ejemplo 22a) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml) y se añadió trietilamina (2,13 ml) y, a continuación, se añadió bajo agitación cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico (1,2 g). Después de agitar 2 h se añadió a la mezcla agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno, los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el disolvente (heptano/éster acético) se separó en vacío. Se obtuvieron 2,29 g de N-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-ciclopropilamida. LCMS-Rt: 1,51 min [M+H]⁺: 330,1

23b) N-[3-(2-bromo-acetil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-ciclobutilamida

N-[3-acetil-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-propilamida (2,29 g) se disolvió en una mezcla de metanol (30 ml) y THF (30 ml) y bajo agitación se añadió tribromuro de fenil-trimetilo (3,921 g). Después de agitar 2 h a TA, la mezcla de reacción se calentó 2 h a 50°C y se dejó reposar durante una noche a TA. La mezcla se vertió sobre una solución acuosa de ácido cítrico y tras agitar 60 min se extrajo 2 veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el disolvente (heptano/éster acético) se separó en vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, el disolvente se separó en vacío, el residuo así obtenido se disolvió en 100 ml de acetonitrilo, se añadió 30 ml de ácido sulfúrico 2N y se dejó reposar una noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éster acético. La fase orgánica se lavó con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el disolvente (heptano/éster acético) se separó en vacío. Se obtuvieron 888 mg del compuesto deseado.

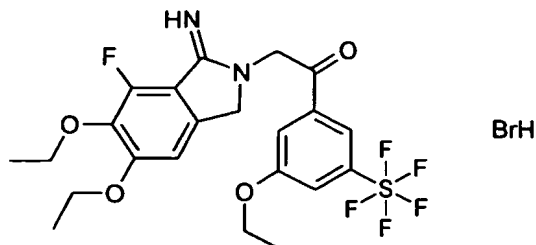
LCMS-Rt: 1,59 min [M+H]⁺: 407,9

23c) [3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico, en forma de hidrocloreuro

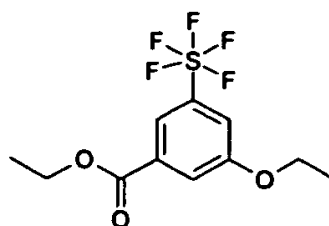
5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (150 mg, preparado según EP 1391451 ó CA 2515715) y N-[3-(2-bromo-acetil)-5-pentafluorosulfanil-fenil]-ciclopropilamida (283 mg) se agitaron en DMF absoluto (5 ml) 4 h a TA y la mezcla de reacción se dejó reposar una noche. El disolvente se separó en vacío y el residuo se purificó 2 veces por HPLC preparativa y subsiguiente cromatografía en gel de sílice con cloruro de metileno/etanol. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del disolvente y se liofilizaron. Para su transformación en el hidrocloreuro el residuo se liofilizó con 2 equivalentes de ácido clorhídrico 1 N. Se obtuvieron 57 mg del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,26 min [M+H]⁺: 566,1

Ejemplo 24

2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona, en forma de hidrobromuro

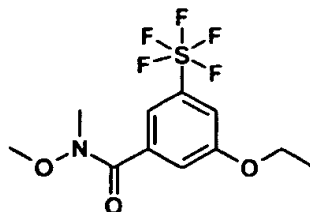


BrH

5 **24a) Éster etílico del ácido 3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico**

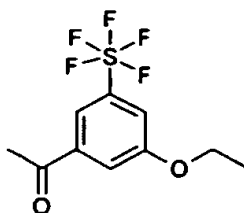
Ácido 3-hidroxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico (4,76 g; ejemplo 21a) se hizo reaccionar análogamente al ejemplo 21b) con yoduro de etilo (7,27 ml) en presencia de carbonato de potasio. Se obtuvieron 4,8 g del compuesto titular.

. LCMS-Rt: 1,97 min [M+H]⁺: 321,0

10 **24b) 3-etoxi-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida**

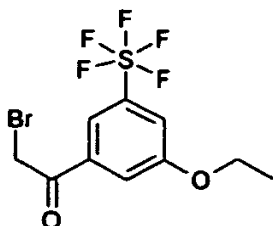
Éster etílico del ácido 3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico (4,8 g) se disolvió en THF (150 ml) y se añadió N,O-dimetilhidroxilamina-hidrocloreto (2,20 g). Bajo argón se refrigeró a aproximadamente -15°C y en el espacio de 10 min se añadió, gota a gota, cloruro de isopropilmagnesio (22,5 ml, 2M en THF). Después de agitar 20 min a -15°C se separó el baño de frío y aún se agitó 1 h a TA. Después se añadió solución saturada de cloruro amónico y la mezcla se extrajo tres veces con EE. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 120 g, gradiente de n-heptano/MtB-éter de 20-100% en 60 min). Se obtuvieron 2,80 g del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,60 min [M+H]⁺: 336,0

15

24c) 1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona

3-etoxi-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida (2,6 g) se disolvió en THF (60 ml). Después de enfriar a 0°C se añadió, gota a gota, bromuro de metilmagnesio (6,46 ml, 3 M en éter). Después se separó el baño de frío y se siguió agitando a TA. Después de 1 h se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, se añadió agua y se extrajo dos veces por agitación con EE. Las fases de EE se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 2,25 g del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,72 min [M+H]⁺: 291,0

25

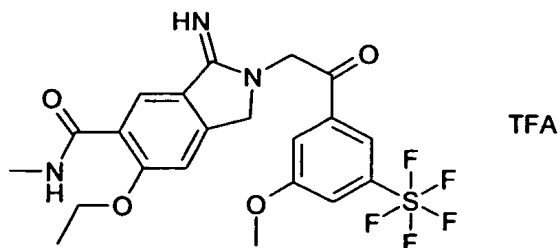
24d) 2-bromo-1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona

- 5 1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (2,07 g) se disolvió en THF (80 ml) y bajo agitación se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (2,90 g). Después de agitar 3 h a TA se diluyó con DCM y se lavó una vez con solución de tiosulfato de sodio al 5%. La fase de DCM se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (cartucho de 120 g, gradiente de n-heptano/MtB-éter de 20-100% en 60 min). Se obtuvieron 2,07 g del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,83 min [M+H]⁺: 368,9

24e) 2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona, en forma de hidrobromuro

- 10 5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (30 mg, preparada según EP 1391451 ó CA 2515715) se suspendió en THF (5 ml). Después de agitar 5 min a TA se añadió, gota a gota, 2-bromo-1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (46 mg, disuelto en 5 ml de THF). Después de agitar 7 h a TA se dejó reposar una noche y, después, el precipitado se filtró con succión. Después de secar en alto vacío se obtuvieron 29 mg del compuesto titular.

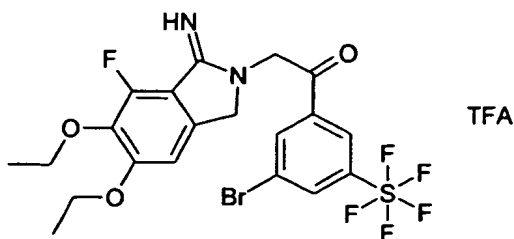
- 15 La purificación por HPLC preparativa de las aguas madre suministró después de liofilizar otros 15 mg en forma de la sal del ácido trifluoroacético. LCMS-Rt: 1,33 min [M+H]⁺: 527,2

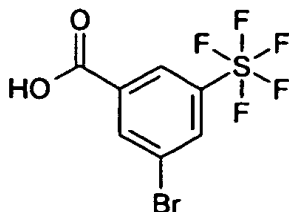
Ejemplo 25**Metilamida del ácido 6-etoxi-3-imino-2-{2-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5 carboxílico, en forma de sal del ácido trifluoroacético**

- 20 Metilamida del ácido 3-amino-6-etoxi-1H-isoindol-5-carboxílico (20 mg, comprado en Chembiotek) se hizo reaccionar con 2-bromo-1-[3-metoxi-5-pentafluorosulfanil]-fenil]-etanona (31 mg, ejemplo 21e), análogamente al ejemplo 12), se elaboró y purificó. Se obtuvieron 25 mg del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,19 min [M+H]⁺: 508,0

