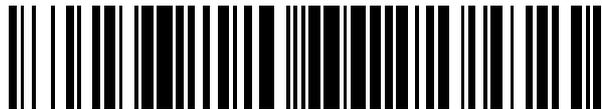


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 995**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2002 E 11166172 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2385039**

54 Título: **Derivados de 2-iminoisindolinona como antagonistas del receptor de la trombina**

30 Prioridad:

**19.04.2001 JP 2001121829**  
**05.09.2001 JP 2001269422**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.05.2014**

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)**  
**6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku**  
**Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**SUZUKI, SHUICHI;**  
**KOTAKE, MAKOTO;**  
**MIYAMOTO, MITSUAKI;**  
**KAWAHARA, TETSUYA;**  
**KAJIWARA, AKIHARU;**  
**HISHINUMA, IEHARU;**  
**OKANO, KAZUO;**  
**MIYAZAWA, SYUHEI;**  
**CLARK, RICHARD;**  
**OZAKI, FUMIHIRO;**  
**SATO, NOBUAKI;**  
**SHINODA, MASANOBU;**  
**KAMADA, ATSUSHI;**  
**TSUKADA, ITARU;**  
**MATSUURA, FUMIYOSHI;**  
**NAOE, YOSHIMITSU;**  
**TERAUCHI, TARO;**  
**OOHASHI, YOSHIAKI;**  
**ITO, OSAMU;**  
**TANAKA, HIROSHI;**  
**MUSHA, TAKASHI;**  
**KOGUSHI, MOTOJI;**  
**KAWATA, TSUTOMU;**  
**MATSUOKA, TOSHIYUKI;**  
**KOBAYASHI, HIROKO;**  
**CHIBA, KEN-ICHI;**  
**KIMURA, AKIFUMI y**  
**ONO, NAOTO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 462 995 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 2-iminoisoindolinona como antagonistas del receptor de la trombina

Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 2-iminopirrolidina y sus sales.

## 5 Técnica antecedente

Un enfoque reciente para la trombosis ha implicado inhibir la actividad de la enzima trombina, y los compuestos usados para este fin han incluido heparina, heparina de bajo peso molecular, hirudina, argatrobán, hirulog y similares. Todos estos compuestos inhiben toda la actividad enzimática de trombina, y trabajan inhibiendo la formación del coágulo de sangre de fibrina sin inhibir específicamente el efecto de la trombina sobre las células. Por lo tanto, la tendencia a la hemorragia es un efecto secundario habitual encontrado en el hospital. El papel de la trombina en la trombosis no está limitado a su actividad coaguladora de la sangre, puesto que se cree que también participa en la agregación plaquetaria en sitios de lesión vascular que se produce como resultado de la activación del receptor de trombina de las plaquetas.

Otro enfoque para la trombosis ha sido el uso de agentes de inyección intravenosa tales como Abciximab, Eptifibatida y Tirofiban, como antagonistas del receptor de GPIIb/IIIa. Estos compuestos, aunque muestran efectos antitrombóticos poderosos al suprimir la agregación plaquetaria inducida por estimulación diversa tal como trombina, ADP, colágeno, PAF o similar, también producen una tendencia a la hemorragia como efecto secundario, de forma similar a inhibidores de la actividad enzimática de la trombina. Por esta razón, tales compuestos no se han comercializado todavía, aunque su desarrollo como agentes orales sigue en progreso.

La restenosis es una respuesta hipertrófica vascular a la lesión de la pared vascular inducida por tratamiento invasivo tal como angioplastia coronaria, y este fenómeno puede estar provocado por el efecto directo o indirecto de la trombina sobre las células. Las plaquetas se adhieren a vasos sanguíneos lesionados, conduciendo a la liberación de factores de crecimiento y provocando la proliferación de células del músculo liso. Las células del músculo liso también se pueden ver afectadas indirectamente por la acción de la trombina sobre células endoteliales. La adhesión plaquetaria se produce, y la actividad procoagulante aumenta, en sitios de lesión vascular. Las células del músculo liso pueden sufrir la estimulación directa adicional debido a la concentración de trombina local elevada que se produce en tales sitios. Aunque estudios recientes que usan el inhibidor poderoso de la trombina hirudina han sugerido que la trombina induce proliferación celular durante el proceso de restenosis, todavía no se ha determinado si el efecto de la trombina es directo o indirecto (Sarembock et al., *Circulation* 1992, 84:232-243). A pesar de la implicación de los efectos celulares de la trombina en una variedad de síntomas patológicos, no se conoce ninguna sustancia terapéuticamente activa que bloquee específicamente tales efectos.

Se ha clonado recientemente (Vu et al., *Cell*, 1991, 64:1057-1068) el receptor de trombina (PAR1), abriendo una puerta importante al desarrollo de sustancias que actúan selectivamente sobre receptores de trombina celulares. El examen detallado de la secuencia de aminoácidos de este receptor de trombina ha revelado un sitio de unión a trombina y un sitio de hidrólisis situado en el dominio amino terminal de 100 restos del receptor. La investigación posterior mediante mutación de aminoácidos en el receptor ha establecido que la hidrólisis limitada de esta porción del receptor de trombina por la trombina es necesaria para la activación del receptor (Vu et al., *Nature*, 1991, 353:674-677). Un péptido sintético correspondiente a la secuencia de aminoácidos recientemente generada mediante hidrólisis del receptor de trombina (el péptido sintético es conocido como "péptido activador del receptor de trombina", o TRAP) puede activar receptores que no han sido hidrolizados por la trombina. Esto sugiere que, con la escisión del receptor, la nueva secuencia de aminoácidos generada en el término amino (conocida como el "péptido ligando atado") funciona como el ligando e interactúa con el sitio de unión distante. Otros estudios de TRAP han confirmado homología de los receptores de trombina presentes en plaqueta, célula endotelial, fibroblasto y célula del músculo liso (Hung et al., *J. Cell. Biol.* 1992, 116:827-832, Ngaiza, Jaffe, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991, 179:1656-1661).

La investigación sobre la relación estructura-actividad de TRAP sugiere que el pentapéptido Phe-Leu-Leu-Arg-Asn es un antagonista débil para receptores de trombina de las plaquetas activados por trombina o TRAP (Vassallo et al., *J. Biol. Chem.*, 1992, 267:6081-6085(1992)). Otros grupos también han examinado diferentes enfoques al antagonismo del receptor. Uno de estos enfoques ha sido un intento para preparar anticuerpos para el dominio de unión a trombina del receptor de trombina. Tales anticuerpos suprimen específica y eficazmente la activación de plaquetas mediante trombina, y actúan como antagonistas del receptor de trombina (Hung et al., *J. Clin. Invest.* 1992, 89:1350-1353). Otro enfoque ha sido el desarrollo de derivados peptídicos a partir de TRAP (Steven M.S., *J. Med. Chem.* 1996, 39:4879-4887; William J.H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8:1649-1654; David F.M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 9:255-260). Aún otro ha sido el desarrollo de compuestos de bajo peso molecular descubiertos mediante cribado de alto rendimiento usando diversos sistemas de ensayo tales como unión al receptor (Andrew W.S. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 9:2073-2078; Scherig Plough documento WO99/26943; Halord S. et al., ACS meeting en octubre de 2001).

El documento WO 98/37075 se refiere a heterociclos bicíclicos disustituídos de la fórmula R<sub>a</sub>-A-Het-B-Ar-E. La

invención también se refiere a sus tautómeros, a sus estereoisómeros, a sus mezclas, y a sus sales, que tienen propiedades valiosas.

5 El documento WO 99/40072 corresponde a nuevos benzoderivados fusionados heterocíclicos de cinco miembros y a sus tautómeros, estereoisómeros, mezclas y sales, especialmente sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, que tienen propiedades valiosas.

#### Descripción de la invención

10 Se espera que los compuestos que tienen acción antagonista sobre receptores de trombina muestren efectos excelentes para terapia o prevención de enfermedades asociadas con trombina, y por lo tanto son prometedores para la terapia o prevención eficaz de, por ejemplo, trombosis, restenosis vascular, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, infarto cerebral, cardiopatía, coagulación intravascular diseminada, hipertensión, enfermedades inflamatorias, reumatismo, asma, glomerulonefritis, osteoporosis, trastornos neurológicos, tumores malignos, y similares. Se ha deseado ardientemente proporcionar antagonistas del receptor de trombina que sean satisfactorios en numerosos aspectos, incluyendo actividad farmacológica, especificidad por el receptor de trombina, seguridad, dosificación y eficacia oral.

15 Sin embargo, los antagonistas del receptor de trombina convencionales han sido inadecuados en términos de especificidad por el receptor y eficacia oral.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención investigar y descubrir compuestos que tengan una excelente actividad inhibidora del receptor de trombina y que por lo tanto sean útiles como antagonistas del receptor de trombina.

20 Como resultado de una gran investigación realizada en las circunstancias descritas anteriormente, se ha completado la presente invención al sintetizar con éxito nuevos derivados de 2-iminopirrolidina específicos, y también al hallar inesperadamente que estos compuestos o sus sales tienen excelente actividad inhibidora del receptor de trombina y son útiles como antagonistas del receptor de trombina.

La presente invención se basa en lo siguiente:

- 25 <1> un compuesto o una sal del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en
- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolino-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- 1-{3-terc-butil-5-[4-(2-hidroxi-acetil)piperazin-1-il]-4-metoxi-fenil}-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- 30 (4-{3-terc-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-2-metoxi-fenil}piperazin-1-il)-acetato de etilo,
- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidroisoindol-2-il)-etanona, y
- ácido (4-{3-terc-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-2-metoxifenil}-piperazin-1-il)-acético;
- 35 <2> el compuesto según <1> que es 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolino-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona o una sal de la misma;
- <3> el compuesto según <1> que es 1-{3-terc-butil-5-[4-(2-hidroxi-acetil)piperazin-1-il]-4-metoxi-fenil}-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona o una sal de la misma;
- <4> el compuesto según <1> que es (4-{3-terc-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidroisoindol-2-il)-acetil]-2-metoxifenil}piperazin-1-il)-acetato de etilo o una sal del mismo;
- 40 <5> el compuesto según <1> que es 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona o una sal de la misma;
- <6> el compuesto según <1> que es ácido (4-{3-terc-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-2-metoxi-fenil}-piperazin-1-il)-acético o una sal del mismo;
- 45 <7> el compuesto según <1> o <2> que es hidrobromuro de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolino-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona;
- <8> el compuesto según <1> o <3> que es hidrobromuro de 1-{3-terc-butil-5-[4-(2-hidroxi-acetil)piperazin-1-il]-4-metoxifenil}-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona;
- <9> el compuesto según <1> o <4> que es dihidrocloruro de (4-{3-terc-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-2-metoxifenil}piperazin-1-il)-acetato de etilo;

<10> el compuesto según <1> o <5> que es dihidrocloruro de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanol;

<11> el compuesto según <1> o <6> que es dihidrocloruro del ácido (4-{3-terc-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidroisoindol-2-il)-acetil]-2-metoxi-fenil}-piperazin-1-il)-acético.

5 Mejor modo para llevar a cabo la invención

La presente invención se explicará ahora con mayor detalle.

10 Varias de las fórmulas estructurales dadas para los compuestos de la invención a lo largo de la presente memoria descriptiva representarán sólo un isómero específico por conveniencia, pero la invención no está limitada a tales isómeros específicos y engloba todos los isómeros y mezclas de isómeros, incluyendo isómeros geométricos, isómeros ópticos derivados de carbonos asimétricos, estereoisómeros y tautómeros que están implicados por las estructuras de los compuestos, y se puede usar cualquier isómero o sus mezclas. Los compuestos de la invención incluyen por lo tanto aquellos que tienen carbonos asimétricos en sus moléculas y que existen como formas ópticamente activas o formas racémicas, y todos los citados compuestos están englobados por la invención sin restricciones. Tampoco hay restricciones sobre el polimorfismo cristalino de los compuestos, y se pueden usar cualesquiera formas cristalinas, solas o en mezclas.

Los símbolos y términos usados a lo largo de la presente memoria descriptiva se definirán ahora, con una descripción más detallada de la invención.

El término “y/o”, como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva, quiere decir tanto “y” como “o”.

20 El término “halógeno”, usado a lo largo de la presente memoria descriptiva, se refiere a un átomo tal como flúor, cloro, bromo o yodo, y preferiblemente flúor, cloro o bromo.

La expresión “opcionalmente sustituido” que aparece a lo largo de la presente memoria descriptiva tiene el mismo significado que “que tiene uno o múltiples sustituyentes en cualquier combinación deseada en posiciones sustituibles”.

25 A lo largo de la presente memoria descriptiva, el prefijo “n-” significa un tipo normal de sustituyente primario, “sec-” significa un sustituyente secundario, “t-” significa un sustituyente terciario, e “i-” significa un sustituyente de tipo iso.

30 El término “sal”, usado a lo largo de la presente memoria descriptiva, no es particularmente restrictivo en tanto que la sal se forme con un compuesto de la invención y sea farmacéuticamente aceptable, pero preferiblemente se pueden mencionar sales ácidas de haluros de hidrógeno (por ejemplo, hidrofuro, hidrocuro, hidrobromo e hidroyuro), sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, sulfato, nitrato, perclorato, fosfato, carbonato y bicarbonato), carboxilato orgánico (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, oxalato, maleato, tartrato, fumarato y citrato), organosulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato y canfosulfonato), sales de aminoácidos (por ejemplo, aspartato y glutamato), sales de amina cuaternaria, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y sales de potasio) o sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo, sales de magnesio y sales de calcio), y más preferidas como “sales farmacológicamente aceptables” son hidrocuro, oxalato, trifluoroacetato y similares. Ahora se describirán los procedimientos de producción para compuestos de la invención y sus sales. Son posibles diversos procedimientos para la producción de los compuestos de la invención y sus sales, y la síntesis se puede llevar a cabo mediante métodos de síntesis orgánica normales. Ahora se presentarán los siguientes procedimientos de producción representativos.