Ejemplo 26

- 25 1-[3-bromo-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético

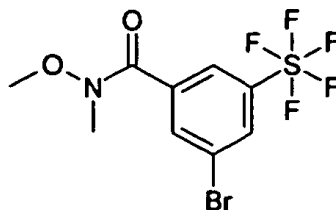


26a) Ácido 3-bromo-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico

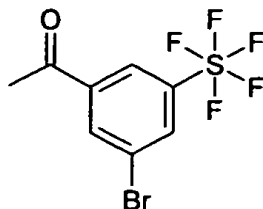
Ácido 3-amino-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico (1,1 g; ejemplo 2a) se disolvió en solución de bromuro de hidrógeno (40 ml). Bajo agitación y refrigeración se añadió, gota a gota, solución de nitrito de sodio (290 mg disuelto en 20 ml de agua), no debiendo sobrepasar la temperatura de 5°C. Después de la total formación de la sal de diazonio se añadió solución de bromuro de cobre(I) (720 mg en 15 ml de ácido bromhídrico al 48%), bajo agitación se enfrió a 0°C y se añadió lentamente, gota a gota, la anterior solución de sal de diazonio. Después se separó el baño de frío y se agitó 3 h a TA. Después la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo varias veces con EE. Las fases de EE reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se disolvió en 500 ml de EE y se filtró sobre una frita de vidrio repleta con una capa de sílice de 10 cm. La capa de filtro se lavó bien con EE. El filtrado transparente se concentró y los restos del disolvente se evaporaron en alto vacío. Se obtuvieron 800 mg del compuesto titular.

Se obtuvo más producto, lavando el gel de sílice con 550 ml de una mezcla de DCM/metanol (10:1): Después de concentrar y secar se aislaron así otros 550 mg de producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 8,46 (1 H); 8,32 (1 H); 8,25 (1 H)

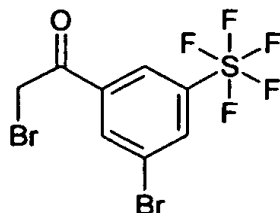
26b) 3-bromo-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida

Ácido 3-bromo-5-(pentafluorosulfanil)-benzoico (1,35 g) se disolvió bajo agitación en cloruro de tionilo (10 ml) y se mantuvo a reflujo 5 h bajo exclusión de humedad. Después se evaporó el cloruro de tionilo, el residuo se recogió en DCM (40 ml) y a la solución se añadió N,O-dimetilhidroxilamina-hidrocloruro (381 mg). A continuación se añadió además base de Hünig (0,7 ml) y después se agitó 2 h. Después se llevó a sequedad, el residuo se recogió en EE y la solución se lavó cinco veces con agua. La fase de EE se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 60 g, n-heptano/EE (4:1)). Se obtuvieron 1,1 g del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,13 min [M+H]⁺: 370,0 (Met-b)

26c) 1-[3-bromo-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona

3-bromo-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida (1,1 g) se hicieron reaccionar y se elaboraron análogamente al ejemplo 21d). No fue necesaria una purificación mediante HPLC. Se obtuvieron 935 mg del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,18 min [M+H]⁺: 324,9 (Met-b)

30

26d) 2-bromo-1-[3-bromo-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona

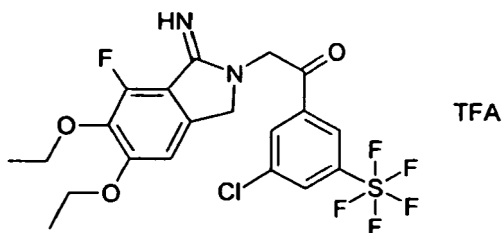
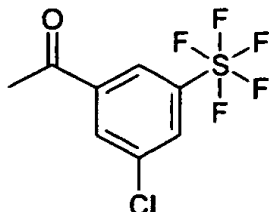
1-[3-bromo-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (50 g) se dispuso previamente disuelta en ácido acético glacial (3 ml) y se añadió lentamente, gota a gota, bromo (50 µl de una solución de 475 mg de bromo en 1 ml de ácido acético glacial). Después de agitar 30 min a TA se calentó durante 3 h a 60°C y después se añadieron otros 15 µl de la solución de bromo. Después de 2 h se dejó reposar una noche, se calentó después nuevamente a 60°C y se añadieron otros 10 µl de la solución de bromo. Después de 1 h la mezcla se diluyó con tolueno y se llevó a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo, se alcalinizaron con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrajeron tres veces con EE. Las fases de EE reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 16 mg del compuesto titular.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 8,50 (1 H); 8,48 (1 H); 8,33 (1 H); 5,08 (2 H)

26e) 1-[3-bromo-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona en forma de sal del ácido trifluoroacético

5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (18 mg, preparado según EP 1391451 ó CA 2515715) se suspendió en THF (2 ml). Después de agitar 5 min a TA se añadió, gota a gota, 2-bromo-1-[3-bromo-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (30 mg, disuelta en 2 ml de THF). Después de agitar 5 h a TA se dejó reposar una noche y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y después las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Se obtuvieron 7,5 mg del compuesto titular.

LCMS-Rt: 1,33 min [M+H]⁺: 561,0

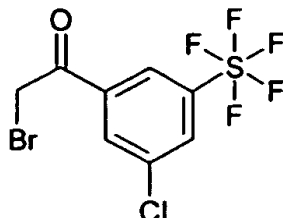
Ejemplo 27**1-[3-cloro-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético****27a) 1-[3-cloro-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona**

1-[3-amino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (150 mg, ejemplo 22a) se disolvió en ácido clorhídrico semiconcentrado (6 ml). Bajo agitación y refrigeración se añadió, gota a gota, solución de nitrito de sodio (40 mg disuelto en agua), no debiendo subir la temperatura de 5°C. Después de la total formación de la sal de diazonio se añadió solución de cloruro de cobre(I) (68 mg disuelto en 2 ml de ácido clorhídrico concentrado), bajo agitación se enfrió a 0°C y se añadió lentamente, gota a gota, la anterior solución de sal de diazonio. Después se separó el baño de frío y se agitó 3 h a TA. y se dejó reposar una noche. Después la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo varias veces con EE. Las fases de EE reunidas se lavaron con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC

preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo, se les añadió solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrajeron tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 104 mg del compuesto deseado.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) [ppm]: 8,38 (1 H); 8,32 (1 H); 8,22 (1 H); 2,67 (3 H)

27b) 2-bromo-1-[3-cloro-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



1-[3-cloro-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (100 mg) se hizo reaccionar análogamente al ejemplo 26d), se elaboró y aisló. Se obtuvieron 60 mg del compuesto titular.

10 LCMS-Rt: 1,80 min $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358,9

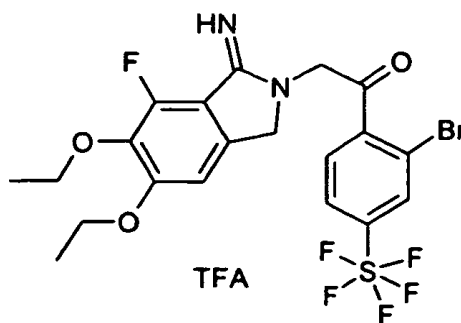
27c) 1-[3-cloro-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético

5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (20 mg, preparado según EP 1391451 ó CA 2515715) y 2-bromo-1-[3-cloro-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (30 mg) se hicieron reaccionar análogamente al ejemplo 26e). Se obtuvieron 15 mg del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,32 min $[\text{M}+\text{H}]^+$: 517,0

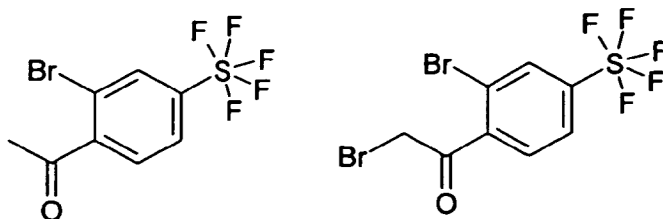
15

Ejemplo 28

1-[2-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético



20 **28a) 1-[2-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona y 2-bromo-1-[2-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona**



1-[2-amino-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (130 mg, ejemplo 19d) se disolvió en solución de bromuro de hidrógeno al 24% (6 ml). Bajo agitación y refrigeración se añadió, gota a gota, solución de nitrito de sodio (35 mg disuelto en 3 ml de agua). Después de la total formación de la sal de diazonio se añadió solución de bromuro de cobre(I) (86 mg en 2 ml de ácido bromhídrico al 48%), bajo agitación se enfrió a 0°C y se añadió lentamente, gota a gota, la anterior solución de sal de diazonio. Después se separó el baño de frío y se agitó 5 h a TA y se dejó reposar durante un fin de semana. Después la mezcla de reacción se calentó 4 h a 50°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo varias veces con EE. Las fases de EE reunidas se lavaron con solución

25

saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones respectivas que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo, se añadió solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrajeron tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 36 mg de 1-[2-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona y 36 mg de 2-bromo-1-[2-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona.