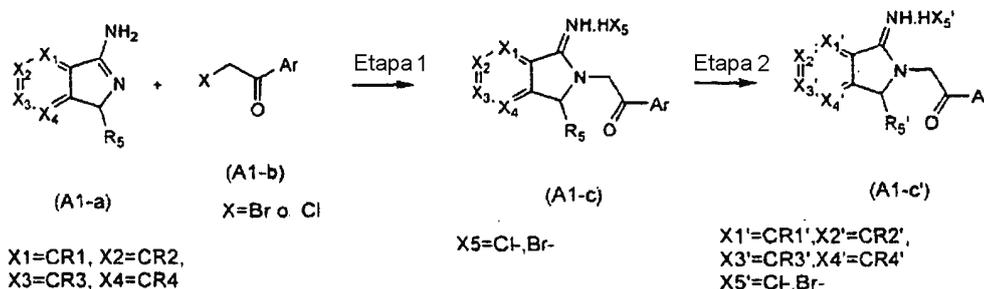
[Procedimientos de producción representativos]

40 Los compuestos representados mediante las fórmulas generales (A1-c) y (A1-c’), que son amidinas cíclicas de anillos condensados aromáticas o heteroaromáticas, se pueden sintetizar a partir de (A1-a) y (A1-b) mediante los métodos descritos más tarde.

<Procedimiento de producción A>

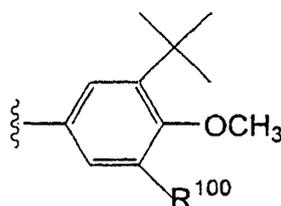
45 Un procedimiento para sintetizar los compuestos de amidinas cíclicas de anillos condensados aromáticas (A1-c) y (A1-c’), y compuesto (A3-b), compuesto protegido con imino (A1-c).

(Esquema 1-A)



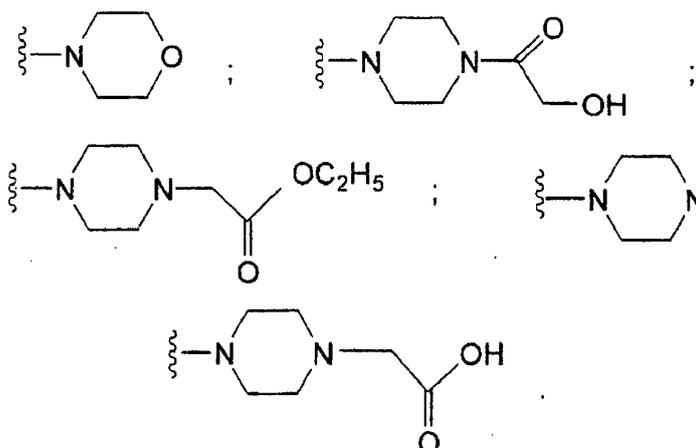
Este esquema es un método para sintetizar (A1-c) a partir de (A1-a) y (A1-b) mediante los métodos descritos más tarde.

En las fórmulas, Ar y Ar' tienen el siguiente significado:



5

la que R<sup>100</sup> se selecciona del grupo que consiste en



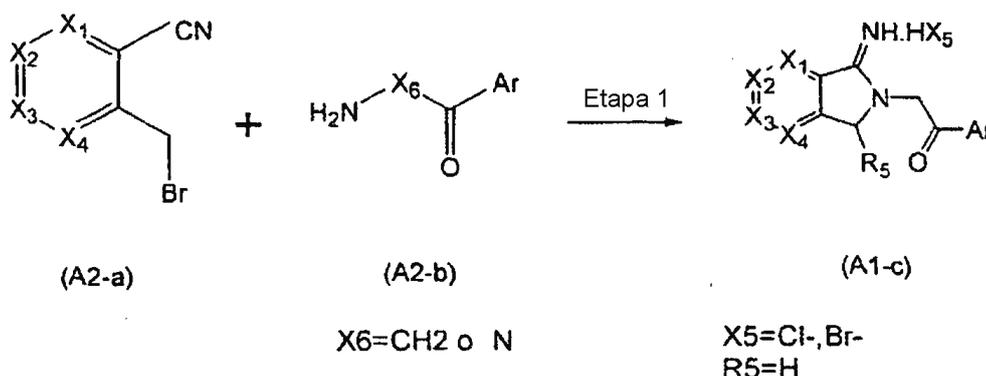
10 R1, R2, R3, R4 y R5, y R1', R2', R3', R4' y R5' se definen más adelante en el Procedimiento de Producción B.

15 La Etapa 1 es una reacción de acoplamiento entre los compuestos (A1-a) y (A1-b). El compuesto (A1-c) se puede obtener a partir de estos compuestos disolviendo ambos compuestos en dimetilformamida, acetonitrilo, un alcohol o similar, y seleccionando las condiciones de temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. Como método alternativo, (A1-a) se puede hacer reaccionar con hidruro de sodio en un disolvente tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida, y después se puede hacer reaccionar con (A1-b) a temperatura ambiente o mientras se enfría en hielo, para obtener una forma de sal libre de (A1-c), que entonces se puede tratar con cualquiera de los diversos ácidos. Preferiblemente, se hace reaccionar con cloruro de hidrógeno 5 N o disolución de bromuro de hidrógeno y ácido acético 5 N en un disolvente orgánico para producir (A1-c) como una sal de amonio.

20 La Etapa 2 es una etapa de modificación estructural parcial después de la Etapa 1 para producir el compuesto (A1-c'). En esta etapa, en los casos en los que (A1-c) contiene un grupo *tert*-butilo como el grupo protector de carboxilo o un grupo *tert*-butiloxicarbonilo como el grupo protector de hidrógeno de amino o amida, la desprotección se logra mediante reacción con cloruro de hidrógeno 5 N en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o dioxano, usando ácido trifluoroacético, diluyendo si es necesario con diclorometano, para producir (A1-c'). Cuando (A1-c) contiene un éster alquílico, se puede lograr el calentamiento a reflujo en ácido clorhídrico concentrado para la hidrólisis para producir (A1-c') como ácido carboxílico. Cuando (A1-c) contiene tetrahidropiraniilo, metoximetilo o trialkilsililo como grupo protector de hidroxilo, se puede desproteger usando cloruro de hidrógeno 5 N en un disolvente orgánico que contiene agua, tal como acetato de etilo y dioxano, ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno diluido en un disolvente tal como tetrahidrofurano y un alcohol, para producir (A1-c'). Cuando (A1-c)

5 contiene bencilo como el grupo protector para hidroxilo o carboxilo, o cuando contiene un doble enlace, la reacción de desprotección o conversión a un compuesto saturado se puede lograr mediante hidrogenación en un disolvente tal como acetato de etilo o un alcohol, en presencia de un catalizador metálico tal como hidróxido de paladio, para producir (A1-c'). Cuando (A1-c) tiene carboxilo, se puede convertir en un éster en condiciones alcohólicas ácidas, o en un derivado de amina en condiciones de condensación, para producir (A1-c'). Cuando (A1-c) tiene ciano, se puede convertir en un ácido carboxílico o una carboxamida en condiciones hidrolizantes, para producir (A1-c').

(Esquema A-2)

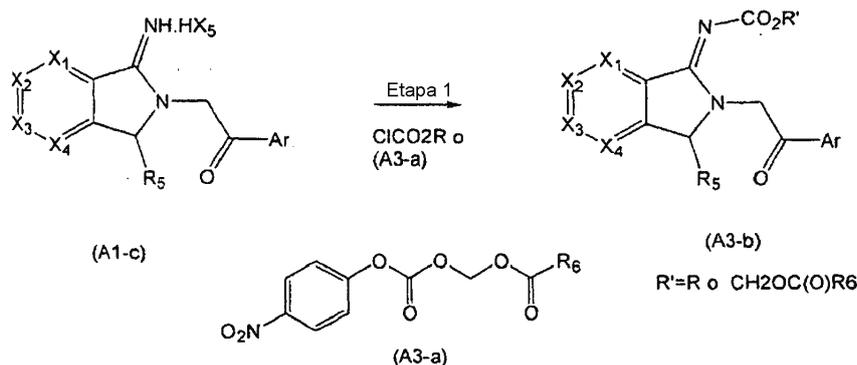


10 Este esquema es un método para sintetizar el compuesto (A1-c) a partir de compuestos (A2-a) y (A2-b). El compuesto representado por (A2-a) es uno de los intermedios mostrados en los Procedimientos de Producción B a H, o un compuesto que se puede convertir fácilmente en uno de los intermedios.

En las fórmulas, Ar tiene la misma definición que antes. X1, X2, X3 y X4 tienen las mismas definiciones que X1, X2, X3 y X4 en el Esquema A-1.

15 La Etapa 1 es una reacción para la alquilación del grupo amino y cierre de anillo subsiguiente de la amina secundaria producida de ese modo, en una síntesis de un solo recipiente. Ambos compuestos se hacen reaccionar en un disolvente de dimetilformamida desde la temperatura ambiente hasta 100°C. Sin embargo, cuando el compuesto representado por (A2-b) es una sal de amina, la reacción se lleva a cabo en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

(Esquema A-3)



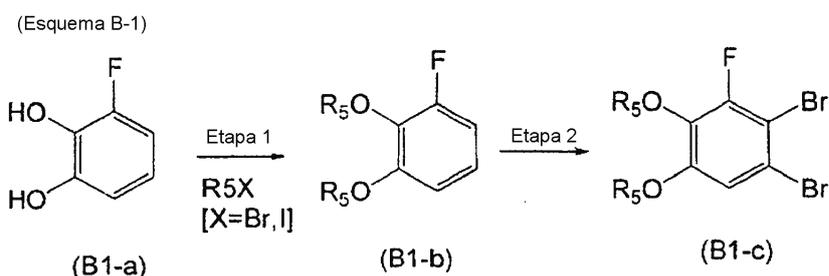
20 Este esquema es un método para proteger el grupo amino del compuesto (A1-c). En las fórmulas, Ar tiene la misma definición que antes. X1, X2, X3, X4 y R5 tienen las mismas definiciones como X1, X2, X3, X4 y R5 en el Esquema A-1. R representa alquilo o alqueno opcionalmente sustituido, y R6 representa alquilo.

25 La Etapa 1 es una reacción para la introducción de un sustituyente en el grupo imino. Un clorocarbonato de alquilo o un carbonato que tiene nitrofenol como grupo saliente (A3-a) se hace reaccionar con aquel en un sistema de dos capas que usa una base tal como una disolución acuosa 1N de hidróxido sódico o agua bicarbonatada saturada, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, para producir (A3-b).



5 hidrogenación usando un catalizador metálico tal como óxido de platino, platino sobre carbón o paladio sobre carbón, en un disolvente tal como acetato de etilo o un alcohol o una mezcla de los mismos, a temperatura ambiente y presión normal, 2) reducción de hidruro mediante reacción con hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio y aluminio, o similar, en hielo o a temperatura ambiente, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o éter dietílico, 3) reacción con borohidruro de sodio en presencia de ácido trifluoroacético, 4) reacción con borohidruro de sodio en presencia de cloruro de cobalto o similar. El compuesto (B-d) también se obtiene como resultado de la sustitución en (B-b), pero se puede separar y purificar mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, y ambos isómeros se pueden usar para la reacción representada mediante el Esquema A-1. Cuando se obtiene un derivado de bencilamina que no sufre cierre de anillo en condiciones de reacción reductoras, se puede adsorber sobre gel de sílice y se puede dejar reposar a temperatura ambiente desde 3 horas hasta 1 día para producir una amidina cíclica (A1-a).

El compuesto (B-a) y (B-b) anterior también se puede adquirir, o se puede sintetizar opcionalmente mediante cualquiera de los métodos del Esquema B-1 al Esquema B-15 descrito más abajo.

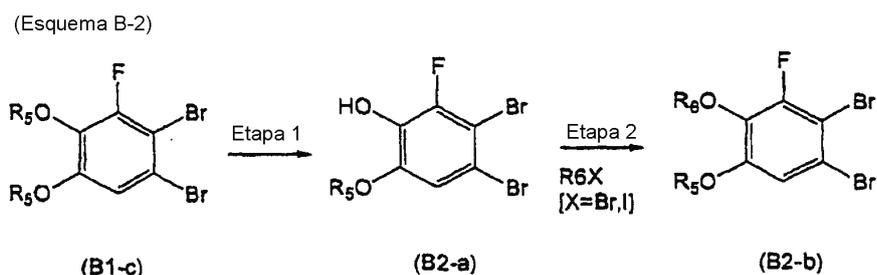


15 Este esquema es un método de síntesis general para un derivado de fluorocatecol. En las fórmulas, R5 representa un alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido.

La Etapa 1 es un método para la alquilación de los dos grupos hidroxilo de (B1-a). El compuesto (B1-b) se puede obtener mediante reacción con un haluro de alquilo en un disolvente tal como dimetilformamida, acetonitrilo o acetona en presencia de una base inorgánica tal como carbonato potásico o carbonato de cesio, a una temperatura desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo.

La Etapa 2 es una etapa de dibromación regioselectiva. El compuesto (B1-c) se puede obtener mediante un método de reacción con bromo o N-bromosuccinimida en un disolvente tal como un alcohol o acetonitrilo, ya sea mientras se enfría en hielo o a temperatura ambiente, o mediante un método de reacción con bromo en un disolvente de ácido acético en presencia de acetato de sodio, desde la temperatura ambiente hasta 80°C.

25 La conversión de un grupo alquilo del compuesto (B1-c) se puede lograr mediante el siguiente método.



Este esquema es un método para la síntesis de un derivado de fluorocatecol (B2-b) con diferentes sustituyentes. En las fórmulas, R5 y R6 representan cada uno un alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido.

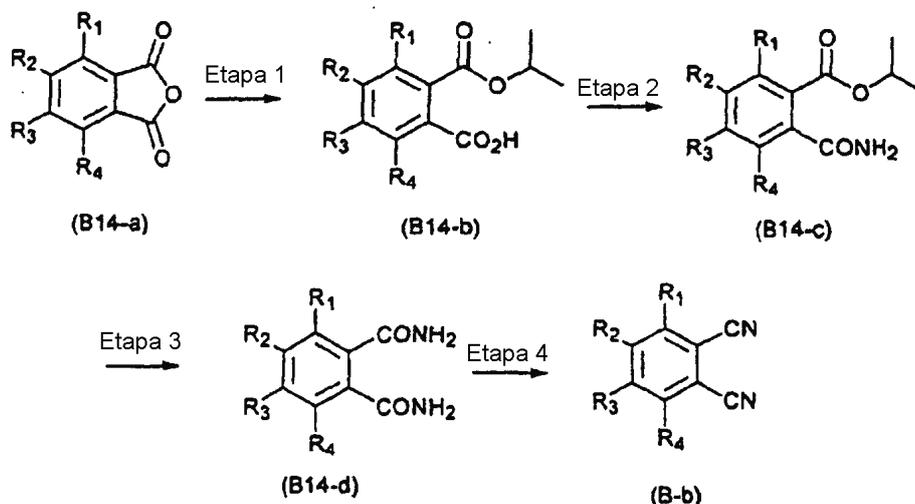
30 La Etapa 1 es una etapa de eliminación selectiva de un grupo alquilo. El compuesto (B2-a) se puede obtener mediante reacción con dos equivalentes de cloruro de aluminio en diclorometano, desde la congelación hasta la temperatura ambiente.

La Etapa 2 es una etapa de alquilación, en la que el compuesto (B2-b) se puede obtener de forma similar a la Etapa 1 del Esquema B-1.

El hidroxilo se puede eliminar entonces de forma reductora del compuesto (B2-a).

35 Un compuesto representado por (B-b) en el Esquema B también se puede sintetizar a partir de anhídrido ftálico fácilmente disponible mediante el método descrito en D. wohrle et al., *Synthesis*, 194 (1993), R.D. George et al., *J. Heterocyclic. Chem.*, 32, 495 (1995), o mediante el método mostrado en el siguiente Esquema B-14.

(Esquema B-14)



Este esquema es un método para la síntesis del compuesto (B-b) usando anhídrido ftálico como material de partida. R1, R2, R3 y R4 tienen las mismas definiciones como en el Esquema B.

5 La Etapa 1 es una etapa para sintetizar un monoéster de ácido ftálico. El compuesto (B14-b) se puede obtener calentando a reflujo en isopropanol.

La Etapa 2 es una etapa de conversión a una carboxamida, en la que el compuesto (B14-c) se puede obtener mediante el método descrito en el Esquema B-10, Etapa 4.

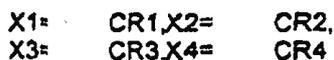
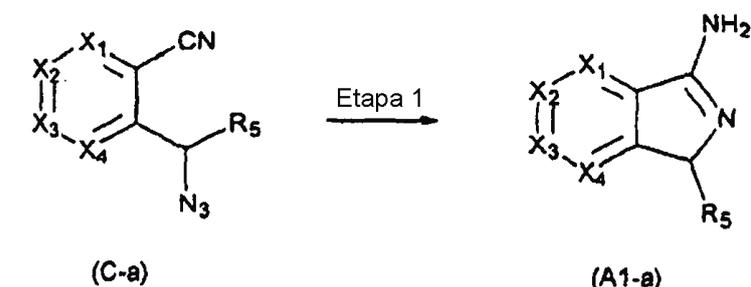
La Etapa 3 es una etapa para obtener una carboxamida a partir del éster. El compuesto (B14-d) se puede obtener calentando a reflujo en un disolvente alcohólico saturado con amoníaco.

10 La Etapa 4 es una etapa para sintetizar un nitrilo mediante deshidratación de la carboxamida. Un compuesto representado por (B-b) se puede obtener mediante reacción con anhídrido trifluoroacético en un disolvente tal como tetrahidrofurano en presencia de piridina, mientras se enfría en hielo.

Los compuestos representados por (A1-a) en el Procedimiento de Producción A, Esquema A-1, también se pueden sintetizar mediante el siguiente Procedimiento de Producción C vía reducción de un grupo azida.

15 <Procedimiento de Producción C>

(Esquema C)



Este es un procedimiento para sintetizar un compuesto representado por (A1-a) en el Procedimiento de Producción A, Esquema A-1, mediante reducción del grupo azida.

En las fórmulas, R5 representa hidrógeno.

20 La Etapa 1 es una etapa para reducir el grupo azida del compuesto (C-a) y sintetizar una amidina cíclica mediante cierre del anillo de la amina resultante, y el compuesto (A1-a) se puede obtener mediante cualquiera de los siguientes dos métodos. 1) Una reacción que usa un reactivo organofosforoso tal como trifenilfosfina o trietilfosfina en un disolvente de tetrahidrofurano hidratado, o 2) una reacción de hidrogenación que usa un catalizador metálico

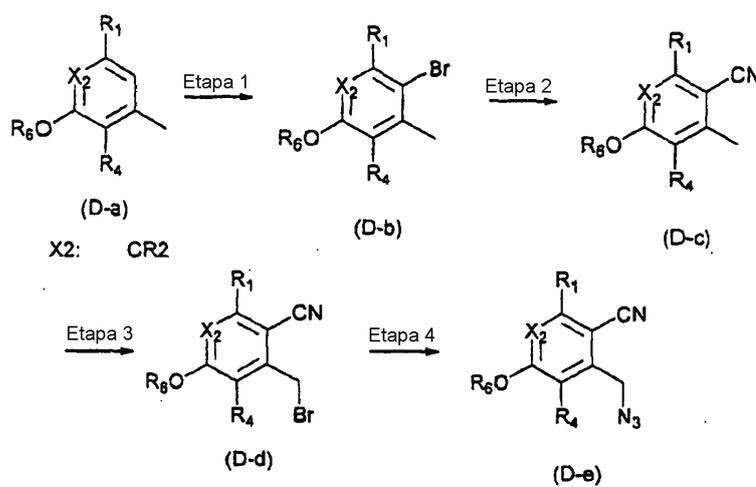
tal como paladio sobre carbón en acetato de etilo, alcohol o una mezcla de los mismos.

Un derivado de bencilamina se puede obtener en condiciones de reacción reductoras sin promover el cierre del anillo, mediante adsorción sobre gel de sílice y dejando reposar a temperatura ambiente desde 3 horas hasta 1 día, para producir una amidina cíclica (A1-a).

- 5 Un compuesto representado por (C-a) se puede sintetizar seleccionando cualquiera de los Procedimientos de Producción D a H más abajo, que difieren principalmente en el método para introducir el grupo ciano y el grupo azida.

<Procedimiento de Producción D>

(Esquema D)



- 10 Este esquema es un método para la síntesis del compuesto (D-e) a partir del compuesto (D-a). En las fórmulas, R1, R2 y R4 tienen las mismas definiciones como en el Esquema B. R6 representa etilo.

La Etapa 1 es una etapa de bromación regioselectiva, en la que el compuesto (D-b) se puede obtener mediante el mismo método como en el Esquema B-1, Etapa 2.

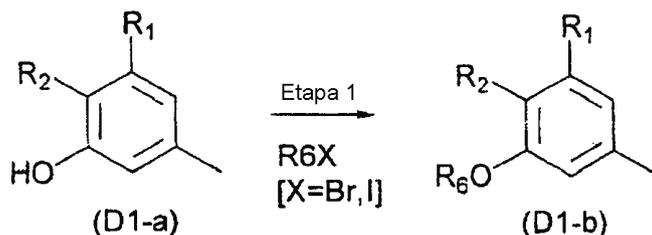
- 15 La Etapa 2 es una etapa de cianación, y se puede seleccionar de cualquiera de los siguientes dos métodos. 1) Un método de calentamiento junto con cianuro de sodio, cianuro de potasio, cianuro de cinc, o similar, en un disolvente tal como acetonitrilo, propionitrilo, valeritrilo o dimetilformamida, en presencia de un catalizador de paladio y yoduro cobre (I). El catalizador de paladio usado puede ser tetraquis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, o similar. 2) Un método de uso de cianuro cobre (I) como se explica en el Esquema B, Etapa 1. El compuesto (D-c) se obtiene preferiblemente mediante el método 1).

- 20 La Etapa 3 es una etapa de introducción de un grupo bromo mediante reacción radicalica. El compuesto (D-d) se puede obtener calentando a reflujo junto con N-bromosuccinimida en un disolvente tal como tetracloruro de carbono o clorobenceno, en presencia de azoisobutironitrilo o peróxido de benzoilo.

La Etapa 4 es una etapa para introducir un grupo azida. El compuesto (D-e) se puede obtener mediante reacción con azida sódica en un disolvente de dimetilformamida a temperatura ambiente mientras que se enfría en hielo. En el Esquema D, los compuestos representados por (D-a) a (D-c) se pueden sintetizar mediante los métodos de los siguientes Esquemas D-1 a D-4, por ejemplo.

- 25

(Esquema D-1)



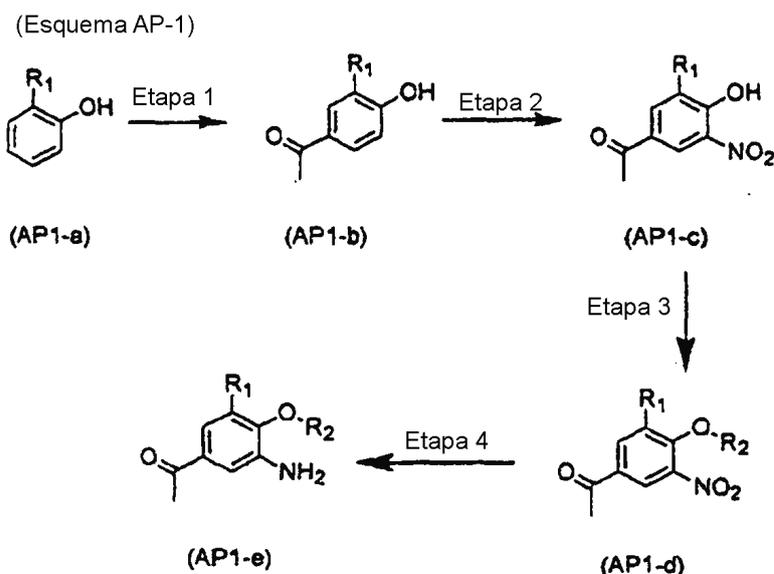
Este esquema es un método de síntesis empleado cuando el derivado fenólico representado por (D1-a) está disponible. En las fórmulas, R1, R2 y R6 tienen las mismas definiciones como en el Esquema D.

La Etapa 1 es una etapa para alquilar el compuesto (D1-a), en la que el compuesto (D1-b) se puede obtener mediante el mismo método como en el Esquema B-1, Etapa 1.

Ahora se describirán los métodos de síntesis generales para los materiales de partida usados en el Esquema A-4 del Procedimiento de Producción A.

5 <Procedimiento de Producción AP>

Este es un procedimiento para la síntesis de intermedios (AP1-c), (AP1-d), (AP1-e), (AP2-b), (AP2-c) y (AP2-d) como materiales de partida habituales para la síntesis de derivados aminofenólicos.



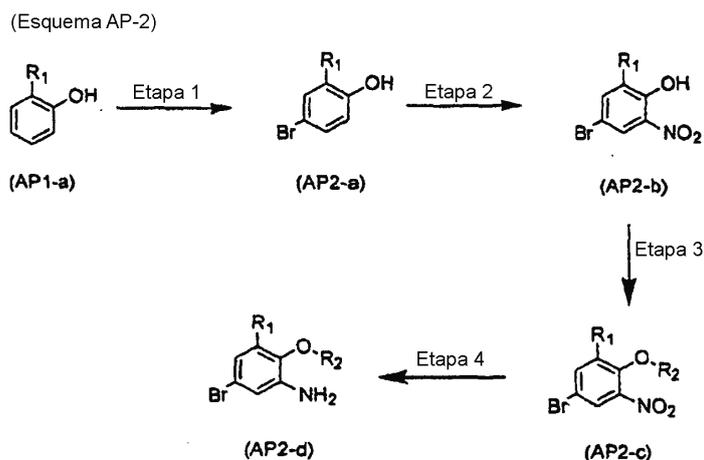
10 Este esquema es un método para la síntesis del compuesto (AP1-e) a partir del compuesto (AP1-a). En las fórmulas, R1 representa terc-butilo. R2 tiene la misma definición como R7 en el Procedimiento de Producción MO.

La Etapa 1 es una etapa de acilación de Friedel-Crafts. El compuesto (AP1-b) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (AP1-a) con cloruro de acetilo en un disolvente tal como diclorometano o tolueno, en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, cloruro de cinc o cloruro de estaño (II), a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta la temperatura ambiente.

15 La Etapa 2 es una etapa de nitración. El compuesto (AP1-c) se puede obtener mediante reacción con ácido nítrico fumante o ácido nítrico concentrado en un disolvente tal como tolueno, hexano, éter o anhídrido acético. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo generando ácido nítrico a partir de nitrato de sodio y ácido clorhídrico.

20 La Etapa 3 es una etapa de introducción de un sustituyente R2 en el grupo hidroxilo del compuesto (AP1-c). El compuesto (AP1-d) se puede obtener mediante reacción con un haluro, mesilato o tosilato en un disolvente tal como dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano o acetona, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, trialquilamina, un derivado de piridina o hidruro de sodio. En las fórmulas, R2 tiene la misma definición que R7 en la Etapa 3 del Procedimiento de Producción MO.

25 La Etapa 4 es una etapa de reducción del grupo nitro. El compuesto (AP1-e) se puede obtener mediante reacción en un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetato de etilo, metanol o etanol en una atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono. Como alternativa, el compuesto (AP1-e) se puede obtener llevando a cabo la reacción en un disolvente tal como metanol hidratado o etanol hidratado en presencia de cloruro amónico, con adición de hierro a la temperatura de reflujo del disolvente.



Este esquema es un método para la síntesis de (AP2-d) a partir de (AP1-a). En las fórmulas, R1 representa terc-butilo.

5 La Etapa 1 es una etapa de bromación de la posición para con respecto al grupo hidroxilo fenólico. La reacción con bromo se lleva a cabo en un disolvente tal como metanol, etanol o cloroformo. Como alternativa, el compuesto (AP2-a) se puede obtener mediante reacción con N-bromosuccinimida en un disolvente tal como acetonitrilo o dimetilformamida.

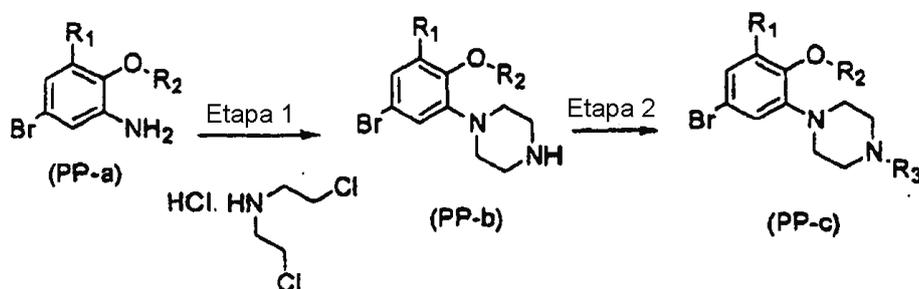
10 La Etapa 2 es una etapa de nitración. El compuesto (AP2-b) se puede obtener mediante reacción con ácido nítrico fumante o ácido nítrico concentrado en un disolvente tal como tolueno, hexano, éter o anhídrido acético. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo generando ácido nítrico a partir de nitrato de sodio y ácido clorhídrico.