1-[2-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 8,28 (1 H); 8,08 (1 H); 7,86 (1 H); 2,60 (3 H)

2-bromo-1-[2-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona

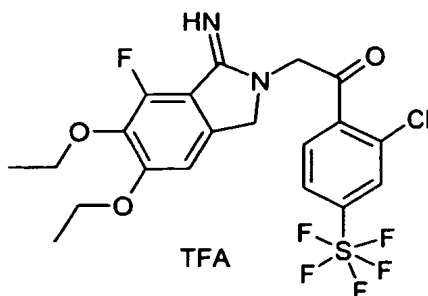
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 8,34 (1 H); 8,14 (1 H); 7,98 (1 H); 4,90 (2 H)

28b) 1-[2-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético

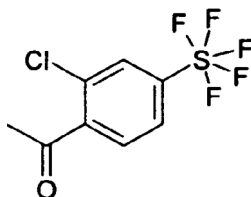
5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (20 mg, preparado según EP 1391451 ó CA 2515715) y 2-bromo-1-[2-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (34 mg) se hicieron reaccionar análogamente al ejemplo 26e) se elaboraron y aislaron. Se obtuvieron 11 mg del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,33 min $[\text{M}+\text{H}]^+$: 561,0

Ejemplo 29

1-[2-cloro-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético



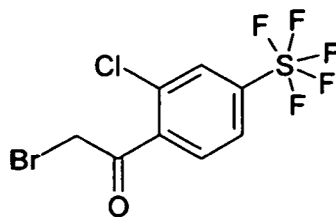
29a) 1-[2-cloro-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



1-[2-amino-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (170 mg, ejemplo 19d) se hizo reaccionar análogamente al ejemplo 27a) se elaboró y aisló. Se obtuvieron 86 mg del compuesto titular.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) [ppm]: 8,18 (1 H); 8,04 (1 H); 7,90 (1 H); 2,61 (3 H)

29b) 2-bromo-1-[2-cloro-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



1-[2-cloro-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (70 mg) se bromó análogamente al ejemplo 8b). Sin embargo, la mezcla se agitó 4 h a 50°C en ácido sulfúrico 2 N. Se obtuvieron 31 mg del compuesto titular.

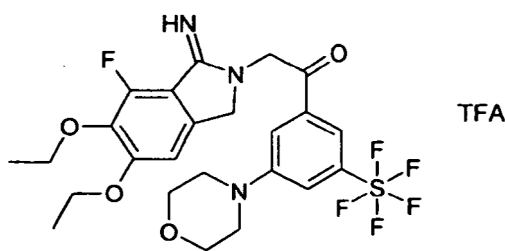
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) [ppm]: 8,25 (1 H); 8,10 (1 H); 8,03 (1 H); 4,91 (2 H)

29c) 1-[2-cloro-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético

5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (19 mg, preparado según EP 1391451 ó CA 2515715) y 2-bromo-1-[2-cloro-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (29 mg) se hicieron reaccionar análogamente al ejemplo 26e). Se obtuvieron 18 mg del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,30 min $[\text{M}+\text{H}]^+$: 517,0

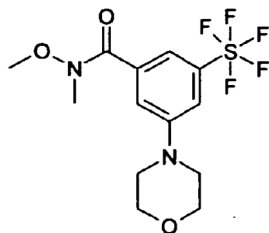
Ejemplo 30

2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético



10

30a) N-metoxi-N-metil-3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida



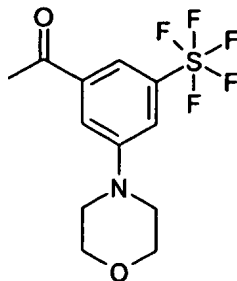
15

3-amino-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida (6,3 g, ejemplo 4b) se disolvió en DMF (80 ml) y se añadieron carbonato de cesio (10,1 g), yoduro de sodio (0,62 g) y bis-(2-bromoetil)éter (19,37 g). La mezcla se distribuyó en 10 recipientes para microondas, los cuales se calentaron respectivamente en el microondas 3 h a 130°C . A continuación se reunieron las tandas y se liberaron del disolvente. El residuo se recogió en EE y se lavó con agua. La fase de EE se secó y concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 120 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-100% en 30 min). Se obtuvieron 2,48 g del compuesto titular.

LCMS-Rt: 1,41 min $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377,0

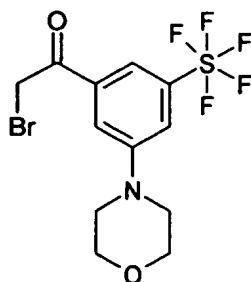
20

30b) 1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona



25

N-metoxi-N-metil-3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida (2,38 g) se disolvió en THF (50 ml), a 0°C se añadió, gota a gota, bromuro de metilmagnesio (4,22 ml, 3 M en éter) y a continuación se agitó 2 h a TA. Después se añadió ácido clorhídrico 1 N (100 ml), se diluyó con agua y se extrajo tres veces por agitación con EE. Después las fases de EE reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-70% en 40 min). Se obtuvieron 1,1 g del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,57 min $[\text{M}+\text{H}]^+$: 332,0

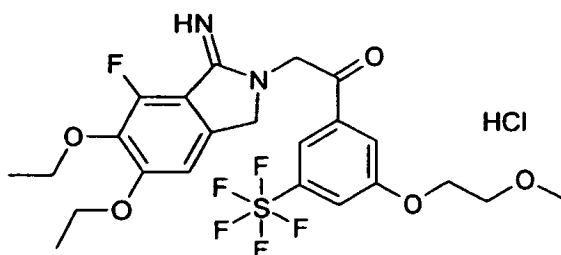
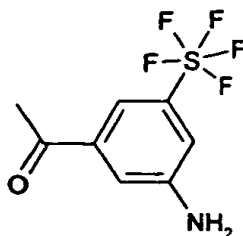
30c) 2-bromo-1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona

1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (1,1 g) se disolvió en metanol/THF (20/20 ml) y bajo agitación se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (1,25 g). Después de agitar 27 h a TA se añadió ácido cítrico al 20% (50 ml) y se agitó 1 h. Tras añadir DCM (100 ml) se separó la fase de DCM, se secó y concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (100 ml) y a la solución se añadió ácido sulfúrico 2 N (20 ml). Tras agitar 24 h a TA, se añadió agua y se extrajo con EE. La fase de EE se lavó con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se secó y concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, gradiente de n-heptano/EE de 0-60% en 40 min). Se obtuvieron 866 mg del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,69 min [M+H]⁺: 410,0

10 30d) 2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético

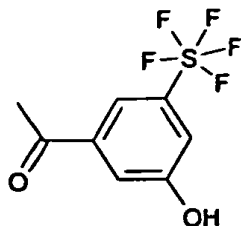
5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (9 mg, preparado según EP 1391451 ó CA 2515715) y 2-bromo-1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (15 mg) se hicieron reaccionar análogamente al ejemplo 26e), se elaboraron y purificaron. Se obtuvieron 15 mg del compuesto titular.

15 LCMS-Rt: 0,97 min [M+H]⁺: 568,2 (Met-b)

Ejemplo 31**2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-(2-metoxi-etoxi)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona, hidrocioruro****20 31a) 1-[3-amino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona**

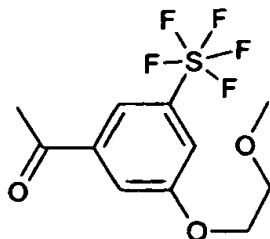
A N-(3-acetil-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (9,4 g, ejemplo 4d) se añadió ácido sulfúrico semiconcentrado (200 ml) y para disolver se añadió DCM (15 ml). Después de agitar 7 h a 100°C se dejó reposar una noche. Después, la tanga se vertió sobre agua de hielo y se extrajo con EE. Las fases de EE reunidas se lavaron con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron por evaporación rotativa. Se obtuvieron 6,36 g del compuesto titular.