15 La Etapa 3 es una etapa para introducir un sustituyente R2 en el grupo hidroxilo del compuesto (AP2-b). El compuesto (AP2-c) se puede obtener mediante reacción con un haluro, mesilato o tosilato en un disolvente tal como dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano o acetona, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, trietilamina, un derivado de piridina o hidruro de sodio. En las fórmulas, R2 tiene la misma definición como R7 en la Etapa 3 del Procedimiento de Producción MO.

La Etapa 4 es una etapa para reducir el grupo nitro. El compuesto (AP2-d) también se puede obtener llevando a cabo la reacción en un disolvente tal como metanol hidratado o etanol hidratado en presencia de cloruro de amonio, con adición de hierro a la temperatura de reflujo del disolvente.

20 Los siguientes Procedimientos de Producción de PP y MO son procedimientos de producción generales para derivados aminofenólicos usando compuestos sintetizados mediante el Procedimiento de Producción AP como materiales de partida.

<Procedimiento de Producción PP>



25 El Procedimiento de Producción PP es un método de síntesis general para un derivado de piperazina.

La Etapa 1 es una etapa para tratar el grupo amino del compuesto (PP-a) con hidrocloreuro de biscloroetilamina para formar un anillo de piperazina. Preferiblemente, el compuesto (PP-a) se hace reaccionar con hidrocloreuro de biscloroetilamina en 1,2-diclorobenceno mientras se calienta a reflujo, y la reacción se lleva a cabo mientras se elimina el cloruro de hidrógeno gaseoso generado para producir el compuesto (PP-b).

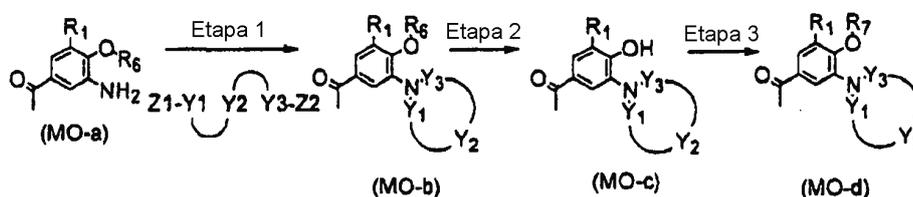
30 En las fórmulas, R1 representa terc-butilo. R2 representa metilo.

Las fórmulas en el Procedimiento de Producción PP muestran sólo un grupo piperazínico, pero se puede formar cualquier anillo de 5 a 8 miembros que contenga más de un átomo de nitrógeno, sin ninguna restricción a piperazina.

La Etapa 2 es una etapa para introducir el sustituyente R3 en la posición de amina secundaria de la piperazina del compuesto (PP-b). El compuesto (PP-b) se puede hacer reaccionar con el reactivo R3-X1 (X1 = halógeno) en un disolvente apropiado tal como diclorometano o tetrahidrofurano, en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio o hidrogenocarbonato de sodio, o en presencia de una base orgánica tal como trialkilamina o un derivado de piridina, para producir el compuesto (PP-c) que tiene introducido R3 en él. R3 del reactivo R3-X1 representa alquilo sustituido, alquilo que tiene ácido carboxílico protegido o sustituido en el extremo, o acilo sustituido. El reactivo usado para introducir el sustituyente R3 en el compuesto (PP-b) puede ser, en lugar de R3-X1 mencionado anteriormente, dicarbonato de di-t-butilo, o isocianato opcionalmente sustituido. El compuesto (PP-b) se puede someter a aminación reductora usando un aldehído o cetona opcionalmente sustituida y triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio para la introducción del sustituyente R3.

El compuesto (PP-c) obtenido mediante este Procedimiento de Producción se convierte en el compuesto diana final mediante el Procedimiento de Producción A.

15 <Procedimiento de Producción MO>



El Procedimiento de Producción MO es un procedimiento de producción general para un derivado amínico heterocíclico.

La Etapa 1 es una etapa para tratar el grupo amino del compuesto (MO-a) con un reactivo representado por Z1-Y1-Y2-Y3-Z2 para formar un anillo que contiene nitrógeno.

El compuesto (MO-b) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (MO-a) con el reactivo de Z1-Y1-Y2-Y3-Z2 en un disolvente apropiado, tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano o diclorometano, en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de cesio, o en presencia de una base orgánica tal como trialkilamina o un derivado de piridina.

Z1 y Z2 en el reactivo Z1-Y1-Y2-Y3-Z2 representan grupos salientes tales como halógeno o sulfonato. Y1 e Y3 representan metileno. Los elementos para formar la cadena principal en la porción representada por -Y2- incluyen -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-.

El elemento que forma la cadena principal -Y2- también puede tener como sustituyente un alquilo sustituido, o un carboxialquilo sustituido.

En las fórmulas, R1 tiene la misma definición que R1 en la Etapa 1 de Procedimiento de Producción PP. R6 representa un alquilo opcionalmente sustituido, un grupo protector para hidroxilo, tal como metoximetilo, tetrahidropiraniilo o trialkilsililo, o alternativamente alquilo, que tiene ciano en el extremo o una ramificación, alquilo que tiene ácido carboxílico protegido o sustituido en el extremo o una ramificación, arilalquilo que tiene ácido carboxílico protegido o sustituido en el extremo o una ramificación, alquilo que tiene un grupo hidroxilo protegido o sustituido en el extremo o una ramificación, arilalquilo que tiene hidroxilo protegido o sustituido en el extremo o una ramificación, alquilo que tiene amino protegido o sustituido en el extremo o una ramificación, arilalquilo que tiene amino protegido o sustituido en el extremo o una ramificación, sulfonilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido o carbamoilo opcionalmente sustituido.

La Etapa 2 es una etapa de desprotección cuando R6 del compuesto (MO-b) es un grupo protector para el grupo hidroxilo fenólico. Por ejemplo, el compuesto (MO-c) en el que R6 es metoximetilo se puede obtener tratando el compuesto (MO-b) con un disolvente mixto ácido tal como ácido clorhídrico 5 N/acetona o ácido perclórico acuoso al 10%/tetrahidrofurano.

La Etapa 3 es una etapa para introducir un nuevo sustituyente R7 en el grupo hidroxilo fenólico del compuesto (MO-c).

R7 es metilo.

El Compuesto (MO-d), en el que X2 del reactivo R7-X2 descrito más abajo es un grupo saliente tal como halógeno o sulfonato, se puede sintetizar de la siguiente manera. El compuesto (MO-d) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (MO-c) con el reactivo R7-X2 en un disolvente apropiado, tal como dimetilformamida, acetonitrilo, éter

dietílico, tetrahydrofurano o diclorometano, en presencia de una base inorgánica tal como carbonato potásico, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de cesio, o en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o un derivado de piridina, o en presencia de hidruro de sodio.

5 El compuesto (MO-d), en el que R7 es metilo, se puede obtener con gran rendimiento haciendo reaccionar el compuesto (MO-c) con diazometano en éter dietílico, o con trimetilsilildiazometano en acetonitrilo-diisopropiltilamina-metanol.

El compuesto (MO-d), en el que X2 en el reactivo R7-X2 es hidroxilo, se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (MO-c) con el reactivo R7-X2 mediante la reacción de Mitsunobu públicamente conocida en un disolvente apropiado tal como tetrahydrofurano o tolueno.

10 En el Procedimiento Producción MO, R6 puede sufrir algunas veces conversión a una estructura que no está definida aquí mediante un método fácilmente predecible por una persona experta en la técnica en una etapa apropiada después de la introducción. Igualmente, la porción -N-Y1-Y2-Y3(-N) obtenida mediante ciclación en la Etapa 1 puede sufrir también conversión a una estructura que no está definida aquí. (La conversión de la porción -N-Y1-Y2-Y3(-N) se describe en algunos de los siguientes ejemplos de los Procedimientos de Producción).

15 El compuesto (MO-d) obtenido en este Procedimiento de Producción se convierte en los compuestos diana finales mediante el Procedimiento de Producción A.

Los procedimientos de producción representativos para compuestos según la invención y sus sales se han descrito anteriormente, pero los compuestos de partida y reactivos usados para la producción de los compuestos de la invención pueden también formar sales o hidratos, y estos no están particularmente restringidos en tanto que la reacción no se vea inhibida. Cuando el compuesto de la invención se obtiene como un compuesto libre, se puede usar un método habitual para convertirlo en una sal que pueda formar. Los diferentes isómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en carbono asimétrico, estereoisómeros, tautómeros o similares) obtenidos para compuestos según la invención se pueden purificar y aislar usando medios de separación habituales tales como recristalización, métodos con sales diastereómeras, métodos de resolución enzimática, y métodos cromatográficos (por ejemplo, cromatografía de capa fina, cromatografía en columna, cromatografía de gases, etc.).

Los compuestos de la invención y sus sales muestran excelente antagonismo del receptor de trombina, y especialmente antagonismo selectivo frente a receptores de trombina PAR1. Los compuestos de la invención y sus sales también muestran excelente inhibición frente a la agregación plaquetaria y a la proliferación de células del músculo liso, con eficacia oral elevada. Los compuestos de la invención y sus sales, pueden inhibir por tanto la respuesta celular a trombina que incluye la agregación plaquetaria, sin inhibir la actividad catalítica de trombina que convierte fibrinógeno en fibrina, y también pueden inhibir la proliferación de músculo liso vascular que se produce como resultado de daño a las paredes vasculares por angioplastia coronaria y similar, a través de la inhibición selectiva de PAR1.

De este modo, los compuestos de la invención y sus sales se pueden usar para obtener composiciones farmacéuticas (formulaciones) como (i) antagonistas del receptor de trombina (especialmente antagonistas del receptor de trombina PAR1), (ii) inhibidores de la agregación plaquetaria, (iii) inhibidores de la proliferación de células del músculo liso, (iv) inhibidores de la proliferación de células endoteliales, fibroblastos, nefrocitos, células de osteosarcoma, células del músculo, células cancerosas y/o gliocitos, y (v) agentes terapéuticos o preventivos para la trombosis, restenosis vascular, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, infarto cerebral, cardiopatía, coagulación intravascular diseminada, hipertensión, enfermedades inflamatorias, reumatismo, asma, glomerulonefritis, osteoporosis, enfermedad neurológica y/o tumor maligno.

Los compuestos de la invención y sus sales se pueden administrar para el tratamiento de pacientes que sufren enfermedades asociadas con receptores de trombina, y para el tratamiento de pacientes que sufren enfermedades proliferativas de, por ejemplo, célula endotelial, fibroblasto, nefrocito, célula de osteosarcoma, célula del músculo, célula cancerosa y/o gliocito.

Un compuesto de la invención, una sal del mismo o un hidrato de los anteriores se pueden formular mediante un método habitual. Como formas de dosificación preferidas se pueden mencionar comprimidos, polvos, partículas finas, gránulos, comprimidos revestidos, cápsulas, jarabes, tabletas, inhalantes, supositorios, inyecciones, ungüentos, pomadas para los ojos, colirios, gotas nasales, gotas para los oídos, papillas, lociones y similares. Para la formulación, se pueden emplear cualesquiera excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes colorantes, revestimientos correctores, usados habitualmente, y, si es necesario, estabilizantes, emulsionantes, absorbentes, tensioactivos, ajustadores del pH, conservantes, antioxidantes, o similares, en combinación con diversos componentes que se usan normalmente como materiales para formulaciones farmacéuticas.

Como tales componentes se pueden mencionar (1) aceites animales y vegetales tales como aceite de haba de soja, sebo de vacuno y glicéridos sintéticos; (2) hidrocarburos tales como parafina líquida, escualano y parafina sólida; (3) aceites de ésteres tales como miristato de octildodecilo y miristato de isopropilo; (4) alcoholes superiores tales como alcohol cetosteárilico y alcohol behenílico; (5) resinas de silicona; (6) aceites de silicona; (7) tensioactivos tales como ésteres de ácidos grasos polioxietilenados, ésteres de ácidos grasos con sorbitán, ésteres de ácidos grasos

con glicerina, ésteres de ácidos grasos con sorbitán polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno y copolímero de bloques de polioxietileno/polioxipropileno; (8) polímeros solubles en agua tales como hidroxietilcelulosa, políácido acrílico, polímero carboxivinílico, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa; (9) alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol; (10) alcoholes polihidroxilados tales como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; (11) azúcares tales como glucosa y sacarosa; (12) polvos inorgánicos tales como anhídrido silícico, silicato de magnesio y aluminio y silicato de aluminio; (13) agua pura, y similares.

Los ejemplos de (1) excipientes que se pueden usar incluyen lactosa, almidón de maíz, azúcar blanda blanca, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio; los ejemplos de (2) aglutinantes que se pueden usar incluyen polialcohol vinílico, poliéter vinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, polímero de bloques de propilenglicol/polioxietileno, meglumina, citrato de calcio, dextrina y pectina; los ejemplos de (3) disgregantes que se pueden usar incluyen almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina y carboximetilcelulosa cálcica; los ejemplos de (4) lubricantes que se pueden usar incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceites vegetales hidrogenados; los ejemplos de (5) agentes colorantes que se pueden usar incluyen cualquiera de aquellos aprobados para la adición a fármacos; los ejemplos de (6) revestimientos correctores que se pueden usar incluyen polvo de cacao, mentol, polvos aromáticos, aceite de menta, borneol y canela en polvo; y ejemplos de (7) antioxidantes que se pueden usar incluyen los aprobados para la adición a fármacos, tales como ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol y similares.

(i) Una formulación oral se puede preparar combinando un compuesto de la invención o su sal con un excipiente, añadiendo si es necesario un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un agente colorante, un revestimiento corrector o similar, y formando un polvo, partículas finas, gránulos, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, etc., mediante un método habitual. (ii) Por supuesto, los comprimidos o gránulos también se pueden revestir con un revestimiento de azúcar, un revestimiento de gelatina u otro tipo de revestimiento adecuado si es necesario. (iii) En el caso de una formulación líquida tal como jarabe, inyección, colirios o similares, se puede usar un método habitual para la formulación con un ajustador del pH, un solubilizante, un agente de isotonicidad, o similar, así como un auxiliar de la solubilización, un estabilizante, un agente tamponante, un agente de suspensión, un antioxidante, etc., si es necesario. En el caso de una formulación líquida, también se puede liofilizar, y una inyección se puede administrar intravenosamente, subcutáneamente o intramuscularmente. Como ejemplos preferidos de agentes de suspensión, se pueden mencionar metilcelulosa, polisorbato 80, hidroxietilcelulosa, goma arábiga, polvo de tragacanto, carboximetilcelulosa sódica, monolaurato de polioxietilensorbitán, y similares; como ejemplos preferidos de auxiliares de la solubilización, se pueden mencionar aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, polisorbato 80, nicotinamida, monolaurato de polioxietilensorbitán, y similares; como ejemplos preferidos de agentes de estabilización, se pueden mencionar sulfito de sodio, metasulfito de sodio, éter y similares; y como ejemplos preferidos de conservantes, se pueden mencionar p-oxibenzoato de metilo, p-oxibenzoato de etilo, ácido sórbico, fenol, cresol, clorocresol, y similares. (iv) No hay restricciones particulares sobre el método para preparar una aplicación externa, y se puede emplear cualquier método habitual. Los materiales base usados pueden ser cualesquiera materiales brutos empleados habitualmente en fármacos, casi fármacos, cosméticos y similares, y como ejemplos se pueden mencionar materiales brutos tales como aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites de ésteres, ceras, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceites de silicona, tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, alcoholes polihidroxilados, polímeros solubles en agua, minerales de arcilla, agua pura y similares, con adición de ajustadores del pH, antioxidantes, agentes quelantes, antisépticos y fungicidas, agentes colorantes, aromas y similares, si es necesario. También, se pueden incluir componentes que inducen a la diferenciación, u otros componentes tales como promotores de la circulación, microbicidas, agentes antiflogísticos, activadores celulares, vitaminas, aminoácidos, humectantes, agentes queratolíticos y similares, según sea necesario.

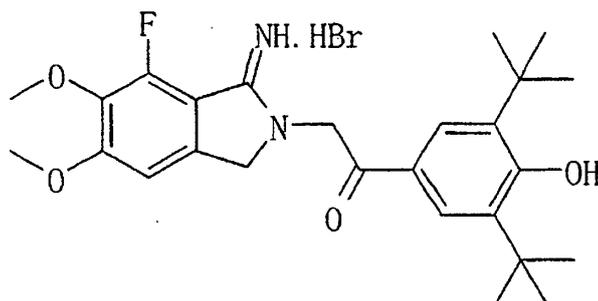
Aunque la dosis de un fármaco según la invención diferirá dependiendo de la gravedad de los síntomas del paciente, de la edad, del género y del peso corporal, la forma de dosificación y tipo de sal, la sensibilidad al fármaco, el tipo específico de enfermedad, etc., generalmente será de alrededor de 30  $\mu\text{g}$  a 1000 mg, preferiblemente de 100  $\mu\text{g}$  a 500 mg, y más preferiblemente de 100  $\mu\text{g}$  a 100 mg por día para adultos en el caso de administración oral, o alrededor de 1-3000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y preferiblemente de 3-1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  por día para adultos en el caso de inyección, administrada una vez o dividida a lo largo de varias veces al día.

### Ejemplos

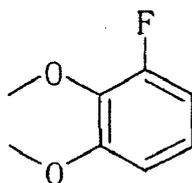
Ahora se explicarán realizaciones preferidas de los compuestos de la invención y sus sales, teniendo en cuenta que los siguientes ejemplos y ejemplos de ensayo son solamente representativos y no pretenden ser restrictivos sobre los compuestos de la invención o sus sales de ningún modo. Será manifiesto para los expertos en la técnica que la presente invención se puede llevar a cabo con diversas modificaciones añadidas más allá de estos ejemplos, y tales modificaciones también están englobadas dentro de las reivindicaciones de la presente memoria descriptiva.

### <Ejemplo 1 de Referencia>

Hidrobromuro de 1-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenil)-2-(7-fluoro-1-imino-5,6-dimetoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona



(Etapa 1) 1-Fluoro-2,3-dimetoxibenceno

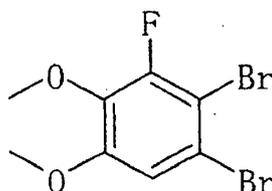


- 5 Después de disolver el material de partida (30 g, 0,234 moles) en dimetilformamida (400 ml), se añadieron yoduro de metilo (32 ml, 0,515 moles) y carbonato de potasio (80,7 g, 0,515 moles) mientras se agitaba en hielo, y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (500 ml), y se llevó a cabo la extracción con éter dietílico (400 ml x 2), y a continuación, después de lavar las capas orgánicas combinadas con salmuera (400 ml) y de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida para producir el compuesto del título como un líquido amarillo claro (34 g, 93%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

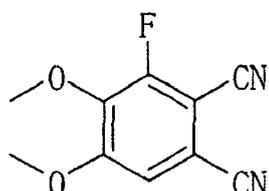
3,86 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,65-6,98 (3H, m).

(Etapa 2) 1,2-Dibromo-3-fluoro-4,5-dimetoxibenceno



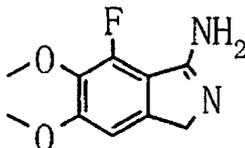
- 15 Después de disolver 4-fluoro-5,6-dimetoxi-1H-3-isoindolamina (34 g, 0,218 moles) en ácido acético (100 ml), se añadió acetato de sodio (35,8 g, 0,437 moles), y se añadió gota a gota durante 45 minutos mientras se agitaba en hielo una disolución de bromo (22,6 ml, 0,458 moles) en una disolución de ácido acético (100 ml). Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 75°C durante 10 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, el producto bruto obtenido se disolvió en éter dietílico (400 ml), se lavó con hidrosulfito de sodio acuoso saturado (200 ml), hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml) y salmuera (200 ml) en ese orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para producir un producto bruto en forma de cristales amarillos claros (65,4 g, 95,6%). Estos se utilizaron sin purificación adicional para la siguiente reacción. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3,85 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,99 (1H, s).

25 (Etapa 3) 3-Fluoro-4,5-dimetoxifitalonitrilo



5 Después de disolver el 1,2-dibromo-3-fluoro-4,5-dimetoxibenceno (40 g, 0,127 moles) en dimetilformamida (300 ml), se añadió a temperatura ambiente mientras se agitaba CuCN (34,1 g, 0,381 moles), y la mezcla se agitó a 150°C durante 4 horas. Después de enfriar en hielo, se añadió una disolución de cianuro de sodio (44 g) en agua (600 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después de lo cual se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo (500 ml x 3), y entonces, después de lavar las capas orgánicas combinadas con salmuera (500 ml) y de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: n-hexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (cristales blancos 12,0 g, 46%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3,99 (3H, s), 4,06 (3H, s), 7,05 (1H, s).

10 (Etapa 4) 4-Fluoro-5,6-dimetoxi-1H-3-isoindolamina



15 Después de disolver 3-fluoro-4,5-dimetoxifalconitrilo (450 mg, 2,18 mmoles) en etanol (50 ml), se añadió óxido de platino (0,1 g). La reducción mediante hidrogenación catalítica se llevó a cabo durante 3 días a temperatura y presión normales. El catalizador se eliminó mediante filtración con celita, el lavado se llevó a cabo con metanol, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 27% = 3:1:0,1) para producir el compuesto del título como un sólido marrón (200 mg, 43%).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

3,76 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,38 (2H, s), 7,08 (1H, s).

20 **(Ejemplo 1 de Referencia: Etapa final)**

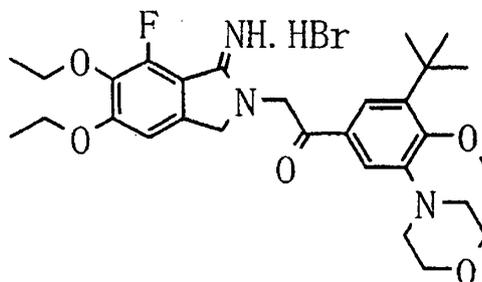
25 Después de disolver 4-fluoro-5,6-dimetoxi-1H-3-isoindolamina (50 mg) y bromuro de 3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-fenacilo (93 mg) en dimetilformamida (7 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice NAM (disolvente: cloruro de metileno-metanol) para producir el compuesto diana (76 mg) en forma de cristales amarillos claros.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

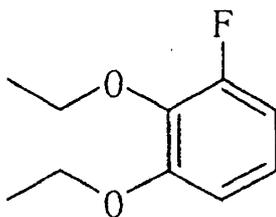
1,41 (18H, s), 3,86 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,79 (2H, s), 5,47 (2H, s), 7,36 (1H, s), 7,75 (2H, s).

<Ejemplo 1>

30 Hidrobromuro de 1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-morfolino-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona



(Etapa 1) 1,2-Dietoxi-3-fluorobenceno

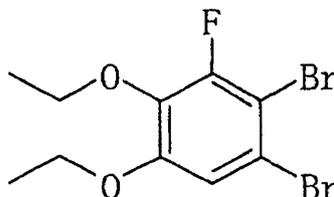


Después de disolver 3-fluorocatecol (1200 g) en dimetilformamida (2500 ml) mientras se enfriaba en hielo, se añadió carbonato de potasio (540 g), después de lo cual se añadió gradualmente yoduro de etilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se añadió una disolución de éter-hexano, la mezcla se lavó con agua y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente de la capa orgánica se separó por destilación a presión reducida, y después el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: n-hexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (269 g) como un aceite amarillo.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

10 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,12 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,65-6,95 (3H, m).

(Etapa 2) 1,2-Dibromo-4,5-dietoxi-3-fluorobenceno

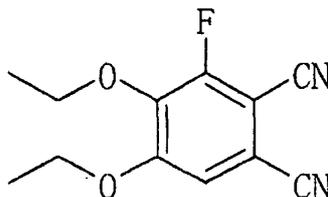


Después de disolver el 1,2-dietoxi-3-fluorobenceno (269 g) en ácido acético (2000 ml), se añadió acetato de sodio (294,5 g). Se le añadió gradualmente gota a gota, mientras se enfriaba en hielo, una disolución de bromo (178 ml) en 150 ml de ácido acético. Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a 70°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se añadió carbonato de potasio para ajustar el pH a 7, y se llevó a cabo la extracción con éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro para producir el compuesto del título (480 g) como un aceite marrón.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

20 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,98 (1H, s).

(Etapa 3) 4,5-Dietoxi-3-fluoroftalonitrilo

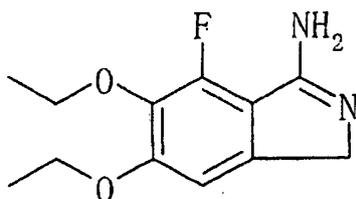


Después de disolver el 1,2-dibromo-4,5-dietoxi-3-fluorobenceno (480 g) en dimetilformamida (1400 ml), se añadió cianuro de cobre (345 g), y la mezcla se agitó a 150°C durante 3 horas. Se añadió amoníaco acuoso saturado a la mezcla de reacción, y después la mezcla se agitó toda la noche y se llevó a cabo la extracción con tolueno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: n-hexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (513 g) como cristales blancos.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

30 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,27 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,04 (1H, s).

(Etapa 4) 5,6-Dietoxi-4-fluoro-1H-3-isindolamina

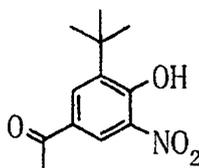


Después de disolver 4,5-dietoxi-3-fluorofaltonitrilo (103 g) en acetato de etilo-etanol-metanol, (600 ml-600 ml-300 ml), se añadió óxido de platino (8 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días en una corriente de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, la capa orgánica se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: n-hexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (21 g) como cristales amarillos.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)

1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,01 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,08 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,37 (2H, s), 6,0 (2H, brs), 7,05 (1H, s).

10 (Etapa 5) 1-[3-(*terc*-Butil)-4-hidroxifenil]-1-etanona

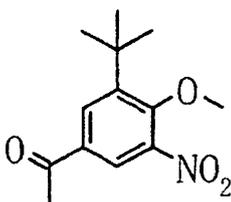


Se añadió a  $-60^\circ\text{C}$ , mientras se agitaba, cloruro de acetilo (287 g) a una mezcla de cloruro de aluminio (488 g) y cloruro de metileno (1,8 l). Se añadió a  $-70^\circ\text{C}$  hasta  $-50^\circ\text{C}$  durante un período de 1,5 horas 2-*terc*-butilfenol (500 g), y después la temperatura se elevó hasta  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se vertió en hielo, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, se añadieron al residuo metanol (1 l) y carbonato de potasio (300 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de añadir agua a la mezcla de reacción y de neutralizarla con ácido clorhídrico concentrado, la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadió hexano al residuo, y los cristales resultantes se separaron por filtración para producir el compuesto del título (352 g) como cristales blancos.

RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm)

1,41 (3H, s), 2,55 (3H, s), 6,73 (1H, d, J = 8 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 2,8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2 Hz).

(Etapa 6) 1-[3-(*terc*-Butil)-4-hidroxi-5-nitrofenil]-1-etanona

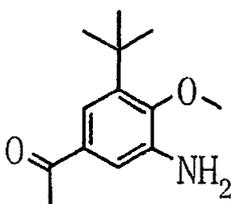


Se añadió a  $10^\circ\text{C}$  hasta  $15^\circ\text{C}$ , mientras se agitaba, 1-[3-(*terc*-butil)-4-hidroxifenil]-1-etanona (739 g) a una mezcla de ácido nítrico al 69% (8,354 g), agua (1 l) y cloruro de metileno (2 l). Entonces, después de añadir éter dietílico (3 l) y anhídrido acético (28 ml), se añadió adicionalmente a  $10^\circ\text{C}$  hasta  $15^\circ\text{C}$  ácido clorhídrico 5 N. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta la temperatura ambiente durante un período de 1,5 horas, y después la mezcla se vertió en agua con hielo. La mezcla se extrajo con éter dietílico, y la capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para producir el compuesto del título (894 g) como un aceite amarillo.

RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm)

1,44 (3H, s), 2,60 (3H, s), 8,23 (1H, d, J = 2 Hz), 8,61 (1H, d, J = 2 Hz), 11,92 (1H, s).

35 (Etapa 7) 1-[3-Amino-5-(*terc*-butil)-4-metoxifenil]-1-etanona

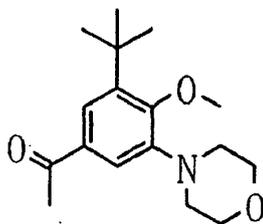


5 Se añadió a 70°C hasta 80°C durante un período de 1 hora polvo de hierro (365 g) a una mezcla de 1-[3-(*tert*-butil)-4-metoxi-5-nitrofenil]-1-etanona (850 g), cloruro de amonio (723 g), etanol (4 l) y agua (1 l). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se vertió en una mezcla de agua con hielo y acetato de etilo y se filtró a través de celita. La capa orgánica del licor madre se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y los cristales resultantes se separaron por filtración para producir el compuesto del título (362 g) como cristales blancos.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1,40 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,76 (2H, brs), 3,83 (3H, s), 7,26 (1H, d, J = 2 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2 Hz).