25 LCMS-Rt: 1,38 min [M+H]⁺: 262,0

31b) 1-[3-hidroxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona

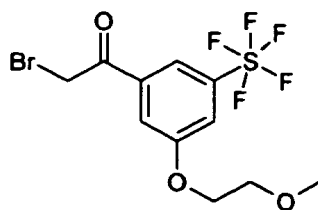
5 1-[3-amino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (3,00 g) se disolvió al calor en ácido sulfúrico acuoso al 35% (25 ml). La solución se enfrió a -5°C y en el espacio de 10 min se añadió, gota a gota, una solución de nitrito de sodio (780 mg) en 15 ml de agua. Después de 40 min a -5°C, se separó el baño de frío y se calentó 2 h a 100°C. Después de enfriar se extrajo dos veces con EE. Las fases de EE reunidas se lavaron con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se secaron, filtraron y concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (cartucho de 80 ge, gradiente de n-heptano/MtB-éter de 0-100% en 40 min). Se obtuvieron 1,62 g del compuesto titular.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 10,71 (1 H); 7,73 (1 H); 7,59 (1 H); 7,47 (1 H); 2,61 (3H)

10 31c) 1-[3-2-metoxi-etoxi)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona

15 1-[3-hidroxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (592 mg) y 1-bromo-2-metoxi-etano (255 µl) se disolvieron en DMF (14,9 ml) y se añadió hidruro de sodio (65 mg). Después de agitar 2h a TA se añadió más bromuro (80 µl) y se calentó 12 h a 50°C. Después se evaporó el DMF y el residuo se recogió en EE, se lavó con agua, se secó, filtró y concentró. Se obtuvieron 578 mg del compuesto titular.

LCMS-Rt: 1,58 min [M+H]⁺: 321,1

31d) 2-bromo-1-[3-(2-metoxi-etoxi)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona

20 1- [3-(2-metoxi-etoxi)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (578 mg) se bromó análogamente al ejemplo 30c). Se obtuvieron 290 mg del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,70 min [M+H]⁺: 399,0

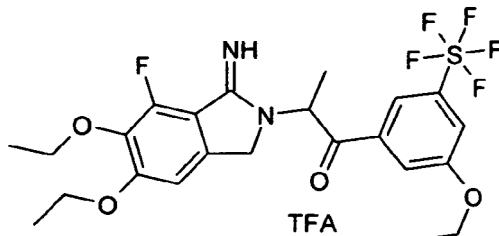
31e) 2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-(2-metoxi-etoxi)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona, hidrocloreuro

25 5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (25 mg, preparado según EP 1391451 ó CA 2515715) y 2-bromo-1-[3-(2-metoxi-etoxi)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona, (43 mg) se hicieron reaccionar análogamente al ejemplo 26e), se elaboraron y purificaron. Se obtuvieron 37 mg del compuesto titular.

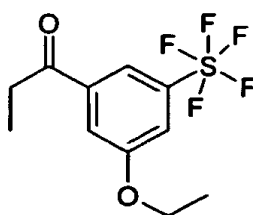
LCMS-Rt: 0,97 min [M+H]⁺: 568,2 (Met-b)

Ejemplo 32

2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-propan-1-ona, en forma de sal del ácido trifluoroacético

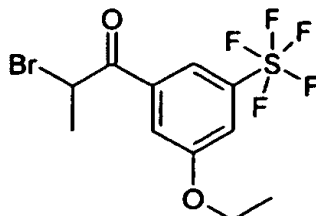


5 **32a) 1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-propan-1-ona**



3-etoxi-N-metoxi-N-metil-5-(pentafluorosulfanil)-benzamida (170 mg, ejemplo 24b) se disolvió en THF absoluto (5 ml) y a 0°C bajo agitación se añadió, gota a gota, bromuro de etilmagnesio (0,65 ml; 2M en dietiléter). Después de la adición se retiró el baño de hielo y se agitó 2 h a TA. Después se añadió más bromuro de etilmagnesio (0,1 ml) y se volvió a agitar 2 h. Bajo refrigeración, se añadió a continuación, gota a gota, ácido clorhídrico 1 N, seguido de agua y éster acético. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo otra vez dos veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 150 mg del compuesto deseado. LCMS-Rt: 1,26 min [M+H]⁺: 305,1 (Met-b)

32b) 2-bromo-1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-propan-1-ona



15 1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-propan-1-ona (150 mg) se disolvió en THF (15 ml) y bajo agitación a TA se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (185 mg). Después de agitar 5 h a TA se añadió agua y solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y EE. La fase de EE se separó y la fase acuosa alcalina se extrajo tres veces con EE. Las fases orgánicas reunidas se lavaron una vez con solución saturada de sal común, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto limpio se reunieron, se liberaron del acetonitrilo en vacío, se alcalinizaron con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrajeron 5 veces con EE. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y después de filtrar el agente de secado se llevaron a sequedad en vacío. Se aislaron 120 mg del compuesto titular. LCMS-Rt: 1,29 min [M+H]⁺: 383,0 (Met-b)

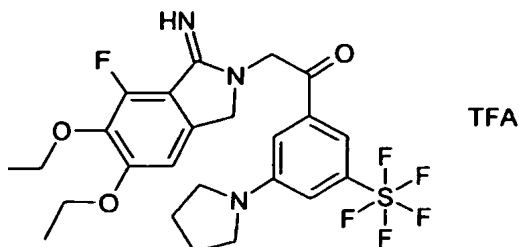
25 **32c) 2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-propan-1-ona, en forma de sal del ácido trifluoroacético**

30 5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (5 mg, preparado según EP 1391451 ó CA 2515715) se suspendió en THF (5 ml) y después de agitar 5 h a TA se añadió, gota a gota, 2-bromo-1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-propan-1-ona (40 mg, disueltos en 3 ml de THF). Después de agitar 12 h a TA se añadió agua y EE y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo aun tres veces con EE. Las fases de EE reunidas se purificaron mediante HPLC preparativa, las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo y se liofilizaron. Para ulterior purificación, el residuo se dispuso sobre gel de sílice (DCM/metanol 40:1). Las fracciones limpias reunidas se llevaron a sequedad, se recogieron en ACN/agua (con 0,05% de TFA) y se liofilizaron. Se obtuvieron 6 mg del compuesto titular.

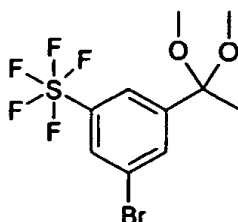
LCMS-Rt: 1,04 min

[M+H]⁺: 541,2 (Met-b)**Ejemplo 33**

2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-(pentafluorosulfanil)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético



5

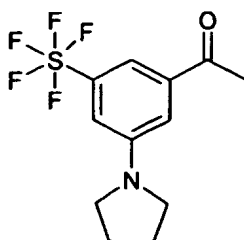
33a) 1-bromo-3-(1,1-dimetoxi-etil)-5-(pentafluorosulfanil)-benceno

10

1-[3-bromo-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona (835 mg, ejemplo 26c) se disolvió en metanol (50 ml) y a TA se añadió ácido DL-10-canforsulfónico (0,9 mg) y trimetilortoformiato (0,85 mg). La mezcla de reacción se agitó 2 h a TA y se dejó reposar durante una noche. Después se siguió agitando otras 5 h a TA. A continuación se ajustó a pH 9 con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se añadió abundante EE y agua. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo cinco veces con EE. Las fases de EE reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 900 mg del compuesto titular.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 8,14 (1 H); 7,87 (1 H); 7,81 (1 H); 3,10 (6 H); 1,50 (3H)

15

33b) 1-[3-(pentafluorosulfanil)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-etanona

20

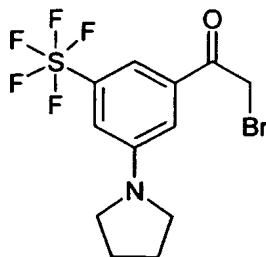
1-bromo-3-(1,1-dimetoxi-etil)-5-(pentafluorosulfanil)-benceno (200 mg) se dispuso previamente bajo argón en DME (30 ml). Al DME se añadieron 2 gotas de agua. Con una fuerte corriente de argón se expulsó el oxígeno de la solución durante 45 min. Después de añadió, gota a gota, pirrolidina (45 µl) sobre un septo, seguido de (+)-2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftalina (5 mg), así como terc-butilato de sodio (73 mg) y acetato de paladio(II). La mezcla de reacción se calentó 3 h a 85°C. Después se añadió a la mezcla EE y tras separar la fase de EE, la fase acuosa se extrajo aun tres veces con EE. Las fases de EE reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se disolvió en ACN/agua y con ácido clorhídrico 1 N se ajustó a pH 2. Después de reposar 30 min se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo, se les añadió solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrajeron tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 55 mg del compuesto deseado.