10 (Etapa 8) 1-[3-(*tert*-Butil)-4-metoxi-5-morfolinofenil]-1-etanona

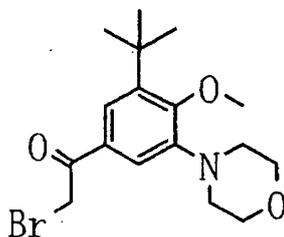


15 Después de disolver 1-[3-amino-5-(*tert*-butil)-4-metoxifenil]-1-etanona (180 g) en dimetilformamida (800 ml), se añadieron dibromoéter (125 ml), carbonato de potasio (225 g) and yoduro de sodio (12,2 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron 3 l de éter, y la mezcla se lavó 3 veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: n-hexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (76 g) como cristales amarillos.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

20 1,40 (9H, s), 2,56 (3H, s), 3,08 (4H, t, J = 4,4 Hz), 3,89 (4H, t, J = 4,4 Hz), 3,98 (3H, s), 4,8 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(Etapa 9) 2-Bromo-1-[3-(*tert*-butil)-4-metoxi-5-morfolinofenil]-1-etanona



25 Después de disolver la 1-[3-(*tert*-butil)-4-metoxi-5-morfolinofenil]-1-etanona (76 g) en tetrahidrofurano (600 ml), se añadió gota a gota, mientras se enfriaba en hielo, trietilamina (110 ml) y dimetilsililtrifluorometanosulfonato de *tert*-butilo (75 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos mientras se enfriaba en hielo, y después se añadió gradualmente N-bromosuccinimida (70 g). Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos, se añadieron 2 l de éter, y la mezcla se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: n-hexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (33,7 g) como cristales amarillos claros.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1,39 (9H, s), 3,08 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,89 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,99 (3H, s), 4,40 (2H, s), 7,51 (1H, s), 7,68 (1H, s).

**(Ejemplo 1: Etapa final)**

Después de disolver 5,6-dietoxi-4-fluoro-1H-3-isoindolamina (20 g) y 2-bromo-1-[3-(*tert*-butil)-4-metoxi-5-morfolinofenil]-1-etanona (34,2 g) en dimetilformamida (300 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se añadió acetato de etilo (500 ml) al residuo para cristalización. Los cristales obtenidos se filtraron y se lavaron con acetato de etilo para producir el compuesto diana (40 g) como cristales blancos.

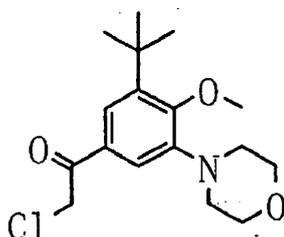
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

1,29 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,36 (9H, s), 1,39 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,95-3,12 (4H, m), 3,75-3,84 (4H, m), 3,94 (3H, s), 4,12 (2H, q), 4,20 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,78 (2H, s), 5,46 (2H, s), 7,33 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,59 (1H, s).

MS: m/e (ESI) 528,2 (MH<sup>+</sup>)

#### 10 <Ejemplo 1, método alternativo>

(Etapa 1) 2-Cloro-1-[3-(*tert*-butil)-4-metoxi-5-morfolinofenil]-1-etanona



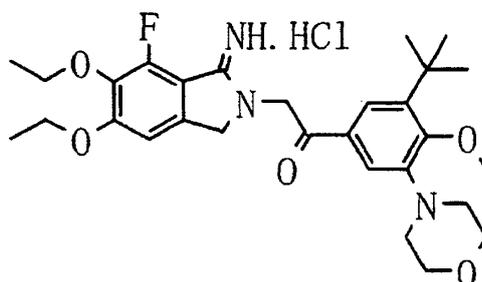
Después de disolver 1-[3-(*tert*-butil)-4-metoxi-5-morfolinofenil]-1-etanona (9,5 g) en tetrahidrofurano (60 ml), se añadieron gota a gota, mientras se enfriaba en hielo, trietilamina (13 ml) y dimetilsililtrifluorometanosulfonato de *tert*-butilo (9,8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos mientras se enfriaba en hielo, y después se añadió gradualmente N-clorosuccinimida (5,3 g). Después de continuar agitando la mezcla de reacción durante 30 minutos, se le añadió éter (2 l), y la mezcla resultante se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: n-hexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (4,87 g) como cristales amarillos claros.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1,39 (9H, s), 3,06-3,14 (4H, m), 3,86-3,94 (4H, m), 3,99 (3H, s), 4,66 (2H, s), 7,26 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,64 (1H, s).

#### (Ejemplo 1, Método alternativo: Etapa final)

Hidrocloruro de 1-(3-(*tert*-butil)-4-metoxi-5-morfolino-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona



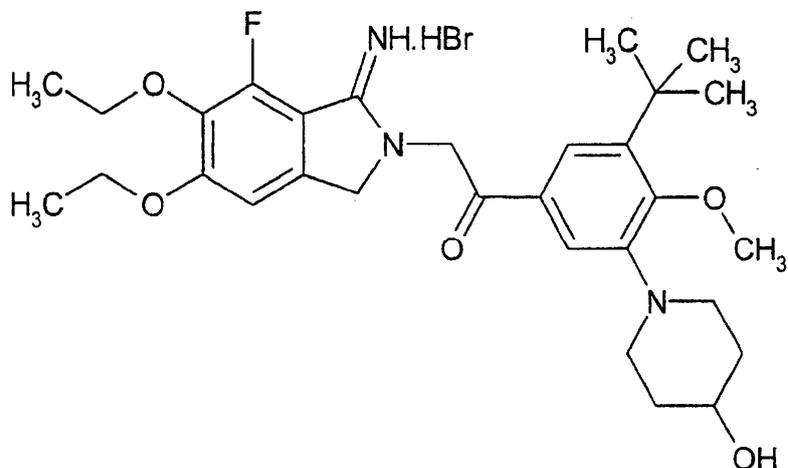
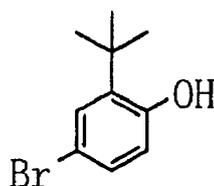
Después de disolver 5,6-dietoxi-4-fluoro-1H-3-isoindolamina (3,2 g) y 2-bromo-1-[3-(*tert*-butil)-4-metoxi-5-morfolinofenil]-1-etanona (4,8 g) en dimetilformamida (15 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron al residuo 50 ml de acetato de etilo para la cristalización. Los cristales obtenidos se filtraron y después se lavaron con acetato de etilo para producir el compuesto diana (2,56 g) como cristales blancos.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

1,29 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,36 (9H, s), 1,39 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,95-3,04 (4H, m), 3,77-3,85 (4H, m), 3,94 (3H, s), 4,11 (2H, q), 4,20 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,77 (2H, s), 5,46 (2H, s), 7,32 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,59 (1H, s).

**<Ejemplo 2 de Referencia>**

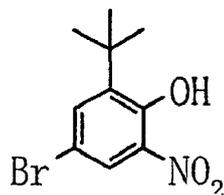
Hidrobromuro de 1-[3-*tert*-butil-5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-metoxifenil]-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona

5 (Etapa 1) 4-Bromo-2-(*tert*-butil)fenol

10 Se añadió gradualmente N-bromosuccinimida (580 g) a una disolución de 2-(*tert*-butil)fenol (489 g) en acetonitrilo (4000 ml) mientras se enfriaba en hielo. Después de agitar durante 4 horas por debajo de 20°C, se añadió éter (3000 ml), y la mezcla de reacción se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para producir un producto bruto del compuesto del título (746 g) como un aceite amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1,20 (9H, s), 6,55 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz)

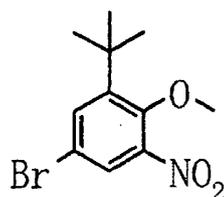
(Etapa 2) 4-Bromo-2-(*tert*-butil)-6-nitrofenol

15 Se añadió gradualmente gota a gota ácido nítrico concentrado (112 ml) a una disolución de 4-bromo-2-(*tert*-butil)fenol (485 g) en hexano (3000 ml) mientras se enfriaba en hielo. Después de agitar durante 2 horas por debajo de 20°C, se añadió éter (2000 ml), y la mezcla de reacción se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió hexano al residuo, y los cristales precipitados se filtraron para producir el compuesto del título (418 g) como cristales amarillos.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1,40 (9H, s), 7,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,47 (1H, s).

(Etapa 3) 4-Bromo-2-(*tert*-butil)-6-nitrofenil metil éter

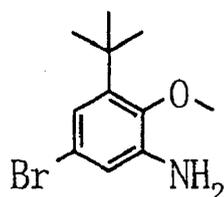


5 Se añadieron carbonato de potasio (453 g) y yoduro de metilo (164 ml) a una disolución de 4-bromo-2-(*tert*-butil)-6-nitrofenol (600 g) en dimetilformamida (6000 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas. Se añadió éter (6000 ml), y la mezcla de reacción se lavó 3 veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para producir un producto bruto del compuesto del título (569 g) como un aceite amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1,39 (9H, s), 3,80 (3H, s), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,4 Hz)

(Etapas 4) 5-Bromo-3-(*tert*-butil)-2-metoxianilina

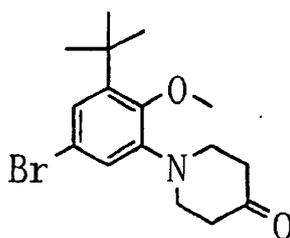


10 Se añadió cloruro de amonio (38 g) a una disolución de 4-bromo-2-(*tert*-butil)-6-nitrofenil metil éter (20,6 g) en metanol-agua (140 ml-140 ml), y se añadió gradualmente hierro (20 g) mientras se calentaba a reflujo. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, y después la mezcla de reacción se filtró a través de celita. El filtrado se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó 3 veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para producir un producto bruto del compuesto del título (16,65 g) como un aceite marrón.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1,35 (9H, s), 3,68 (2H, bs), 3,76 (3H, s), 6,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(Etapas 5) 1-[5-Bromo-3-(*tert*-butil)-2-metoxifenil]-4-piperidinona

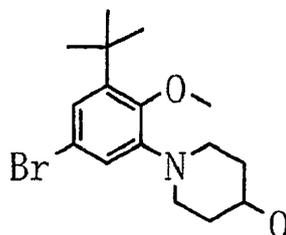


20 Después de añadir una disolución acuosa de formaldehído al 37% (7,6 ml, 94 mmoles) y sulfato de magnesio anhidro (43 g) en ese orden a una disolución de 5-bromo-3-(*tert*-butil)-2-metoxianilina (22 g, 85 mmoles) en cloruro de metileno (170 ml) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, y después se llevó a cabo el lavado con cloruro de metileno (100 ml). El filtrado obtenido se enfrió hasta -70°C, y se añadió 2-(trimetilsililo)-1,3-butadieno (16,2 ml, 92,3 mmoles). También se añadió lentamente, gota a gota, una disolución 1,0 M de Et<sub>2</sub>AlCl-Hex. (94 ml, 94 mmoles), y la mezcla se agitó durante 12 horas mientras se aumentaba gradualmente la temperatura hasta la temperatura ambiente. Después de terminar la reacción, se llevó a cabo la dilución con Et<sub>2</sub>O mientras se enfriaba en hielo, se añadió agua (16 ml) lentamente gota a gota, y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. Después de destilar el disolvente a presión reducida, se añadió tetrahidrofurano (170 ml), el pH se ajustó a 1 con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se diluyó con agua, y se añadió NaHCO<sub>3</sub> en polvo para volver la disolución básica, la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: n-hexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (9,0 g) como un aceite marrón.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

1,35 (9H, s), 2,54-2,70 (4H, m), 3,25-3,42 (4H, m), 3,97 (3H, s), 6,99 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 7,14 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz).

(Etapa 6) 1-[5-Bromo-3-(*terc*-butil)-2-metoxifenil]-4-piperidinol

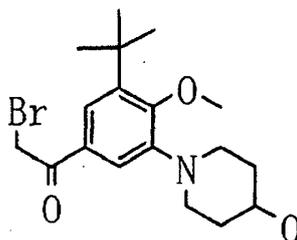


- 5 Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (0,23 g, 6,1 mmoles) a una disolución mixta de 1-[5-bromo-3-(*terc*-butil)-2-metoxifenil]-4-piperidinona (2,0 g, 5,9 mmoles) en metanol (12 ml)-cloruro de metileno (12 ml) mientras se enfriaba en hielo. Después de terminar la reacción, la mezcla se diluyó con agua, y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por  
10 destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: n-hexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (1,3 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

1,34 (9H, s), 1,66-1,82 (2H, m), 1,96-2,13 (2H, m), 2,62-2,79 (2H, m), 3,25-3,43 (2H, m), 3,74-3,87 (1H, m), 3,89 (3H, s), 6,97 (1H, s), 7,07 (1H, s).

(Etapa 7) 2-bromo-1-[3-(*terc*-butil)-5-(4-hidroxipiperidino)-4-metoxifenil]-1-etanona



- 15 Una disolución del 1-[5-bromo-3-(*terc*-butil)-2-metoxifenil]-4-piperidinol (1,3 g, 3,8 mmoles), tributil(1-etoxivinil)estaño (1,5 g, 4,2 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (440 mg, 0,38 mmoles) y  $\text{CsF}$  (1,27 g, 8,4 mmoles) en 1,4-dioxano (8 ml) se agitó a  $100^\circ\text{C}$  durante 2,5 horas en una corriente de nitrógeno. Después de terminar la reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$ , y la porción insoluble se filtró a través de celita.  
20 El disolvente se separó por destilación a presión reducida, el producto bruto obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml)-agua (0,8 ml), se añadió N-bromosuccinimida (0,75 g, 4,2 mmoles) mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Ésta se diluyó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y acetato de etilo, y después la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. Después de secar con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante  
25 cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: n-hexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (748 mg, 51%) como un aceite amarillo claro.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

1,39 (9H, s), 1,68-1,85 (2H, m), 1,98-2,12 (2H, m), 2,68-2,84 (2H, m), 3,29-3,47 (2H, m), 3,77-3,90 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,40 (2H, s), 7,54 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,66 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz).

### 30 (Ejemplo 2 de Referencia: Etapa final)

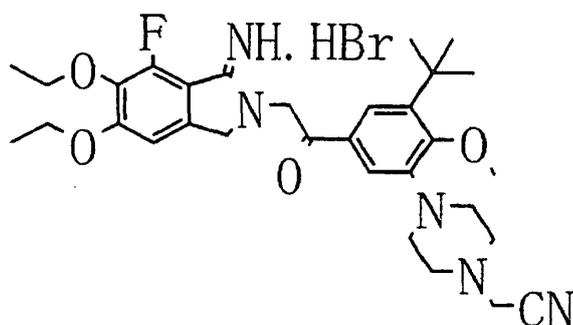
- Una disolución de 5,6-dietoxi-4-fluoro-1H-3-isoindolamina (38 mg, 0,16 mmoles) y 2-bromo-1-[3-(*terc*-butil)-5-(4-hidroxipiperidino)-4-metoxifenil]-1-etanona (68 mg, 0,18 mmoles) en dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 62 horas. Después de terminar la reacción, el disolvente se separó por destilación, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice NAM (disolvente: cloruro de metileno-metanol) para  
35 producir el compuesto diana (57 mg) como un sólido amorfo marrón.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm)

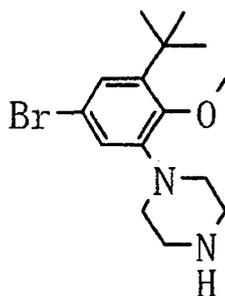
1,29 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,36 (9H, s), 1,40 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,54-1,68 (2H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,65-2,78 (2H, m), 3,17-3,42 (2H, m), 3,58-3,67 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,11 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,21 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,73 (1H, d, J = 3,2 Hz), 4,78 (2H, s), 5,47 (2H, s), 7,34 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,56 (1H, s), 8,95-9,11 (1H, m), 9,18-9,36 (1H, brs).

<Ejemplo de Referencia 3>

- 5 Hidrobromuro de (4-{3-*terc*-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-2-metoxifenil}piperazin-1-il)-acetoniitrilo



(Etapa 1) 1-[5-bromo-3-(*terc*-butil)-2-metoxifenil]piperazina

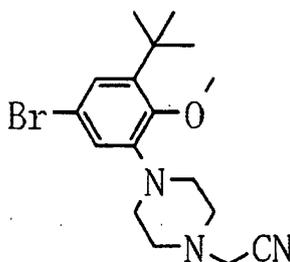


- 10 Se suspendieron 5-bromo-3-(*terc*-butil)-2-metoxianilina (311 g) e hidrogenocloruro de bis(2-cloroetil)amina (251 g) en 4 l de 1,2-diclorobenceno, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 22 horas a una temperatura externa de 200°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se añadieron carbonato de potasio (620 g) y agua, y se llevó a cabo la extracción con cloruro de metileno (6 l). Después de secar sobre sulfato de magnesio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida para producir un aceite negro (460 g). La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (disolvente: n-hexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (161 g) como sólido púrpura negruzco (41%).
- 15

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1,34 (9H, s), 1,74 (1H, brs), 2,99-3,09 (8H, m), 3,90 (3H, s), 6,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(Etapa 2) 2-[4-[5-Bromo-3-(*terc*-butil)-2-metoxifenil]piperazino}acetoniitrilo



- 20 Se combinaron 1-[5-bromo-3-(*terc*-butil)-2-metoxifenil]piperazina (550 mg), carbonato de potasio (302 mg), dimetilformamida (7 ml) y bromoacetoniitrilo (0,12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la porción insoluble se separó por filtración, y el residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: n-hexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (480 mg) como cristales incoloros (78%).
- 25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1,35 (9H, s), 2,89 (4H, brs), 3,18 (4H, brs), 3,69 (2H, s), 3,88 (3H, s), 6,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,12 (1H, d, J = 2,4 Hz).

**(Ejemplo 3 de Referencia: Etapa final)**

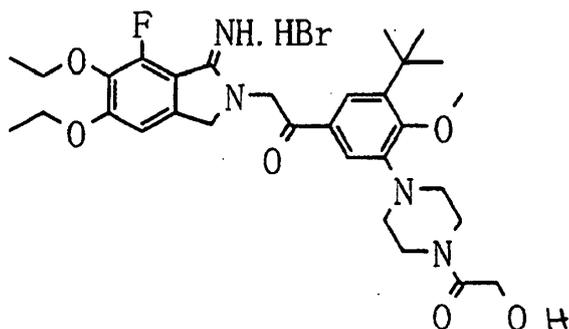
- 5 Después de disolver 2-{4-[5-(2-bromoacetil)-3-(*tert*-butil)-2-metoxifenil]piperazino}acetonitrilo (361 mg) y 5,6-dietoxi-4-fluoro-1H-3-isoindolamina (201 mg) en dimetilformamida (13 ml), la disolución se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La dimetilformamida se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice NAM (disolvente: acetato de etilo-metanol) para producir un aceite marrón claro, que después cristalizó en acetonitrilo-éter para producir cristales incoloros (372 mg) (68%).

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

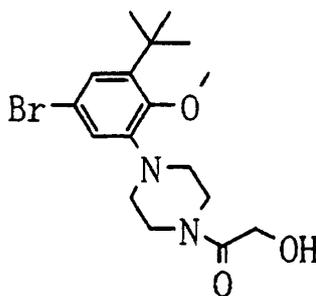
1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,37 (9H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,71 (4H, brs), 3,06 (4H, brs), 3,83 (2H, s), 3,94 (3H, s), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,21 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,79 (2H, s), 5,48 (2H, s), 7,34 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,05 (1H, brs), 9,27 (1H, brs). MS: m/e (ESI) 566,3 (MH<sup>+</sup>)

**<Ejemplo 2>**

- 15 Hidrobromuro de 1-{3-*tert*-butil-5-[4-(2-hidroxi-acetil)piperazin-1-il]-4-metoxi-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona



(Etapa 1) 1-{4-[5-Bromo-3-(*tert*-butil)-2-metoxifenil]piperazino}-2-hidroxi-1-etanona

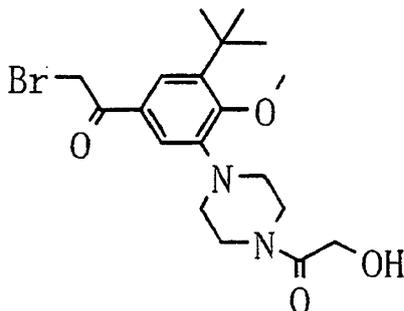


- 20 Se añadió cloruro de acetoxiacetilo (0,14 ml) a una disolución de 1-[5-bromo-3-(*tert*-butil)-2-metoxifenil]piperazina (360 mg) y trietilamina (0,31 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después de paralizar la reacción con salmuera, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo para producir un producto bruto de acetato de 2-{4-[5-bromo-3-(*tert*-butil)-2-metoxifenil]piperazino}-2-oxoetilo como un aceite rojo. Este producto bruto se disolvió en metanol (2,5 ml), y se añadió carbonato de potasio (167 mg). Después de 15 minutos, se añadió salmuera, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, el extracto se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: n-hexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (285 mg) como cristales naranja claros (67%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

- 30 1,35 (9H, s), 3,05 (4H, t, J = 4,4 Hz), 3,44 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,84 (2H, brs), 3,90 (3H, s), 4,21 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(Etapa 2) 2-Bromo-1-[3-(*terc*-butil)-5-(4-glicoloilpiperazino)-4-metoxifenil]-1-etanona



Después de añadir 1-{4-[5-bromo-3-(*terc*-butil)-2-metoxifenil]piperazino}-2-hidroxi-1-etanona (285 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (128 mg), tributil(1-etoxivinil)estannano (267 mg) y fluoruro de cesio (247 mg) a dioxano desgasificado (8 ml), la mezcla se agitó a 90°C durante 3,5 horas en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (6 ml) y H<sub>2</sub>O (0,6 ml) y se enfrió hasta 0°C, y después se añadió N-bromosuccinimida (151 mg). Después de 5 minutos, se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (ac.), la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: n-hexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (186 mg) como cristales incoloros (59%),

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1,40 (9H, s), 3,10 (4H, brs), 3,48 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,88 (2H, brs), 4,00 (3H, s), 4,23 (2H, s), 4,39 (2H, s), 7,50 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,2 Hz).

### 15 (Ejemplo 2: Etapa final)

La síntesis se llevó a cabo de la misma manera como la etapa final del Ejemplo 1 de Referencia, para producir el compuesto diana como un sólido amarillo.

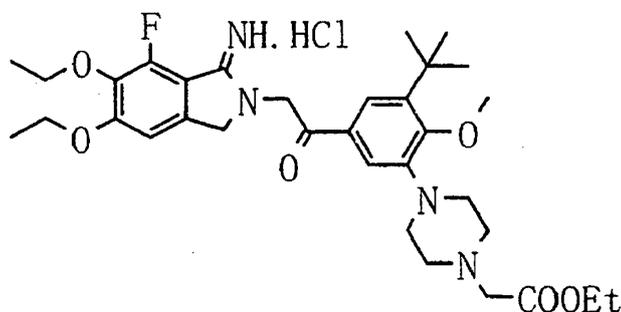
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,37 (9H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,98 (4H, brs), 3,57 (2H, brs), 3,70 (2H, brs), 3,96 (3H, s), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,12 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,79 (2H, s), 5,47 (2H, s), 7,34 (1H, s), 7,49. (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,05 (1H, brs), 9,27 (1H, brs).

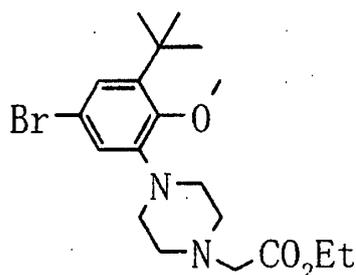
MS: m/e (ESI) 585,3 (MH<sup>+</sup>)

### <Ejemplo 3>

25 Dihidrocloruro de (4-{3-*terc*-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-2-metoxifenil]piperazin-1-il)-acetato de etilo

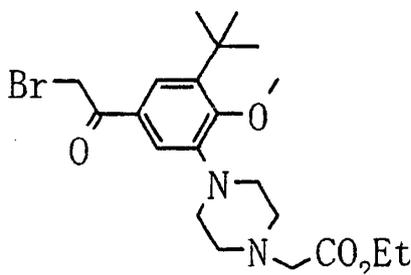


(Etapa 1) 2-[4-[5-Bromo-3-(*terc*-butil)-2-metoxifenil]piperazino]acetato de etilo



Se agitaron 1-[5-bromo-3-(*tert*-butil)-2-metoxifenil]piperazina (750 mg), carbonato de potasio (411 mg) y bromoacetato de etilo (0,27 ml) en dimetilformamida (4 ml) a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la porción insoluble se separó por filtración, y después el residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: n-hexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (715 mg) como un aceite rojo claro (75%).

(Etapla 2) 2-{4-[5-(2-Bromoacetil)-3-(*tert*-butil)-2-metoxifenil]piperazino}acetato de etilo



Después de añadir 2-{4-[5-bromo-3-(*tert*-butil)-2-metoxifenil]piperazino}acetato de etilo (715 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (300 mg), tributil(1-etoxivinil)estannano (625 mg) y fluoruro de cesio (578 mg) a dioxano desgasificado (12 ml) en una corriente de nitrógeno, la mezcla se agitó a 90°C durante 3,5 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml) y H<sub>2</sub>O (0,8 ml) y se enfrió hasta 0°C, y después se añadió N-bromosuccinimida (339 mg). Después de 5 minutos se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (ac.), la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente: n-hexano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (512 mg) como un aceite marrón claro (65%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,39 (9H, s), 2,82 (4H, brs), 3,16 (4H, brs), 3,32 (2H, s), 3,97 (3H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,40 (2H, s), 7,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,4 Hz).

### (Ejemplo 3: Etapa final)

(Método 1)

Después de disolver 2-{4-[5-(2-bromoacetil)-3-(*tert*-butil)-2-metoxifenil]piperazino}acetato de etilo (480 mg) y 5,6-dietoxi-4-fluoro-1H-3-isoindolamina (251 mg) en dimetilformamida (10 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La dimetilformamida se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice NAM (disolvente: acetato de etilo-metanol) para producir un sólido marrón claro (530 mg), que se trituró con acetato de etilo-éter-n-hexano para obtener un sólido incoloro (513 mg). Después de disolver éste en una pequeña cantidad de etanol, se añadió ácido clorhídrico 4 N-acetato de etilo (6 ml), y después de 5 minutos el disolvente se separó por destilación. El residuo se cristalizó en etanol-éter para producir el compuesto diana (511 mg) como cristales casi incoloros (71%).

(Método 2)

Se añadieron etanol (2,5 ml) y ácido clorhídrico 4 N-dioxano (2,5 ml) a hidrobromuro de 2-(4-{3-(*tert*-butil)-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-2,3-dihidro-1H-2-isoindolil)acetil]-2-metoxifenil]piperazino}acetato de *tert*-butilo (49 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió etanol, y la mezcla se volvió a concentrar. El residuo se trituró con éter y se filtró, y después se secó para producir el compuesto diana como un sólido incoloro (40 mg, 86%).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

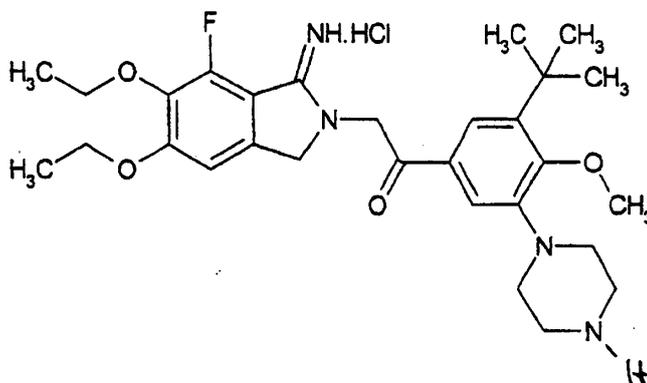
1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,37 (9H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,02-3,70 (10H, m), 3,93 (3H, s), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,18-4,25 (4H, m), 4,28 (1H, brs), 4,80 (2H, s), 5,54 (2H, s), 7,34 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,64 (1H, s), 9,08 (1H, brs), 9,37 (1H, brs).

5 MS: m/e (ESI) 613,4 (MH<sup>+</sup>)

Los compuestos de los siguientes ejemplos se sintetizaron mediante el mismo método que la etapa final del Ejemplo de Referencia 1 anterior, a partir de diversos derivados de 2-imino-dihidropirrolo[3,4-b-e]piridina o 1-iminoisoindolina y diversos derivados de 2-bromo-1-etanona, para obtener los compuestos diana respectivos como sólidos amarillo claros hasta amarillos.