25

LCMS-Rt: 1,24 min

[M+H]⁺: 316,1 (Met-b)

30

33c) 2-bromo-1-[3-(pentafluorosulfanil)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-etanona

1-[3-(pentafluorosulfanil)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-etanona (78 mg) se disolvió en metanol (5 ml) y bajo agitación se añadió trimetilortoformiato (80 mg) y ácido DL-10-canforsulfónico (57 mg). Al cabo de 3 h de agitación a TA se añadió THF (5 ml), seguido de tribromuro de feniltrimetilamonio (83 mg). Después de agitar 3 h a TA se dejó reposar una noche. Después, la mezcla se calentó 3 h a 50°C y a continuación se llevó a sequedad. El residuo se recogió en ACN, se añadió ácido sulfúrico 2 N y se agitó 30 min. Después se añadió agua y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se liberaron del acetonitrilo, se mezclaron con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrajeron tres veces con éster acético. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 9 mg del compuesto deseado. LCMS-Rt: 1,23 min [M+H]⁺: 394,0 (Met-b)

33d) 2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-(pentafluorosulfanil)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-etanona, en forma de sal del ácido trifluoroacético

5,6-dietoxi-7-flúor-3H-isoindol-1-ilamina (5 mg), preparado según EP 1391451 ó CA 2515715) y 2-bromo-1-[3-(pentafluorosulfanil)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-etanona (8 mg) se hicieron reaccionar análogamente al ejemplo 26e), se elaboraron y purificaron. Se obtuvieron 5 mg del compuesto titular.

LCMS-Rt: 1,05 min [M+H]⁺: 552,2 (Met-b)

Ejemplos biológicos**Método de determinación de PAR 1: inhibición de la agregación de trombocitos mediada por PAR1**

El testado biológico de las sustancias tuvo lugar en la agregación de trombocitos inducida por TRAP (péptido activador del receptor de trombina) en formato de 96 pocillos. Para ello, se tomó sangre de donantes sanos voluntarios en jeringuillas de 20 ml, en las que se había dispuesto previamente 2 ml de solución de citrato de sodio al 3,13%. Después de 20 minutos de centrifugación a 150 x g se separó el plasma rico en plaquetas (PRP) y se añadió 1 µl de solución PGE1 (500 µg/ml en etanol) / ml PRP. Después de 5 minutos de incubación a TA se centrifugó 15 minutos a 120 x g, para separar los leucocitos. El PRP exento de leucocitos se trasladó en porciones de 5 ml a tubitos PP de 15 ml y se centrifugaron 15 minutos a 360 x g, para que las plaquetas formasen "pellets". A continuación se decantó el plasma y el sedimento de plaquetas procedente de 5 ml de PRP se volvió a suspender en 1 ml de Tyrode (NaCl 120 mM, KCl 2,6 mM, NaHCO₃ 12 mM, NaH₂PO₄ x H₂O 0,39 mM, HEPES 10 mM, 0,35% de BSA, glucosa 5,5 mM, pH 7,4) y con Tyrode se ajustó a un número de plaquetas de 3x10⁵ / microlitro (µl). A 13 ml de esta suspensión celular se añadió después 866 µl de solución de CaCl₂ 10 mM y 120 µl de esta se pipeteó por pocillo en una placa de 96 pocillo, en el cual se habían dispuesto previamente 15 µl de la sustancia a testar. Después de 30 minutos de incubación a TA y a oscuras, se añadieron como agonista 15 µl de una solución TRAP (70-100 µM), y en un SpectraMax 340 a 650 nm durante 20 minutos a 37°C bajo agitación, se registró una cinética. Las superficies bajo las curvas del control negativo (Tyrode/DMSO) y control positivo (15 µl de agonista/DMSO) se calcularon y la diferencia se fijó como valor 100%. Las sustancias a testar se pipetearon en doble determinación como series de dilución, igualmente se determinó el AUC de cada concentración de sustancia y se calculó el % de inhibición del AUC frente al control. Mediante el % de inhibición, con ayuda de análisis de regresión no lineal, se calculó el CI₅₀ conforme a la ecuación del parámetro 4.

La Tabla 2 muestra los resultados

Ç

Tabla 2:

Compuesto del ejemplo	Inhibición de la agregación de trombocitos CI_{50} [micro M]	Compuesto del ejemplo	Inhibición de la agregación de trombocitos CI_{50} [micro M]
2	0,597	3	0,002
8	0,017	10	0,718
12	0,387	16	10,6
18	0,175	19	0,098
21	0,028		

Test de unión de PAR1

Las sustancias sintetizadas se examinaron en un test de unión de PAR1. En este caso se examinó si las sustancias podían inhibir la unión de un agonista de PAR1 conocido en la bibliografía, marcado radiactivamente, al receptor de PAR1 (HoSam Ahn, Mol Pharm, 51:350-356, 1997).

El receptor humano de PAR1 se expresó transitoriamente en células de insectos High Five. A partir de estos, después de 48 horas se preparó según métodos estándar un preparado de membrana, se dispuso en partes alícuotas en Tris-HCl 10 mM; EDTA 0,3 mM; EGTA 1 mM; sacarosa 250 mM, pH 7,5, y se conservó a -80°C.

Las sustancias se incubaron previamente con la membrana durante 15 minutos a TA, después tuvo lugar la adición del radioligando (ALA-(para-F-Phe)-Arg-ChA-homoArg-(3,4-³H-Tyr)-NH₂; aprox. Ci/mMol). La concentración final del radioligando en el tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM; MgCl₂ 10 mM; 0,1% EGTA 1 mM; 1% de BSA; 2% de DMSO) era 20 nM, la de la membrana 1 mg/ml. Después de un tiempo de incubación de 60 minutos se transfirieron 25 µL de la tanda a una placa de filtración para microtitulación MultiScreenHTS FB de 96 pocillos (Fa. Millipore), la cual se había tratado previamente durante 5 horas a TA con una solución acuosa de polietilenimina al 0,75%. Después, cada pocillo se lavó bajo succión en vacío con 300 µL de tampón (Tris-HCl 50 mM; MgCl₂ 10 mM; EGTA 1 mM). La placa se secó durante una noche, se añadió 100 µl de sustancia de centelleo por pocillo y, al cabo de 6 horas, se midió en un contador de centelleo de líquidos Wallac MicroBeta (Fa. PerkinElmer). La unión no específica se determinó en presencia de 100 µM de SCH79797 (antagonista PAR 1; Fa. Tocris N° Cat.1592) y se restó de todos los valores de medida. Como valor 100% sirvió un control sin inhibidor. A partir de los valores de % de inhibición de una serie de diluciones de sustancia, con ayuda del análisis de regresión no lineal se calculó el CI_{50} conforme a la ecuación del parámetro 4.

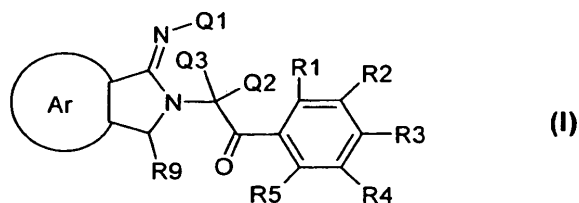
La Tabla 2 muestra los resultados

Tabla 2;

Compuesto del ejemplo	Inhibición de la unión CI_{50} [micro M]
4	4,80
14	0,227
17	0,360
20	0,128
24	0,512
27	1,7
30	0,225
34	0,268

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I



(I)

5 y/o a todas las formas estereoisómeras o tautómeras del compuesto de la fórmula I y/o a mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o a una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, en donde

Ar representa un anillo condensado de benceno, piridina, pirimidina, piridazina o pirazina, en donde el anillo condensado no está sustituido o está sustituido una, dos, tres o cuatro veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), -O-alquilo(C₁-C₆), -O-cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-O(R11), -alquilen(C₀-C₄)-C(O)R11, -alquilen(C₀-C₄)-N(R11)-R12, -alquilen(C₀-C₄)-N(R11)-C(O)-R12, halógeno, OH, -CN, -NO₂, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -SF₅, -Si[-alquilo(C₁-C₄)₃, -alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -O-alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₁-C₄), OH, cicloalquilo(C₃-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), -Het(C₄-C₁₅), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), o está sustituido con -O-alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),

en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo no están sustituidos respectivamente o están sustituidos respectivamente, una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con halógeno -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆),

-Het(C₄-C₁₅), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), o

está sustituido con -O-cicloalquilo(C₃-C₆),

25 en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

Q1 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde respectivamente alquilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos, una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

Q2 y Q3 son iguales o diferentes e independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆) o -cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

35 R11 y R12 independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₄), -alquilen(C₀-C₄)-Het(C₄-C₁₅), -SO₂CH₃ ó -SO₂CF₃, en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor, o

R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros, el cual se forma conjuntamente con el átomo de nitrógeno "N" o con el grupo "N-C(O)", formándose aminas, imidas o lactamas cíclicas, las cuales contienen hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O ó S, no estando sustituido el anillo o está sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en el alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

45 R1, R2, R3, R4 y R5 son iguales o distintos e, independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -CN, -NO₂, -O-alquilo(C₁-C₆), -O-cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-N(R21)-R22, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-O(R21), halógeno, SF₅, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-R21, -alquilen(C₀-C₄)-N(R21)-R22, -alquilen(C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -O-alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres

veces, independientemente entre sí, con $-O$ -alquilo(C_1-C_6), $-alquilo(C_1-C_4)$, OH , cicloalquilo(C_3-C_6) u $-O$ -cicloalquilo(C_3-C_6), $-Si[-alquilo(C_1-C_4)]_3$ ó $-Het(C_4-C_{15})$, en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre si, con $-alquilo(C_1-C_4)$, $-cicloalquilo(C_3-C_6)$, OH , $-O$ -alquilo(C_1-C_6) u $-O$ -cicloalquilo(C_3-C_6),

5 en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo no están respectivamente sustituidos o están sustituidos una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con $-alquilo(C_1-C_4)$, cicloalquilo(C_3-C_6), OH , $-O$ -alquilo(C_1-C_6), $-arilo(C_6-C_{14})$, en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con halógeno, $-alquilo(C_1-C_4)$, cicloalquilo(C_3-C_6), OH , $-O$ -alquilo(C_1-C_6), u $-O$ -cicloalquilo(C_3-C_6),

10 $-Het(C_4-C_{15})$, en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre si, con halógeno, $-alquilo(C_1-C_4)$, $-cicloalquilo(C_3-C_6)$, OH , $-O$ -alquilo(C_1-C_6) u $-O$ -cicloalquilo(C_3-C_6), u está sustituido con $-O$ -cicloalquilo(C_3-C_6),

en donde en el alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

con la condición de que al menos un R1, R2, R3, R4 o R5 represente $-SF_5$,

15 R9 representa hidrógeno, $-alquilo(C_1-C_6)$, $-cicloalquilo(C_3-C_6)$, $-alquilen(C_0-C_4)$ -arilo(C_6-C_{14}), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con $-O$ -alquilo(C_1-C_6), $-alquilo(C_1-C_4)$, OH , cicloalquilo(C_3-C_6) u $-O$ -cicloalquilo(C_3-C_6),

20 $-alquilen(C_0-C_4)$ - $Het(C_4-C_{15})$, en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre si, con halógeno, $-alquilo(C_1-C_4)$, $-cicloalquilo(C_3-C_6)$, OH , $-O$ -alquilo(C_1-C_6) u $-O$ -cicloalquilo(C_3-C_6), y en donde en el alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

R21 y R22 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, $-alquilo(C_1-C_6)$, $-cicloalquilo(C_3-C_6)$, $-alquilen(C_0-C_4)$ -arilo(C_6-C_{14}), $-alquilen(C_0-C_4)$ - $Het(C_4-C_{15})$, SO_2CH_3 o SO_2CF_3 , en donde alquilo, alquilen o cicloarilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor, o

25 R21 y R22 en los fragmentos "N(R21)-R22" y N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros, el cual se forma conjuntamente con el átomo de nitrógeno "N" o con el grupo "N-C(O)", formándose aminas, imidas o lactamas cíclicas, las cuales contienen hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O ó S, no estando sustituido el anillo o está sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con $-alquilo(C_1-C_4)$, $-cicloalquilo(C_3-C_6)$, OH , $-O$ -alquilo(C_1-C_6) u $-O$ -cicloalquilo(C_3-C_6), en donde en el alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

30 representando el radical $-Het(C_4-C_{15})$ un sistema anular con 4 a 15 átomos de carbono, el cual se presenta en uno, dos o tres sistemas anulares unidos entre sí, y que según el tamaño del anillo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre.

2. Compuesto de la fórmula I conforme a la reivindicación 1, en donde

35 Ar representa un anillo de benceno o de piridina condensado, en donde el anillo condensado no está sustituido o está sustituido una, dos, tres o cuatro veces, independientemente entre sí, con $-alquilo(C_1-C_6)$, $-cicloalquilo(C_3-C_6)$, OH , $-CN$, $-O$ -alquilo(C_1-C_8), $-O$ -cicloalquilo(C_3-C_6), $-alquilen(C_0-C_4)$ -C(O)-N(R11)-R12, $-alquilen(C_0-C_4)$ -C(O)-O-(R11), $-alquilen(C_0-C_4)$ -C(O)-R11, SO_2CH_3 , $-alquilen(C_0-C_4)$ -N(R11)-R12, $-alquilen(C_0-C_4)$ -N(R11)-C(O)-R12, halógeno, $-SO_2CF_3$, $-Si[-alquilo(C_1-C_4)]_3$, $-alquilen(C_1-C_6)$ - O -alquilo(C_1-C_6), $-arilo(C_6-C_{14})$, en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con $-O$ -alquilo(C_1-C_6), $-alquilo(C_1-C_4)$, OH , cicloalquilo(C_3-C_6) u $-O$ -cicloalquilo(C_3-C_6), $-Het(C_4-C_{15})$, en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre si, con $-alquilo(C_1-C_4)$, $-cicloalquilo(C_3-C_6)$, OH , $-O$ -alquilo(C_1-C_6) u $-O$ -cicloalquilo(C_3-C_6), o está sustituido con $-O$ -alquilen(C_1-C_6)- O -alquilo(C_1-C_6),

40 en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo no están sustituidos respectivamente o están sustituidos respectivamente, independientemente entre sí, con $-alquilo(C_1-C_4)$, $-cicloalquilo(C_3-C_6)$, OH , $-O$ -alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{14}), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con halógeno, $-alquilo(C_1-C_4)$, $-cicloalquilo(C_3-C_6)$, OH , $-O$ -alquilo(C_1-C_6) u $-O$ -cicloalquilo(C_3-C_6),

45 $-Het(C_4-C_{15})$, en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre si, con halógeno, $-alquilo(C_1-C_4)$, $-cicloalquilo(C_3-C_6)$, OH , $-O$ -alquilo(C_1-C_6) u $-O$ -cicloalquilo(C_3-C_6), o

50 está sustituido con $-O$ -cicloalquilo(C_3-C_6),

en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

Q1, Q2 y Q3 son iguales o diferentes e independientemente entre si representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆) ó -cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

5 R11 y R12 independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), -SO₂CH₃ ó -SO₂CF₃, en donde en alquilo, alquileno o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor, o

10 R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros, el cual se forma conjuntamente con el átomo de nitrógeno "N" o con el grupo "N-C(O)", formándose aminas, imidas o lactamas cíclicas, las cuales contienen hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O ó S, no estando sustituido el anillo o está sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en el alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

15 R1, R2, R3, R4 y R5 son iguales o distintos e, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -CN, -NO₂, -O-alquilo(C₁-C₆), -O-cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-N(R21)-R22, -SO₂CH₃, -SO₂CF₃, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-O-R21, halógeno, -SF₅, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-R21, -alquilen(C₀-C₄)-N(R21)-R22, -alquilen(C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -O-alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -O-alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₁-C₄), OH, cicloalquilo(C₃-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), -Si[-alquilo(C₁-C₄)]₃ ó -Het(C₄-C₁₅), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre si, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆),

25 en donde alquilo, alquileno y cicloalquilo están respectivamente no sustituidos o están sustituidos una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆), -arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con halógeno, -alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆), u -O-cicloalquilo(C₃-C₆),

Het(C₄-C₁₅), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre si, con halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), ó

está sustituido con -O-cicloalquilo(C₃-C₆),

30 en donde en el alquilo, alquileno o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

con la condición de que al menos un R1, R2, R3, R4 ó R5 represente -SF₅.