#### 10 Ejemplo 4

Dihidrocloruro de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona

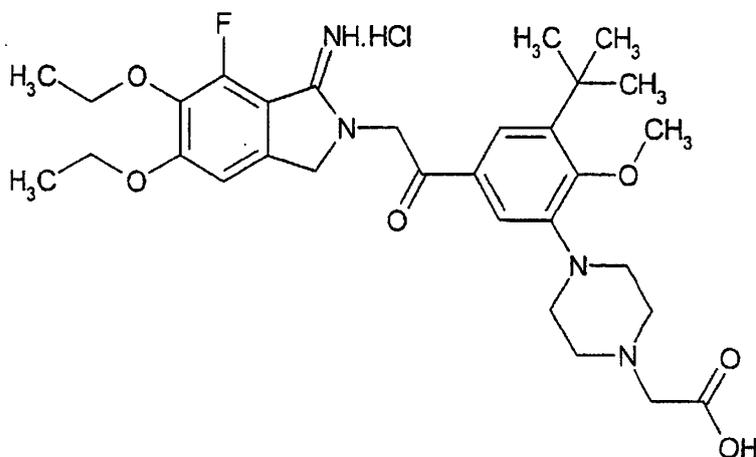


15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,37 (9H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,21 (4H, brs), 3,32 (4H, brs), 3,94 (3H, s), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,21 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,79 (2H, s), 5,55 (2H, s), 7,34 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,64 (1H, s), 9,4-9,16 (3H, m), 9,40 (1H, brs).

MS: m/e (ESI) 527,3 (MH<sup>+</sup>)

#### Ejemplo 5

20 Dihidrocloruro del ácido (4-{3-*terc*-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-2-metoxifenil}-piperazin-1-il)-acético



RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,38 (9H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,10-3,69 (10H, m), 3,93 (3H, s), 4,12 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,21 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,22 (2H, brs), 4,80 (2H, s), 5,54 (2H, s), 7,34 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,64 (1H, s), 9,10 (1H, brs), 9,40 (1H, brs).

25

MS: m/e (ESI) 585,3 (MH<sup>+</sup>)

### Ejemplos de Ensayo

5 Las actividades bioquímicas de los compuestos de la invención y sus sales, y sus acciones y efectos como medicamentos (capacidad de unión al receptor de trombina, acción inhibitoria de la agregación plaquetaria, y acción inhibitoria de la proliferación de células del músculo liso), se evaluaron mediante los siguientes métodos.

<Ejemplo de Ensayo 1>

[Ensayo de unión del receptor]

10 Se tomaron muestras de sangre de un adulto sano que no había ingerido fármacos durante una semana, y se añadió como anticoagulante ácido cítrico al 3,8% (una relación de 1:9 con respecto a la sangre). La mezcla se centrifugó entonces a 100 g durante 10 minutos a temperatura ambiente para producir plasma rico en plaquetas (PRP). El precipitado de plaquetas obtenido centrifugando el PRP se homogeneizó con un homogeneizador Dounce, y entonces se centrifugó a 40.000 g durante 60 minutos para producir membrana plaquetaria. La membrana plaquetaria se suspendió en una disolución preparada añadiendo DMSO (dimetilsulfóxido) a concentración de 1% a  
15 Tampón 1: un tampón de Tris-HCl 50 mM que contiene MgCl<sub>2</sub> 10 mM y EGTA 1 mM (ácido etilenglicoltetraacético), y la suspensión se almacenó a -80°C. Se añadieron albúmina bovina y DMSO al Tampón 1 a 0,1% y 20%, respectivamente, para obtener disoluciones de preparación para el compuesto de ensayo. Los compuestos de ensayo (20 µl) diluidos a diversas concentraciones con las disoluciones de preparación se añadieron a una placa de 96 pocillos Multiscreen. A continuación, se añadieron 80 µl de 25 nM de [<sup>3</sup>H]Ala-(4-fluoro) Phe-Arg-(ciclohexil)Ala-(homo)Arg-Tyr-NH<sub>2</sub> (TRAP de alta afinidad) diluida con Tampón 1, y se mezcló a conciencia con aquellos. Después de añadir 100 µl de la suspensión de membrana plaquetaria previamente preparada (0,4 mg/ml) y de mezclar, se llevó a cabo la incubación a 37°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró por succión y después se aclaró 3 veces con 200 µl de Tampón 1. A continuación, se añadieron 30 µl de líquido de recuento por centelleo, para la medida de la radioactividad de la placa usando un Top Counter (Packard), el valor de la radioactividad en presencia del compuesto de ensayo menos la porción de unión no específica se dividió entre el valor de la unión específica (el valor de la unión en ausencia del compuesto menos la porción de unión no específica) para determinar la relación de  
20 unión, a partir de la que se calculó el valor de IC<sub>50</sub>. El valor de unión no específica se obtuvo con adición de 10 µM de TRAP de alta afinidad. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

<Ejemplo de Ensayo 2>

[Efectos inhibidores sobre la agregación plaquetaria usando plasma rico en plaquetas]

30 Se tomaron muestras de sangre de un adulto sano que no había tomado fármacos durante una semana, y se añadió como anticoagulante ácido cítrico al 3,8% (una relación de 1:9 con respecto a la sangre). La mezcla se centrifugó entonces a 100 g durante 10 minutos a temperatura ambiente para producir plasma rico en plaquetas (PRP). La sangre sin PRP se centrifugó adicionalmente a 1000 g durante 10 minutos para producir plasma pobre en plaquetas (PPP). El número de plaquetas se contó usando un contador de hemocitos automático de múltiples parámetros (K4500, Sysmex), y el PRP se diluyó hasta aproximadamente 300.000/µl con el PPP. La actividad de agregación plaquetaria se determinó de la siguiente manera usando un Aggregometer (MC Medical). Se añadió GPRP-NH<sub>2</sub> (concentración final 1 mM, 25 µl) como inhibidor de la polimerización de fibrina al PRP (175 µl), después de lo cual se añadió disolución de Tyrode libre de Ca (control) o la suspensión de compuesto de ensayo (25 µl) a diferentes concentraciones, la incubación se llevó a 37°C durante 3 minutos, y después se añadieron 25 µl de trombina a la  
40 concentración mínima requerida para producir agregación máxima (concentración final: concentración óptima entre 0,5-1,5 unidades/ml), para el inicio de la agregación plaquetaria. El PRP y la disolución de Tyrode libre de Ca (control) o las disoluciones de preparación a diversas concentraciones se preincubaron a 37°C durante 60 minutos, antes de la reacción de agregación plaquetaria en algunos experimentos. Después de la adición de trombina, la reacción de agregación se examinó durante 6 minutos, y las áreas bajo las curvas de agregación se compararon para determinar la relación de inhibición, a partir de la cual se calculó el valor de IC<sub>50</sub>. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

<Ejemplo de Ensayo 3>

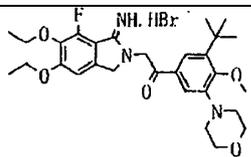
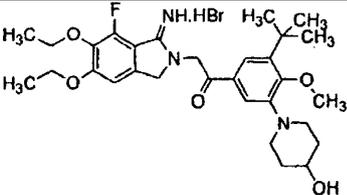
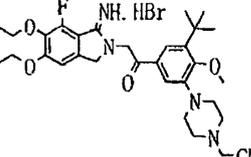
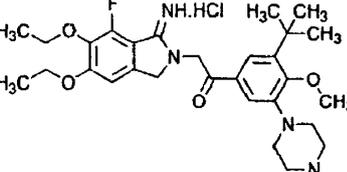
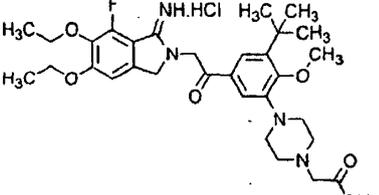
[Ensayo de proliferación de células del músculo liso de rata]

50 Se aislaron células del músculo liso vascular (rSMC) a partir de aorta de rata SD macho mediante el método de explante. Como medio de proliferación, se usó medio DMEM (Sigma) que contiene 10% de suero fetal bovino (GibcoBRL), estreptomycin y penicilina, y el subcultivo se llevó a cabo a 37°C en presencia de CO<sub>2</sub> al 5%. El cultivo se inició después de añadir 100 µl de suspensión de rSMC en medio de proliferación a una concentración de 1 x 10<sup>4</sup> células/ml, a una placa de 96 pocillos. Después de 3 días, las células se aclararon dos veces con 100 µl de medio

5 DMEM, el medio se cambió por 100  $\mu$ l de medio DMEM que contiene 0,1% de albúmina (medio de inanición), y se inició la inanición del suero. El medio se cambió dos días después de la inanición del suero, se añadieron 80  $\mu$ l de medio de inanición y 10  $\mu$ l del compuesto de ensayo diluido a diferentes concentraciones con el medio de inanición, y entonces se añadieron 10  $\mu$ l de trombina disuelta en el medio de inanición (concentración final: 0,1 unidades/ml) antes de la incubación posterior durante 2 días.

10 Al añadir 20  $\mu$ l de MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio) disuelto en DPBS a 7,5 mg/ml, la incubación se continuó durante 4 horas. El medio se eliminó por succión, se añadieron 50  $\mu$ l de una disolución de 10% de SDS/0,029% de amoníaco, y la mezcla se dejó reposar durante 2 horas en una incubadora de CO<sub>2</sub> para la lisis completa de las células. Como índice de proliferación celular, se midió la OD 590 nm usando un lector de placas (EL340, BIO-TEK Instruments Inc.), y el valor de OD de control (valor de OD en ausencia del compuesto de ensayo) menos el valor de OD en presencia del compuesto de ensayo se dividió entre el valor de OD de control menos el valor de OD del blanco (valor de OD sin estimulación con trombina) para determinar la relación de inhibición, a partir de la cual se calculó el valor de IC<sub>50</sub>. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo n°	Compuesto	Nombre del compuesto	RBA IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Thr IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Rata SMC IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
Ejemplo 1		Hidrobromuro de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolino-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona	0,026	0,041	0,032
Ejemplo de referencia 2		Hidrobromuro de 1-[3-terc-butil-5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-metoxi-fenil]-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)etanona	0,029	0,084	0,023
Ejemplo de referencia 3		Hidrobromuro de (4-{3-terc-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-2-metoxi-fenil}-piperazin-1-il)-acetonitrilo	0,045	0,057	0,075
Ejemplo 4		Dihidrocloruro de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona	0,03	0,028	0,052
Ejemplo 5		Dihidrocloruro del ácido (4-{3-terc-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-2-metoxi-fenil}-piperazin-1-il)-acético	0,017	0,021	0,15

15 Los compuestos de la presente invención y sus sales mostraron excelente capacidad de unión al receptor de trombina en el Ejemplo de Ensayo 1, y capacidad de unión especialmente selectiva con el receptor de trombina PAR1. Además, los compuestos de la invención y sus sales mostraron excelente acción inhibidora de la agregación plaquetaria en el Ejemplo de Ensayo 2. Los compuestos de la invención y sus sales también mostraron excelente acción inhibidora de la proliferación de células del músculo liso en el Ejemplo de Ensayo 3.

#### Aplicabilidad industrial

La presente invención proporciona nuevos derivados de 2-iminopirrolidina y sus sales. Los compuestos de la invención y sus sales muestran excelente antagonismo del receptor de trombina y un antagonismo especialmente

5 selectivo por receptores de trombina PAR1. Los compuestos de la invención y sus sales pueden inhibir por lo tanto la respuesta celular a trombina, que incluye la agregación plaquetaria, sin inhibir la actividad catalítica de la trombina que convierte fibrinógeno en fibrina, y también pueden inhibir la proliferación del músculo liso vascular que se produce como resultado del daño a las paredes vasculares por angioplastia coronaria y similar, basado en la inhibición selectiva de PAR1.

10 De este modo, los compuestos de la invención y sus sales son útiles como antagonistas del receptor de trombina (especialmente antagonistas del receptor de trombina PAR1), inhibidores de la agregación plaquetaria (agentes antitrombóticos) e inhibidores de la proliferación de células del músculo liso, a la vez que también son útiles como agentes terapéuticos o preventivos para restenosis durante o tras angioplastia, angina inestable, angina estable, infarto de miocardio, infarto cerebral, oclusión arterial periférica y similar, como agentes terapéuticos o preventivos para trombosis venosas tales como trombosis de venas profundas, embolia pulmonar y embolia cerebral acompañada de fibrilación arterial, glomerulonefritis y similar, como agentes antiinflamatorios o como agentes contra la restenosis.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en
- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolino-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- 5 1-{3-terc-butil-5-[4-(2-hidroxi-acetil)piperazin-1-il]-4-metoxi-fenil}-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona,
- (4-{3-terc-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-2-metoxi-fenil}piperazin-1-il)-acetato de etilo,
- 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidroisoindol-2-il)-etanona, y
- 10 ácido (4-{3-terc-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-2-metoxifenil}-piperazin-1-il)-acético.
2. El compuesto según la reivindicación 1, que es 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolino-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona o una sal de la misma.
3. El compuesto según la reivindicación 1, que es 1-{3-terc-butil-5-[4-(2-hidroxi-acetil)piperazin-1-il]-4-metoxi-fenil}-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona o una sal de la misma.
- 15 4. El compuesto según la reivindicación 1, que es (4-{3-terc-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidroisoindol-2-il)-acetil]-2-metoxifenil}piperazin-1-il)-acetato de etilo o una sal del mismo.
5. El compuesto según la reivindicación 1, que es 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona o una sal de la misma.
- 20 6. El compuesto según la reivindicación 1, que es ácido (4-{3-terc-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-2-metoxi-fenil}-piperazin-1-il)-acético o una sal del mismo.
7. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, que es hidrobromuro de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-morfolino-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona.
8. El compuesto según la reivindicación 1 ó 3, que es hidrobromuro de 1-{3-terc-butil-5-[4-(2-hidroxi-acetil)piperazin-1-il]-4-metoxifenil}-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona.
- 25 9. El compuesto según la reivindicación 1 ó 4, que es dihidrocloruro de (4-{3-terc-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-2-metoxifenil}piperazin-1-il)-acetato de etilo.
10. El compuesto según la reivindicación 1 ó 5, que es dihidrocloruro de 1-(3-terc-butil-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etanona.
- 30 11. El compuesto según la reivindicación 1 ó 6, que es dihidrocloruro del ácido (4-{3-terc-butil-5-[2-(5,6-dietoxi-7-fluoro-1-imino-1,3-dihidroisoindol-2-il)-acetil]-2-metoxi-fenil}-piperazin-1-il)-acético.