35 R9 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -O-alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₁-C₄), OH, cicloalquilo(C₃-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), ó

-alquilen(C₀-C₄)-Het(C₄-C₁₅), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre si, con halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), y en donde en el alquilo, alquileno o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

40 R21 y R22 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₄), -alquilen(C₀-C₄)-Het(C₄-C₁₅), SO₂CH₃ o SO₂CF₃, en donde alquilo, alquileno o cicloarilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor, o

45 R21 y R22 en los fragmentos "N(R21)-R22" y N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros, el cual se forma conjuntamente con el átomo de nitrógeno "N" o con el grupo "N-C(O)", formándose aminas, imidas o lactamas cíclicas, las cuales contienen hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O ó S, no estando sustituido el anillo o está sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en el alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

50 representando el radical -Het(C₄-C₁₅) un sistema anular con 4 a 15 átomos de carbono, el cual se presenta en uno, dos o tres sistemas anulares unidos entre sí, y que según el tamaño del anillo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre.

3. Compuesto de la fórmula I conforme a las reivindicaciones 1 ó 2, en donde

Ar representa un anillo de benceno o de piridina condensado, en donde el anillo condensado no está sustituido o está sustituido una, dos, tres o cuatro veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -CN, -O-alquilo(C₁-C₆), -O-cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-N(R11)-R12, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-O-R11, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-R11, SO₂CH₃, -alquilen(C₀-C₄)-N(R11)-R12, -alquilen(C₀-C₄)-N(R11)-C(O)-R12, halógeno, -Si[-alquilo(C₁-C₄)]₃, -alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), u -O-alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆),

en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo no están sustituidos respectivamente o están sustituidos respectivamente, una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆), arilo(C₆-C₁₄), en donde arilo no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con halógeno -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆),

-Het(C₄-C₁₅), en donde Het no está sustituido o está sustituido una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con halógeno, -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), o

está sustituido con -O-cicloalquilo(C₃-C₆),

en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

Q1, Q2 y Q3 son iguales o diferentes e independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆) ó -cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

R11 y R12 independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆) ó -SO₂CH₃, en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor, o

R11 y R12 en los fragmentos "N(R11)-R12" y N(R11)-C(O)-R12" representan un anillo de 5 a 8 miembros, seleccionado del grupo azetidinilo, porrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en el alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

R1, R2, R3, R4 y R5 son iguales o distintos e, independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -CN, -NO₂, -O-alquilo(C₁-C₆), -O-cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-(CO)-N(R21)-R22, -SO₂CH₃, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-O-R21, halógeno, -SF₅, -alquilen(C₀-C₄)-C(O)-R21, -alquilen(C₀-C₄)-N(R21)-R22, -alquilen(C₀-C₄)-N(R21)-C(O)-R22, -alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -O-alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -Si[-alquilo(C₁-C₄)]₃ ó -Het(C₄-C₁₅),

en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo no están respectivamente sustituidos o están sustituidos una, dos o tres veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), OH, cicloalquilo(C₃-C₆), -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en el alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

con la condición de que al menos un R1, R2, R3, R4 ó R5 represente -SF₅.

R9 representa un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆) ó -cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en el alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

R21 y R22 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₆), -alquilen(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₄), -alquilen(C₀-C₄)-Het(C₄-C₁₅), SO₂CH₃ o SO₂CF₃, en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor, o

R21 y R22 en los fragmentos "N(R21)-R22" y N(R21)-C(O)-R22" representan un anillo de 5 a 8 miembros, seleccionado del grupo azetidinilo, porrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con -alquilo(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₆), OH, -O-alquilo(C₁-C₆) u -O-cicloalquilo(C₃-C₆), en donde en el alquilo o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor,

representando el radical –Het(C₄-C₁₅) un sistema anular con 4 a 15 átomos de carbono, el cual se presenta en uno, dos o tres sistemas anulares unidos entre sí, y que según el tamaño del anillo contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre.

4. Compuesto de la fórmula I conforme a las reivindicaciones 1 a 3, en donde

5 Ar representa un anillo de benceno condensado,

en donde el anillo condensado no está sustituido o está sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con –O–alquilo(C₁-C₆), –C(O)–N(R11)–R12 o halógeno.

Q1, Q2 y Q3 son iguales y representan respectivamente un átomo de hidrógeno,

R11 y R12 independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno ó –alquilo(C₁-C₆),

10 R1, R2, R3, R4 y R5 son iguales o distintos e, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, –alquilo(C₁-C₆), –O–alquilo(C₁-C₆), halógeno, SF₅, –alquilen(C₀-C₄)–N(R21)–R22, –O–alquilen(C₁-C₆)–O–alquilo(C₁-C₆) ó –alquilen(C₀-C₄)–N(R21)–C(O)–R22,

con la condición de que al menos un R1, R2, R3, R4 ó R5 represente –SF₅.

R9 representa un átomo de hidrógeno,

15 R21 y R22 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, –alquilo(C₁-C₆), –cicloalquilo(C₃-C₆), CF₃ ó SO₂CH₃, en donde en alquilo, alquilen o cicloalquilo los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos total o parcialmente con flúor, o

20 R21 y R22 en el fragmento “N(R21)–R22” representa un anillo, seleccionado del grupo azetidilo, porrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidin-2,5-dionilo, piperidin-2,6-dionilo, piperazin-2,6-dionilo, morfolin-3,5-dionilo, pirrolidin-2-onilo, piperidin-2-onilo, piperazin-2-onilo y morfolin-3-onilo.

5. Compuesto de la fórmula I conforme a las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto de la fórmula I se elige del grupo

2-(1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-(3-pentafluorosulfanil-fenil)-etanona en forma de hidrobromuro,

25 metilamida del ácido 2-[2-(3-dimetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,

metilamida del ácido 6-etoxi-3-imino-2-[2-(3-metilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,

metilamida del ácido 6-etoxi-3-imino-2-[2-[3-pentafluorosulfanil-5-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-fenil]-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,

30 metilamida del ácido 6-etoxi-2-(2-[3-[etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-5-pentafluorosulfanil-fenil]-2-oxo-etil)-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,

metilamida del ácido 6-etoxi-2-[2-(3-etilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico, en forma de hidrocloreto,

35 metilamida del ácido 2-[2-(3-amino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,

metilamida del ácido 2-[2-(3-acetilamino-5-pentafluorosulfanil-fenil)-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,

2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-metilamino-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-etanona,

40 metilamida del ácido 6-etoxi-3-imino-2-[2-[3-dimetanosulfonilamino-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,

metilamida del ácido 2-[2-[3-acetil-metil-amino]-5-pentafluorosulfanil-fenil]-2-oxo-etil]-6-etoxi-3-imino-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico,

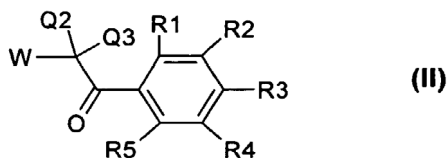
N-[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-N-metil-acetamida,

N-[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-isobutiramida,

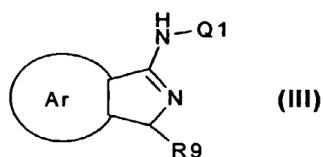
- N-[3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-acetamida, en forma de hidrobromuro,
- N-[5-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-4-metil-2-pentafluoro-sulfanil)-fenil]-acetamida,
- 1-[5-amino-2-metil-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- 5 N-{3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-pentafluorosulfanil-fenil}-3,3-dimetil-butiramida,
- 1-{3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-pentafluorosulfanil-fenil}-pirrolidin-2,5-diona,
- 1-[2-amino-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- 1-[2-amino-5-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- 2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona,
- 10 [3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-amida del ácido ciclobutano-carboxílico, en forma de hidrocioruro,
- [3-[2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico, en forma de hidrocioruro,
- 2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-etoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona,
- 15 metilamida del ácido 6-etoxi-3-imino-2-{2-[3-metoxi-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-oxo-etil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5 carboxílico,
- 1-[3-bromo-5-(pentafluoro-sulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- 1-[3-cloro-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- 1-[2-bromo-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- 20 1-[2-cloro-4-(pentafluorosulfanil)-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- 2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-morfolin-4-il-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona, ó
- 2-(5,6-dietoxi-7-flúor-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-[3-(2-metoxi-etoxi)-5-(pentafluorosulfanil)-fenil]-etanona, en forma de hidrocioruro,
- 25 **6.** Medicamentos, caracterizados por un contenido eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 5 junto con un excipiente, un aditivo farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerable y/u otros principios activos y coadyuvantes.
- 7.** Utilización del compuesto de la fórmula I conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todas aquellas enfermedades que van asociadas a trombosis, embolias, hipercoagulabilidad, alteraciones fibróticas o enfermedades inflamatorias.
- 30 **8.** Utilización conforme a la reivindicación 7, caracterizada porque se trata de infarto de miocardio, angina de pecho y otras formas del síndrome coronario agudo, el ataque de apoplejía, las enfermedades vasculares periféricas, la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar, los accidentes embólicos o trombóticos condicionados por arritmias cardíacas, los accidentes cardiovasculares como la reestenosis después de la revascularización y angioplastia e intervenciones parecidas como los implantes de "stents" y las operaciones de "bypass", o de reducir el riesgo de trombosis después de operaciones quirúrgicas como en el caso de operaciones de articulación de rodilla y cadera, o intervenciones que llevan a un contacto de la sangre con superficies extrañas como en pacientes de diálisis y pacientes con catéteres de larga duración, o de la coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros accidentes intravasculares que van asociados a una inflamación, aterosclerosis, diabetes y síndrome metabólico y sus consecuencias, crecimiento tumoral y metastación tumoral, enfermedades articulares inflamatorias y degenerativas como la artritis reumatoide y la artrosis, alteraciones del sistema hemostático como los depósitos de fibrina, modificaciones fibróticas del pulmón tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o depósitos de fibrina del ojo tras las operaciones oculares o inhibición y/o el tratamiento de la formación de cicatrices.
- 35
- 40
- 45

9. Procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula I conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula II

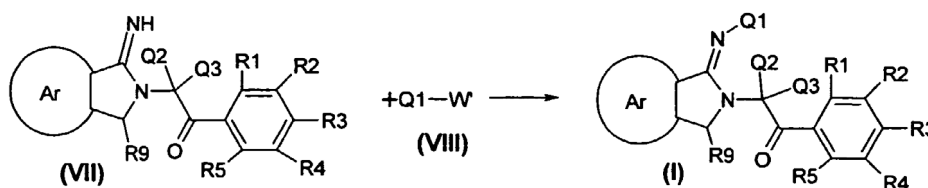


5 en donde R1, R2, R3, R4, R5, Q2 y Q3 se definen como en la fórmula I y W representa cloruro, bromuro, mesilato o tosilato, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



en donde Ar, R9 y Q1 se definen como en la fórmula I, con o sin adición de una base, en un disolvente para dar un compuesto de la fórmula I, ó

10 b) un compuesto de la fórmula VII,



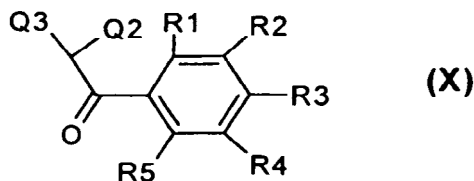
en donde R1, R2, R3, R4, R5, R9, Ar, Q1, Q2 y Q3 se definen como en la fórmula I, se hace reaccionar con el compuesto Q1-W', en donde W' significa cloruro, bromuro, mesilato, tosilato, metilsulfato o un buen grupo volátil parecido, con o sin adición de una base, para dar un compuesto de la fórmula I, ó

15 c) el compuesto de la fórmula I preparado según el procedimiento a) ó b) o bien se aísla en forma libre o se libera a partir de sales fisiológicamente no tolerables o, en el caso de la presencia de grupos ácidos o básicos, se transforma en sales fisiológicamente tolerables, ó

20 d) un compuesto de la fórmula I preparado según los procedimientos a) ó b), o una fase precursora adecuada de la fórmula I que, en virtud de su estructura química, se presenta en formas enantioméricas o diastereoisoméricas, por formación de sales con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía en fases quirales estacionarias o derivatización mediante compuestos quirales enantioméricamente puros, tales como aminoácidos, separación de los diastereoisómeros así obtenidos, y escisión de los grupos de ayuda quirales, se separa en los enantiómeros o diastereoisómeros puros.

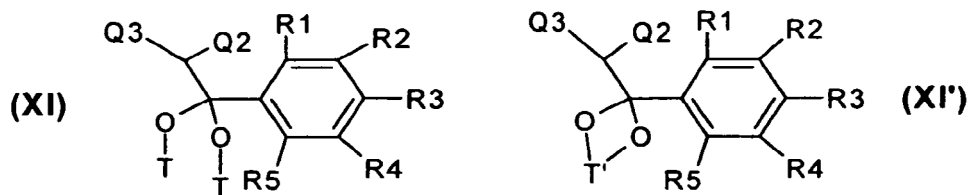
25 **10.** Procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula II conforme a la reivindicación 9, en donde W significa Br, caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula X,



en donde R1, R2, R3, R4, R5, Q2 y Q3 se definen como en la fórmula I, se transforma con un agente de bromación en el compuesto de la fórmula II, ó

30 b) un compuesto de la fórmula XI ó XI'

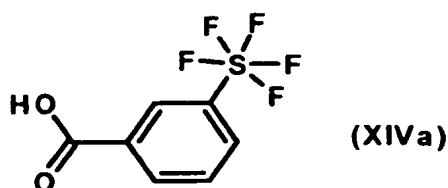


en donde R1, R2, R3, R4, R5, Q2 y Q3 se definen como en la fórmula I, T representa alquilo(C₁-C₄) y T' representa etileno, propileno o butileno o, junto con el grupo -O-C-O-, forma un anillo 1,3-dioxo con tamaño de anillo 5, 6 ó 7, se trata con un agente de bromación y, a continuación, en presencia de un ácido se transforma en el compuesto de la fórmula II.

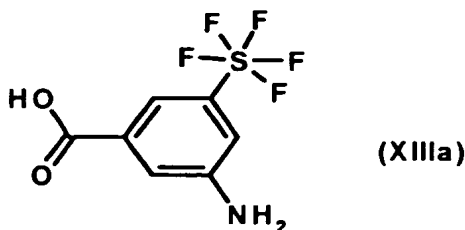
5

11. Procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula X conforme a la reivindicación 10, en donde R4 representa dimetialamina y R1, R2, R3, R5, Q2 y Q3 se definen como en la fórmula I, caracterizado porque

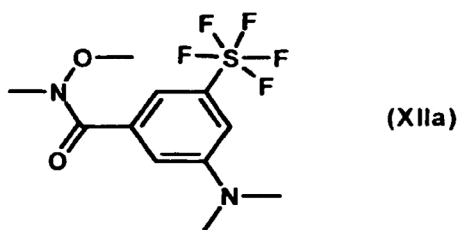
a) un compuesto de la fórmula XIVa,



10 primero se nitra y, a continuación, con hidrógeno se reduce a la amina de la fórmula XIIIa

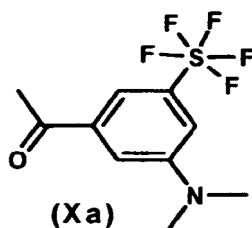


b) el compuesto de la fórmula XIIIa obtenido, se dimetila en el nitrógeno, y con cloruro de tionilo el ácido carboxílico se transforma en el cloruro de ácido y, a continuación, se hace reaccionar con O,N-dimetil-hidroxilamina para dar un compuesto de la fórmula XIIa, y



15

c) el compuesto de la fórmula XIIa obtenido, se transforma en el compuesto de la fórmula Xa con bromuro de metilmagnesio.



20 12. Procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula X conforme a la reivindicación 10, en donde R4 representa metoxi, y R1, R2, R3, R5, Q2 y Q3 se definen como en la fórmula I, caracterizado porque

20

a) el compuesto de la fórmula XIIIa conforme a la reivindicación 11 primero se diazota y, a continuación, se concentra por ebullición para dar el fenol XIIIb



5 b) compuesto de la fórmula XIIIb obtenido, se metila, se transforma en la amida de Weinreb y, a continuación, con bromuro de metilmagnesio se transforma en el compuesto Xb.

